



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją leku
Yescarta (axicabtagene ciloleucel)
we wskazaniu:
w ramach programu lekowego „Leczenie
aksykabtagenem cyloleucel chorych na chłoniaki z
dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.53.2020

Data ukończenia: 26 lutego 2021

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. 2019 poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

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

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. 2019 poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. 2019 poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

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

DDD	określona dawka dobowa (ang. defined daily dose)
DLBCL	chłoniak rozlany z dużych komórek (ang. diffuse large B-cell lymphoma)
DLBCL, NOS	chłoniak rozlany z dużych komórek B, bliżej nieokreślony (ang. diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified)
DoR	czas trwania remisji (ang. duration of remission)
DOX	dokсорubicyna
ECHO	echokardiografia
ECOG	skala oceny stanu sprawności pacjenta
EFS	przeżycie wolne od zdarzeń (ang. event-free survival)
EKG	elektrokardiogram
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EPI	epirubicyna hydrochloride
ESHAP	schemat leczenia z zastosowaniem etopozydu, metyloprednizolonu, cytarabiny, cisplatyny
ESMO	European Society for Medical Oncology
FACT-Lym	Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCB-type	typ z komórek ośrodków rozmnażania (ang. germinal center B-cell type)
GDP	schemat leczenia z zastosowaniem gemcytabiny, deksametazonu, karboplatyny
GemOx	schemat terapii z zastosowaniem gemcytabiny i oksaliplatyny
GTMPs	grupa leków terapii genowych (ang. Gene-Therapy Medicines)
GVHD	czynna choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. graft-versus-host disease)
HAS	Haute Autorité de Santé
HCV	zapalenie wątroby typu C
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności
HGBCL / HGBL	chłoniakiem z komórek B o dużym stopniu złośliwości (ang. high-grade B-cell lymphoma),
HGBL, NOS	chłoniak o wysokim stopniu złośliwości z komórek B, bliżej nieokreślony (high-grade B-cell lymphoma, NOS)
HR	iloraz ryzyka (hazardów) (ang. hazard ratio)
HSE	The Health and Safety Executive
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
IFRT	radioterapia pól zajętych (ang. involved-field radiotherapy)
INR	znormalizowany czas protrombinowy
IPI	Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (ang. International Prognostic Index)
ITT	zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. Intention-to-treat)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LDH	dehydrogenaza mleczanowa
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944)
MIDs	minimalne istotne klinicznie różnice (ang. minimally clinically important differences)
MSAC	Medical Services Advisory Committee

MUGA	wielobramkowa angiografia radioizotopowa
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
ne	nie do oszacowania/nie osiągnięto
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHL	chłoniaki nieziarnicze (ang. non-Hodking lymphoma)
NHS	The National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
n/o	nie oceniano
NOS	bliżej nieokreślony (ang. not otherwise specified)
NMR	wielobramkowa angiografia radioizotopowa
OAIi	oddział anestezjologii i intensywnej terapii
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
ORR	obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. objective response rate)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
OW	oddział wojewódzki
PACE	Patient and Clinician Engagement
PAS	Patient Access Scheme
PartSA	partitioned survival analysis
PASS	badanie bezpieczeństwa stosowania po wydaniu pozwolenia (ang. non-interventional post-authorisation safety study)
PAESS	badanie skuteczności po wydaniu pozwolenia (ang. post-authorisation efficacy study)
PET-CT	pozytonowa tomografia emisyjna
PFS	czas przeżycia bez progresji (ang. progression free survival)
PIX	piksantron
PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy
PMBCL / PMBL	pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B (ang. primary mediastinal large B-cell lymphoma)
PR	częściowa odpowiedź (remisja)
PSUR	okresowy raport o bezpieczeństwie (ang. periodic safety update report)
PT	czas protrombinowy
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
QoL	jakość życia (ang. quality of life)
R-CHOP	schemat chemioterapii z zastosowaniem rytuksymabu, cyklofosfamidu, doksorubicyny, winkrystyny, prednizonu
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RD	nawrót choroby
R-DHAP	schemat chemioterapii z zastosowaniem rytuksymabu, deksametazonu, cytarabiny, cisplatyny
R-ESHAP	schemat z zastosowaniem rytuksymabu, etopozydu, metyloprednizolonu, cytarabiny, cisplatyny

R-GDP	schemat leczenia z zastosowaniem rytuksymabu, cisplatyny, gemcytabiny i deksametazonu
R-Gem-Ox	schemat leczenia z zastosowaniem rytuksymabu, gemcytabiny, oksaliplatyny
R-hyperCVAD	schemat leczenia z zastosowaniem rytuksymabu, cyklofosfamidu, winkrystyny, doksorubicyny, deksametazonu
R-ICE	schemat leczenia z zastosowaniem rytuksymabu, ifosfamidu, karboplatyny, etopozytu
R-IVAC	schemat leczenia z zastosowaniem rytuksymabu, ifosfamidu, etopozytu, mesna, cytarabiny
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)
RTX	rytuksymab
SD	choroba stabilna
SMC	Scottish Medicine Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji (Dz. U. z 2020 r. poz. 357 z późn. zm.)
TIS	tisagenlecleucel
TFL	DLBCL powstałym w wyniku transformacji chłoniaka grudkowego (ang. transformed follicular lymphoma)
TS	wynik całkowity (ang. total score)
TTR	czas do wystąpienia odpowiedzi (ang. time to response)
UE	Unia Europejska
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 357 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1398.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji (Dz. U. z 2020 r. poz. 357 z późn. zm.)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
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	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	13
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	14
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	15
3.2. Problem zdrowotny	16
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	19
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	20
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	20
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	25
3.5. Refundowane technologie medyczne	25
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	26
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	29
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	35
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	36
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	38
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	38
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	38
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	41
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	43
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	43

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	45
4.3.	Komentarz Agencji	46
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	49
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	49
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	49
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	50
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	58
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	58
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	59
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	60
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	62
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	63
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	64
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	65
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	66
5.4.	Komentarz Agencji	66
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	68
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	68
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	68
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	69
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	72
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	74
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	76
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	81
6.4.	Komentarz Agencji	82
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	84
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	85
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	86
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	89
11.	Kluczowe informacje i wnioski	90
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	97
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	98
14.	Źródła.....	99
15.	Załączniki.....	101

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 23.12.2020
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1107.2020.11.AP

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:

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

- Wnioskowane wskazanie:

Leczenie aksykabtagenem cyloleucel chorych na chłoniaki z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

-
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

-
-

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny:

Kite Pharma EU B.V.
Tufsteen 1
2132 NT Hoofddorp
Holandia

Wnioskodawca:

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Postępu 17A
02-676 Warszawa
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 23.12.2020 r., znak PLR.4500.161.2020.21.AP (data wpływu do AOTMiT 23.12.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 357 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

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

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

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 21.01.2021, znak OT.4331.53.2020.TI.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Pismo z dnia 10.02.2021 z wyjaśnieniami poruszanych kwestii zostało przekazane Agencji w dniu 11.02.2021 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKTOR] Aksykabtagen cyloleucel (Yescarta®) w terapii nawrotowych lub opornych na leczenie chłoniaków rozlanych z dużych komórek B – analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.0. HTA Consulting, Kraków - październik 2020
- [REDAKTOR] Aksykabtagen cyloleucel (Yescarta®) w terapii nawrotowych lub opornych na leczenie chłoniaków rozlanych z dużych komórek B – analiza kliniczna. Wersja 2.0. HTA Consulting, Kraków - październik 2020
- [REDAKTOR] Aksykabtagen cyloleucel (Yescarta®) w terapii nawrotowych lub opornych na leczenie chłoniaków rozlanych z dużych komórek B – analiza ekonomiczna. Wersja 2.0. HTA Consulting, Kraków - październik 2020
- [REDAKTOR] Aksykabtagen cyloleucel (Yescarta®) w terapii nawrotowych lub opornych na leczenie chłoniaków rozlanych z dużych komórek B – analiza wpływu na budżet. Wersja 2.0. HTA Consulting, Kraków - październik 2020
- [REDAKTOR] Aksykabtagen cyloleucel (Yescarta®) w terapii nawrotowych lub opornych na leczenie chłoniaków rozlanych z dużych komórek B – analiza racjonalizacyjna. Wersja 2.0. HTA Consulting, Kraków - październik 2020
- [REDAKTOR] Porównanie aksykabtagenu cyloleucel (Yescarta®) z piksantronem (Pixuvri) w terapii nawrotowych lub opornych na leczenie chłoniaków rozlanych z dużych komórek B – analiza dodatkowo. Wersja 1.0. HTA Consulting, Kraków - październik 2020
- Pismo przewodnie z dnia 10 lutego 2021 w sprawie uzupełnienia wymagań minimalnych;

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

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego Yescarta

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Yescarta, Axicabtagene ciloleucel, dyspersja do infuzji, 0,4 – 2 x 10 ⁸ komórek, 68, ml, kod EAN: 05909991438487
Kod ATC	Kod ATC: L01XX70
Substancja czynna	aksykabtagen cyloleucel*
Wnioskowane wskazanie	<p>Leczenie aksykabtagenem cyloleucel chorych na chłoniaki z dużych komórek B (ICD-10 C83,C85)</p> <p>Potwierdzony histologicznie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL); • pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B (PMBCL); • chłoniak z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (HGBCL); • stransformowany w DLBCL chłoniak grudkowy (TFL);
Dawkowanie	<p>Yescarta to produkt przeznaczony wyłącznie do stosowania autologicznego.</p> <p>Pojedyncza dawka produktu Yescarta zawiera 2 x 10⁶ żywotnych limfocytów CAR-T na kilogram masy ciała (lub maksymalnie 2 x 10⁸ żywotnych limfocytów CAR-T dla pacjentów o masie ciała równej 100 kg i większej) w około 68 ml dyspersji w worku do infuzji.</p> <p>Należy potwierdzić dostępność produktu Yescarta przed rozpoczęciem limfodeplecji.</p> <p><i>Leczenie wstępne (chemioterapia limfodeplecyjna)</i></p> <p>W 5., 4. i 3. dniu przed infuzją produktu Yescarta należy zastosować chemioterapię limfodeplecyjną, składającą się z cyklofosfamidu w dawce 500 mg/m² podawanego dożylnie i fludarabiny w dawce 30 mg/m² podawanej dożylnie.</p> <p><i>Premedykacja</i></p> <p>Zaleca się podanie paracetamolu w dawce 500-1 000 mg doustnie i difenhydraminy w dawce 12,5 do 25 mg dożylnie lub doustnie (lub równoważnej) na około 1 godzinę przed infuzją produktu Yescarta.</p> <p>Nie zaleca się podawania ogólnoustrojowych kortykosteroidów w ramach profilaktyki, ponieważ mogą mieć wpływ na działanie produktu Yescarta.</p> <p><i>Monitorowanie</i></p> <p>Po infuzji pacjentów należy monitorować codziennie przez pierwsze 10 dni po infuzji pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych potencjalnego CRS, zdarzeń neurologicznych i innych toksyczności.</p> <p>Lekarze powinni rozważyć hospitalizację pacjenta przez pierwsze 10 dni po infuzji lub w momencie pojawienia się pierwszych objawów przedmiotowych lub podmiotowych CRS i (lub) zdarzeń neurologicznych.</p> <p>Po pierwszych 10 dniach od infuzji o monitorowaniu pacjenta zdecyduje lekarz.</p> <p>Pacjentów należy poinformować o konieczności pozostania w pobliżu kwalifikowanej placówki klinicznej przez co najmniej 4 tygodnie po infuzji.</p>
Droga podania	Produkt Yescarta jest podawany drogą infuzji dożylniej.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Yescarta, produkt stosowany w immunoterapii, to genetycznie zmodyfikowane autologiczne limfocyty T wiążące się z komórkami nowotworowymi prezentującymi CD19 i zdrowymi limfocytami B. Po połączeniu limfocytów CAR-T anty-CD19 z komórkami docelowymi prezentującymi CD19 domeny kostymulujące CD28 i CD3-zeta aktywują zstępujące kaskady sygnałowe, co prowadzi do aktywacji i proliferacji limfocytów T, a także do nabycia przez nie funkcji efektorowych i wydzielania zapalnych cytokin i chemokin. Ta sekwencja zdarzeń prowadzi do apoptozy i nekrozy docelowych komórek prezentujących CD19.

Źródło: ChPL Yescarta (data dostępu 22.01.2021)

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

*Yescarta (akcykaptagen cyloleucel) to genetycznie zmodyfikowane autologiczne limfocyty T skierowane przeciw CD19 stosowane w immunoterapii. Aby przygotować produkt Yescarta, od pacjenta pobiera się limfocyty T, które są następnie genetycznie modyfikowane w warunkach ex vivo metodą transdukcji retrowirusowej w celu uzyskania ekspresji chimerowego receptora antygenowego (ang. chimeric antigen receptor, CAR) zawierającego mysiego jednoczącego fragment Fv anty-CD19 połączony z domeną kostymulującą CD-28 i domeną sygnalizacyjną CD3-zeta. Żywe limfocyty CAR-T anty-CD19 są namnażane i z powrotem wprowadzane za pomocą infuzji do organizmu pacjenta, gdzie mogą rozpoznawać i eliminować komórki docelowe prezentujące CD19.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego – Yescarta

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EU/1/18/1299/001 23 sierpnia 2018, EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt Yescarta jest wskazany w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ang. diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) i pierwotnego chłoniaka śródpiersia z dużych komórek B (ang. primary mediastinal large B-cell lymphoma, PMBCL) u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego.
Status leku sierocego	Tak
Warunki dopuszczenia do obrotu	Produkt leczniczy oznaczony symbolem czarnego trójkąta, co oznacza, że produkt Yescarta będzie dodatkowo monitorowany. Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu

Zródło: ChPL Yescarta (data dostępu 22.01.2021)

Produkt leczniczy Yescarta został zarejestrowany jako produkt terapii zaawansowanej, w oparciu o opinię Komitetu ds. Terapii Zaawansowanych (CAT, ang. Committee for Advanced Therapies) działającego w ramach EMA. Terapia genowa lekiem Yescarta oparta jest na modyfikacji genetycznej limfocytów T pobranych od pacjenta.

W ChPL Yescarta w zakresie warunków lub ograniczeń dotyczących bezpieczeństwa i skutecznego stosowania produktu leczniczego, wskazano, iż aby zminimalizować ryzyko związane z leczeniem produktem Yescarta, podmiot odpowiedzialny ma obowiązek upewnić się, że szpitale i powiązane z nimi ośrodki, gdzie wydawany jest produkt Yescarta, są jednostkami kwalifikowanymi, zgodnie z uzgodnionym programem kontroli dystrybucji.

Przed rozpoczęciem leczenia pacjentów, podmiot odpowiedzialny ma obowiązek zapewnić natychmiastowy dostęp w ośrodku do co najmniej 1 dawki tocilizumabu, stosowanego do leczenia CRS, dla każdego pacjenta. Szpitale powinny mieć zapewniony dostęp do dodatkowej dawki tocilizumabu w ciągu 8 godzin od poprzedniego podania każdej dawki.

Produkt Yescarta będą otrzymywały tylko szpitale i powiązane z nimi kwalifikowane ośrodki, jedynie gdy fachowy personel medyczny zaangażowany w leczenie pacjenta ukończył program edukacyjny w tym zakresie.

Dodatkowo podmiot odpowiedzialny został zobowiązany do wykonania nieinterwencyjnego badania bezpieczeństwa stosowania po wydaniu pozwolenia (ang. Non-interventional post-authorisation safety study, PASS): w celu oceny profilu bezpieczeństwa stosowania, w tym długoterminowego bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z nowotworami złośliwymi wywodzącymi się z limfocytów B, leczonych akcykaptagenem cyloleucelem po wydaniu pozwolenia, wnioskodawca powinien przeprowadzić i przedstawić badanie na podstawie rejestru.

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

W Agencji nie oceniano produktu leczniczego Yescarta (axicabtagene ciloleucel) stosowanego w leczeniu chorych na chłoniaki z dużych komórek B.

Natomiast terapia produktem leczniczym Kymriah (tisagenlecleucel) była czterokrotnie przedmiotem oceny Agencji. Ocena Agencji dotyczyła zasadności finansowania Kymriah ze środków publicznych w ramach:

- ratunkowego dostępu do technologii lekowych we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna z komórek B (ICD-10: C91.0) (zlecenie nr 312/2019 w BIP Agencji) oraz nawrotowy, oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużej komórki B (ICD-10: C85.7) (zlecenie nr 303/2019 w BIP Agencji).

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

- wniosku refundacyjnego we wskazaniu leczenie tisagenlecleucelem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B (ICD-10 C91.0) (zlecenie nr 239/2020 w BIP Agencji) oraz we wskazaniu leczenie tisagenlecleucelem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85) (zlecenie nr 237/2020 w BIP Agencji).

Opinia Rady Przejrzystości była pozytywna natomiast Prezesa AOTMiT była negatywna co do zasadności finansowania leku Kymriah w DLBCL (Opinia Rady Przejrzystości nr 11/2021 z dnia 1 lutego 2021 r., Opinia Prezesa AOTMiT nr 11/2021 z dnia 5 lutego 2021 r.). W przypadku zastosowania leku Kymriah we wskazaniu ALL opinia zarówno Rady Przejrzystości oraz Prezesa AOTMiT były negatywne (Opinia Rady Przejrzystości nr 7/2021 z dnia 25 stycznia 2021 r., Opinia Prezesa AOTMiT nr 7/2021 z dnia 30 stycznia 2021 r.).

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. 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]

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w analizie wpływu na budżet aktualnie w Polsce 2 ośrodki posiadają odpowiedni certyfikat dokumentujący uprawnienia do przeprowadzania immunoterapii CAR-T:

- Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu;
- Klinika Transplantacji Szpiku i Onkohematologii, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy oddział w Gliwicach.

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	<p>a.</p> <p>b.</p> <p>c.</p> <p>d.</p> <p>2)</p> <p>3)</p> <p>4)</p> <p>5)</p> <p>6)</p> <p>7)</p> <p>8)</p>
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

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

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

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie refundacyjne leku Yescarta definiowane jest przez kryteria kwalifikacji do złożonego wraz z wnioskiem programu lekowego „Leczenie aksykabtagenem cyloleucel chorych na chłoniaki z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)”. Zgodnie z treścią wnioskowanego programu lekowego aksykabtagen cyloleucel ma być stosowany u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z dużych komórek B:

chłoniak rozlany z dużych komórek B, (ang. diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL);

pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B, (ang. primary mediastinal large B-cell lymphoma, PMBCL, PMBL);

chłoniak z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (ang. high-grade B-cell lymphoma, HGBCL);

stransformowany w DLBCL chłoniak grudkowy (ang. transformed follicular lymphoma, TFL).

W programie powyższą populację ograniczono do pacjentów:

- z udokumentowanym niepowodzeniem dwóch lub więcej linii leczenia systemowego;
- z wcześniejszym leczeniem zawierającym przeciwciało anty-CD20 i antracykliny;
- z opornością na ostatnią otrzymaną linię leczenia lub wznową/progresją w ciągu 12 miesięcy od przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych (auto-HSCT);

Wyżej wymienione ograniczenia populacji w wnioskowanym programie lekowym stanowią implementację wybranych kryteriów włączenia do badania rejestracyjnego ZUMA-1.

Według zapisów chpl produkt Yescarta jest wskazany w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) i pierwotnego chłoniaka śródpiersia z dużych komórek B (PMBCL) u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego.

Dodatkowe zawężenia występujące w propozycji programu lekowego, czyni wskazanie refundacyjne bardziej restrykcyjnym w porównaniu do zapisów rejestracyjnych, gdzie istnieje tylko zapis odnoszący się do dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego. Ponadto wskazanie rejestracyjne wymienia tylko dwie postacie chłoniaków z dużych komórek B (DLBCL i PMBCL).

W dokumencie EPAR, Komitet ds. produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) odwołując się do zaktualizowanej klasyfikacji WHO podkreślił brak konieczności wyszczególnienia transformowanego w DLBCL chłoniaka grudkowego (TFL) we wskazaniu rejestracyjnym.

Analiza populacji pacjentów (n=101) zakwalifikowanych do 2 fazy badania rejestracyjnego ZUMA-1 pokazuje, że do badania włączono pacjentów z potwierdzonym histologicznie DLBCL (N=77), PMBCL (N=8) lub DLBCL powstałym w wyniku transformacji chłoniaka grudkowego TFL (N=16) wg klasyfikacji WHO z 2008 r. Grupa pacjentów z DLBCL w badaniu ZUMA-1 obejmowała pacjentów z nieokreślonym DLBCL, innymi podtypami DLBCL oraz chłoniakiem z limfocytów B o wysokim stopniu złośliwości (ang. high-grade B-cell lymphoma, HGBCL) wg klasyfikacji WHO z 2016 r. U czterdziestu siedmiu pacjentów oceniono obecność rearanzacji MYC, BCL-2 i BCL-6. U trzydziestu pacjentów stwierdzono DLBCL z podwójną ekspresją (nadekspresję zarówno MYC, jak i białka BCL-2), u 5 pacjentów stwierdzono HGBCL z rearanzacją genów MYC oraz BCL2 lub BCL6 (podwójna lub potrójna translokacja), a u 2 pacjentów stwierdzono nieokreślonego HGBCL. U sześćdziesięciu sześciu pacjentów przeprowadzono klasyfikację pochodzenia komórek (podtyp wywodzący się z komórek zarodkowych [GCB] lub podtyp wywodzący się z aktywowanych limfocytów B [ABC]). Spośród nich, u 49 pacjentów wystąpił podtyp GCB, a u 17 – podtyp ABC.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

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

Grupa limitowa

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

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

Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

Zaproponowana cena zbytu netto leku Yescarta wynosi [redacted], natomiast cena hurtowa brutto wynosi [redacted]. Zgodnie z informacją od wnioskodawcy cena leku obejmuje koszt wszelkich działań wykonanych od momentu przekazania limfocytów T pobranych od pacjenta w wyniku leukaferazy do momentu dostarczenia limfocytów CAR-T anty-CD19 do podania pacjentowi (w tym zamrożenie pobranych limfocytów T, ich genetyczną modyfikację i namnażanie żywotnych limfocytów CAR-T anty CD19, a także transport limfocytów T i limfocytów CAR-T anty CD19). [redacted]

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Chłoniaki nieziarnicze (NHL, ang. non-Hodking lymphoma) to nowotwory tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych. Cechą charakterystyczną NHL jest rozrost klonalny komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, T lub naturalnych komórek cytotoksycznych (NK).

Pierwotne chłoniaki śródpiersia z dużych komórek B (ang. primary mediastinal large B-cell lymphoma, PMBCL/ PMBL) i chłoniaki rozlane z dużych komórek B (DLBCL, ang. diffuse large B-cell lymphoma) odmiana chłoniaków nieziarniczych wywodzących się z dojrzałych obwodowych limfocytów B, pochodzących z ośrodków rozmnażania.

Etiologia większości NHL nie jest znana. Istnieje wiele czynników o udowodnionym związku przyczynowym z zachorowaniem, w tym środowiskowe, infekcyjne, immunologiczne i jatrogenne. Istotną rolę odgrywa też predyspozycja genetyczna. Większą zachorowalność na DLBCL obserwuje się u pracowników przemysłu chemicznego (gumowego oraz petrochemicznego), rolników (kontakt z herbicydami i pestycydami), a także wśród osób narażonych na kontakt z benzenem, azbestem oraz promieniowaniem jonizującym. Istnieje również związek między zakażeniami wirusowymi, a występowaniem określonych podtypów chłoniaków nie-Hodgkina.

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

Tabela 5. Stopień zaawansowania klinicznego chłoniaków wg skali Ann Arbor

Stopień	Charakterystyka
I/IE	Zajęcie jednej grupy węzłów chłonnych lub narządu limfatycznego (I) lub jednego narządu pozalimfatycznego (IE)
II/IIIE	Zajęcie dwóch lub więcej grup węzłów chłonnych lub narządów limfatycznych po jednej stronie przepony (II), ewentualnie z dodatkowym zajęciem jednego narządu pozalimfatycznego po tej samej stronie przepony (IIIE)
III/IIIE	Zajęcie dwóch lub więcej grup węzłów chłonnych lub narządów limfatycznych po obu stronach przepony (III), któremu może towarzyszyć zajęcie jednego narządu pozalimfatycznego (IIIE)
IV	Rozsiane zajęcie narządów pozalimfatycznych, z lub bez zajęcia węzłów chłonnych i narządów limfatycznych
Brak lub obecność objawów ogólnych choroby (tj. gorączki >38°C trwającej bez uchwytnej przyczyny dłużej niż 2 tygodnie i/lub potów nocnych i/lub chudnięcia, tj. utraty $\geq 10\%$ masy ciała w czasie nie dłuższym niż 6 miesięcy oznacza się odpowiednio literą A lub B.	

Tabela 6. Międzynarodowy Indeks Prognostyczny* (IPI – International Prognostic Index)

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

* IPI dla chorych z chłoniakami wielkokomórkowymi rozlanymi (DLCL)

Skróty: LDH - dehydrogenaza mleczanowa

Klasyfikacja

Zgodnie z obowiązującą klasyfikacją nowotworów układu chłonnego według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. World Health Organization) z 2016 r. pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B, chłoniak rozlany z dużych komórek B oraz chłoniak o wysokim stopniu złośliwości z komórek B stanowi podtyp nowotworów z dojrzałych komórek B (ang. mature B-cell neoplasms). Poniżej przedstawiono wybrane typy nowotworów z dojrzałych komórek B według klasyfikacji WHO 2016:

- chłoniak rozlany z dużych komórek B, bliżej nieokreślony (DLBCL, NOS, ang. diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified):
 - typ z komórek ośrodków rozmnażania (GCB-type, ang. germinal center B-cell type),
 - typ z aktywowanych komórek B (ABC-type, ang. activated B-cell type);
- pierwotny chłoniak rozlany z dużych komórek ośrodkowego układu nerwowego (primary DLBCL, CNS, ang. primary DLBCL of the central nervous system);

- chłoniak rozlany z dużych komórek B, bliżej nieokreślony, EBV+ (EBV+ DLBCL, NOS, ang. Epstein Barr virus positive diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified);
- chłoniak rozlany z dużych komórek B związany z przewlekłym zapaleniem (ang. DLBCL associated with chronic inflammation);
- chłoniak rozlany z dużych komórek B, bliżej nieokreślony, HHV8+ (HHV8+ DLBCL, NOS, ang. human herpesvirus 8 positive diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified);
- chłoniak o wysokim stopniu złośliwości z komórek B, bliżej nieokreślony (**HGBL**, NOS, high-grade B-cell lymphoma, NOS);
- Chłoniak o wysokim stopniu złośliwości z komórek B z rearanżacjami MYC i BCL2 i/lub BCL6 (**HGBL**, MYC-R and BCL2-R and/or BCL6-R; high-grade B-cell lymphoma, with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements);
- Pierwotny chłoniak śródpiersia (grasicy) z dużych komórek B (**PMBL**, **PMBCL**).

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

C83 Chłoniak nieziarniczny rozlany

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

C85 Inne i nieokreślone postacie chłoniaka nieziarnicznego

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

Epidemiologia

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

Szczególną sytuacją kliniczną jest transformacja FL w DLBCL, której roczną częstość szacuje się na 2–3%, jednak wyniki retrospektywnego badania Spanish Lymphoma Oncology Group wskazują, że 5-letnie skumulowane ryzyko transformacji w DLBCL może sięgać aż 7%.

PMBL jest chłoniakiem rzadkim, stanowi 2–4% chłoniaków nieziarnicznych i 6–10% wszystkich chłoniaków rozlanych z dużych komórek B (DLBCL). Stanowi również ok. 6% wszystkich chłoniaków u dorosłych. Występuje głównie u młodych dorosłych, mediana wieku – 35 lat i występuje dwukrotnie częściej u kobiet.

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

Rokowanie

DLBCL

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

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

PMBCL

Prawdopodobieństwo nawrotu po udanej wstępnej terapii PMBCL, wydaje się niższe niż w przypadku innych DLBCL, pacjenci, u których odpowiedź trwa dłużej niż 18 miesięcy, prawdopodobnie zostaną wyleczeni. Rokowania u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie PMBCL (rrPMBCL) jest złe, szczególnie u pacjentów, którzy nie kwalifikują się lub mają nawrót po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych zastosowanym w ramach drugiej linii w wyniku agresywnego i opornego na chemioterapię charakteru choroby.

TFL

Transformacja chłoniaka grudkowego w DLBCL wiąże się ze złym rokowaniem, mediana OS wynosi poniżej 2 lat. Chorzy, którzy mają zlokalizowaną chorobę i nie byli wcześniej poddani chemioterapii, rokują lepiej niż pacjenci z zaawansowanym chłoniakiem. Pięcioletnie OS wynosi odpowiednio 66% w porównaniu z 19%.

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

Źródło: OT.422.114.2019, KRN 2018, Raut 2015, PTOK 2020, ICD-10; EPAR Yescarta - EMA/481168/2018; G. Poniatowska-Broniek 2008; Szczeklik 2018; OT.422.53.2020

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego do terapii produktem leczniczym Yescarta mają być kwalifikowani pacjenci z chłoniakami z dużych komórek B, którzy mają:

- udokumentowane niepowodzenie dwóch lub więcej linii leczenia systemowego;
- wcześniejsze leczenie zawierające przeciwciało anti-CD20 i antracykliny;
- oporność na ostatnią otrzymaną linię leczenia lub wznowa/progresja w ciągu 12 miesięcy od przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych (auto-HSCT);

Pacjenci z chłoniakami z dużych komórek B (DLBCL, PMBCL, HGBCL, TFL) kwalifikowani są zgodnie ICD-10 do kodów C83 lub C85.

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

Tabela 7. Liczba chorych z kodem C83 lub C85 leczonych RTX lub auto-HSCT wg danych NFZ

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

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

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

Tabela 8. Liczba chorych z kodem C83 lub C85 leczonych piksantronem lub allo-HSCT wg danych NFZ

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

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

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

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W niniejszym opracowaniu wykorzystano wyniki wyszukiwania przeprowadzonego w dniu 31.12.2020 r. na potrzeby analizy weryfikacyjnej OT.4331.38.2020. Celem przeprowadzonego wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej było wskazanie miejsca w wytycznych ocenianej terapii oraz wskazanie komparatorów. Przeszukano następujące źródła:

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

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

Najważniejsze informacje dotyczące zaleceń postępowania terapeutycznego w przypadku pacjentów z chłoniakami z dużych komórek B (DLBCL, PMBCL, HGBCL, TFL) w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Rekomendacje polskie	
PTOK 2020	<p>Zalecenia postępowania terapeutycznego w rozlanym chłoniaku z dużych komórek B</p> <p><u>Zalecenia dotyczące opornej lub nawrotowej choroby:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy kwalifikujący się do transplantacji powinni otrzymać leczenie ratunkowe oparte na chemioterapii niewykazującej krzyżowej oporności wobec wcześniej stosowanych leków, a po uzyskaniu CR należy przeprowadzić auto-HSCT (IA); • pacjenci uzyskujący PR po leczeniu ratunkowym powinni otrzymać chemioterapię kolejnej linii, a w przypadku uzyskania CR — konsolidację za pomocą auto-HSCT; auto-HSCT należy także rozważyć u osób uzyskujących PR (IIB); • w przypadku lokoregionalnych nawrotów choroby, zwłaszcza będących zmianami PET(+) po zakończeniu leczenia ratunkowego, należy rozważyć przeprowadzenie okołotransplantacyjnej radioterapii (IIB); • nie ma jednoznacznych wytycznych stosowania procedury allo-HSCT zamiast auto-HSCT, mimo to opcję tę należy rozważyć w przypadku chorych młodszych wysokiego ryzyka, niemających wystarczającej liczby autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych do auto-HSCT (IIC); • niektórzy pacjenci z nawrotem choroby po auto-HSCT mogą być potencjalnymi kandydatami do leczenia ratunkowego kolejnej linii i procedury allo-HSCT (IIB). <p>Rokowanie u chorych na DLBCL, którzy nie odpowiedzieli na leczenie II linii, jest złe — odsetki 1–3-letnich OS nie przekraczają 10%. W takim przypadku pacjenci powinni być kwalifikowani do leczenia kolejnej linii, najlepiej w ramach badań klinicznych nad nowymi cząstkami.</p> <p>U chorych z nawrotowym/opornym DLBCL, niekwalifikujących się do auto-HSCT, wartościową opcją terapeutyczną jest zastosowanie <u>polatuzumabu vedotinu</u> (przeciwciało anti-CD79b sprzężone z lekiem antymitotycznym — aurystatyną E), zwłaszcza w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem. (...)</p> <p>Inną opcją terapeutyczną dla chorych z nawrotowym/opornym DLBCL, po wykazaniu nieskuteczności co najmniej dwóch linii wcześniejszego leczenia, może być <u>piksantron</u> — pochodna antracyklin o zredukowanej toksyczności kardiologicznej. (...)</p> <p>Chociaż odsetki odpowiedzi na leczenie ratunkowe są obecnie niższe niż uzyskiwane przed stosowaniem immunochemioterapii, rokowanie po auto-HSCT wydaje się podobne u chorych z zachowaną chemiowrażliwością, dlatego rekomendacje dotyczące zastosowania auto-HSCT w tych przypadkach pozostają niezmienione. (...)</p> <p>Rokowanie u chorych z nawrotem po auto-HSCT jest złe. Tylko nieliczni pacjenci wykazują odpowiedź na leczenie ratunkowe kolejnej linii, a tym samym mogą być potencjalnymi kandydatami do procedury przeszczepienia allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation). Czas do nawrotu choroby po auto-HSCT i chemiowrażliwość na leczenie ratunkowe kolejnej linii są najważniejszymi czynnikami predykcyjnymi powodzenia leczenia. Chorzy, którzy nie uzyskali co najmniej PR, nie powinni być kwalifikowani do allo-HSCT.</p> <p>Zalecenia postępowania terapeutycznego w chłoniaku grudkowym</p> <p>Schemat postępowania w przypadku transformacji chłoniaka grudkowego (FL, follicular lymphoma) w chłoniaka rozlanego z dużych komórek B — brak odpowiedzi lub progresja choroby po wcześniejszym leczeniu. Dostępne opcje terapeutyczne to protokoły przewidziane dla DLBCL powstałych de novo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Badania kliniczne; • RIT — radioimmunoterapia; • BSC; • auto-HSCT lub allo-HSCT (młodzi chorzy z zachowaną chemiowrażliwością, przede wszystkim w ramach badań klinicznych, do rozważenia procedura niemieloablacyjna); • IS-RT — radykalna radioterapia obszarów pierwotnie zajętych; <p>Brak oddzielnych rekomendacji dla PMBCL, HGBCL.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji <u>Poziomy jakości dowodów naukowych:</u> I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru) <u>Kategorie rekomendacji:</u> A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce C — Wskazania określone indywidualnie</p>
Rekomendacje zagraniczne	
NCCN 2020 (amerykańskie)	<p>Zalecenia terapeutyczne dla nawrotowego lub opornego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B: Wszystkie rekomendacje są oznaczone kategorią 2A, chyba, że zaznaczono inaczej.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Konflikt interesów: część autorów zgłosiła konflikt interesów	<p>W wytycznych wskazano, że po osiągnięciu częściowej odpowiedzi na chemioterapię opartą na rytuksymabie w pierwszej linii należy zastosować leczenie jak w chłoniaku opornym lub nawrotowym.</p> <p><u>W przypadku pacjentów po niepowodzeniu terapii I linii kwalifikujących się do transplantacji należy zastosować terapię II i kolejnych linii leczenia, a następnie w zależności od odpowiedzi przeprowadzić:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • chemioterapię wysokodawkową z przeszczepem autologicznych komórek macierzystych (kategoria 1) ± radioterapia zajętego miejsca lub • udział w badaniu klinicznym lub • allogeniczny przeszczep komórek macierzystych w wybranych przypadkach ± radioterapia zajętego miejsca lub • terapię anty-CD19 komórkami CAR-T, <p>a w przypadku braku odpowiedzi lub progresji choroby należy zastosować terapię zalecaną w przypadku co najmniej drugiego nawrotu.</p> <p><u>W przypadku pacjentów po niepowodzeniu terapii I linii niekwalifikujących się do transplantacji należy zastosować:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • udział w badaniu klinicznym lub • terapię II i kolejnych linii lub • paliatywną radioterapię zajętego miejsca lub • najlepsze leczenie wspomagające. <p><u>W przypadku pacjentów z drugim lub kolejnym nawrotem (częściowa odpowiedź, nawrót choroby lub progresją choroby) należy zastosować:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • terapię anty-CD19 komórkami CAR-T (jeśli nie była stosowana wcześniej) lub • udział w badaniu klinicznym lub • alternatywną terapię II lub kolejnych linii lub • paliatywną radioterapię zajętego miejsca lub • najlepsze leczenie wspomagające. <p><u>Terapia zalecana w II i kolejnych liniach leczenia u pacjentów kwalifikujących się do transplantacji:</u></p> <p>Schematy preferowane (w kolejności alfabetycznej):</p> <ul style="list-style-type: none"> • DHAP (deksametazon, cisplatyna, cytarabina) ± rytuksymab • DHAX (deksametazon, cytarabina, oksaliplatyna) ± rytuksymab • GDP (gemcytabina, deksametazon, cisplatyna) ± rytuksymab lub (gemcytabina, deksametazon, karboplatyna) ± rytuksymab • ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd) ± rytuksymab <p>Inne zalecane schematy (w kolejności alfabetycznej):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ESHAP (etopozyd, metyloprednizolon, cytarabina, cisplatyna) ± rytuksymab • GemOX (gemcytabina, oksaliplatyna) ± rytuksymab • MINE (mesna, ifosfamid, mitoksantron, etopozyd) ± rytuksymab <p><u>Terapia zalecana w II i kolejnych liniach leczenia u pacjentów niekwalifikujących się do transplantacji:</u></p> <p>Schematy preferowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • GemOX ± rytuksymab • Polatumumab wedotin ± bendamustyna ± rytuksymab (po co najmniej 2 wcześniejszych terapiach); <p>Inne zalecane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CEPP (cyklofosfamid, etopozyd, prednizon, prokarbazyna) ± rytuksymab – (doustnie lub dożylnie); • CEOP (cyklofosfamid, etopozyd, winkrystyna, prednizon) ± rytuksymab; • DA-EPOCH (etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna) ± rytuksymab; • GDP ± rytuksymab lub (gemcytabina, deksametazon, karboplatyna) ± rytuksymab; • Gemcytabina, winorelbina ± rytuksymab (kategoria 3) • Rytuksymab • Tafasitamab + lenalidomid; <p>Użyteczne w niektórych przypadkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brentuksymab wedotin w chorobie w limfoproliferacyjnej z komórek CD30+; • Bendamustyna ± rytuksymab (kategoria 2B) • Ibrutinib (w podtypie chłoniaka non-germinal centre B-cell) • Lenalidomid ± rytuksymab (w podtypie chłoniaka non-germinal centre B-cell) <p><u>Terapia zalecana w trzeciej i kolejnych liniach leczenia (wliczając pacjentów z progresywną chorobą po transplantacji lub po terapii CAR-T)</u></p> <p>Selinexor (tyko po co najmniej dwóch liniach leczenia ogólnoustrojowego) – zarejestrowany przez FDA.</p> <p><u>Terapię anty-CD19 komórkami CAR-T (co najmniej po zastosowaniu dwóch schematów chemioimmunoterapii)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • tisagenlecleucelum; • axicabtagene ciloleucel; <p>Wytyczne NCCN zalecają terapię zmodyfikowanymi limfocytami CAR-T (aksykabtagen cyloleucel i tisagenlecleucel) u pacjentów osiągających PR po terapii drugiego rzutu (niezależnie od ich kwalifikacji do przeszczepu) oraz u pacjentów z brakiem odpowiedzi lub progresją choroby pomimo leczenia drugiego rzutu.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Bendamustynę należy stosować ostrożnie (chyba że bezpośrednio przed terapią limfocytami T CAR) u pacjentów, którzy mają otrzymać terapię CAR-T, ponieważ może to wpłynąć na powodzenie pobrania limfocytów u pacjenta.</p> <p>Zalecenia terapeutyczne dla nawrotowego lub opornego pierwotnego chłoniaka śródpiersia z dużych komórek B</p> <p><u>Nawrotowy/oporny pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B (rrPMBCL)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab (2A) – rekomendacja na podstawie badania KEYNOTE-013 (publikacja Armand 2019); • Niwolumab +/- Brentuksymab vedotin (2B) • schematy jak dla DLBCL w II i kolejnych liniach leczenia; <p>Nawrotową lub oporną na leczenie postacią PMBL należy leczyć jak DLBCL. Jednak wyniki leczenia drugiej linii po HDT / ASCR (ang. high-dose therapy and autologous stem cell rescue) pozostają nieokreślone u pacjentów z rrPMBL.</p> <p>Zalecenia terapeutyczne dla nawrotowego lub opornego stransformowanego w DLBCL chłoniaka grudkowego</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapię anty-CD19 komórkami CAR-T (tylko po ≥ 2 wcześniejszych schematach chemioterapii, jeśli nie zostały wcześniej podane) – schemat preferowany; • udział w badaniu klinicznym; • Tafasitamab + lenalidomid (noncandidates for transplant); • brytumomab tiuksetanu; • paliatywna radioterapia miejsc zajętych przez nowotwór ISRT (ang. involved site radiation therapy); • schematy jak dla DLBCL w II i kolejnych liniach leczenia; • najlepsza terapia wspomagająca (BSC). <p>Zalecenia terapeutyczne dla nawrotowego lub opornego chłoniaka z komórek B o wysokim stopniu złośliwości</p> <p>Schematy jak dla DLBCL w II i kolejnych liniach leczenia.</p> <p><u>Siła zaleceń:</u></p> <p>1 <i>wysokiej jakości dowody, jednogłośnie zalecający interwencję</i> 2A <i>jednogłośnie zalecający interwencję w oparciu o dowody niższej jakości</i> 2B <i>konsensus NCCN że interwencja jest właściwa w oparciu o dowody niższej jakości</i> 3 <i>niskiej jakości dowody, silny spór NCCN co do skuteczności interwencji</i></p> <p><u>Źródło finansowania: brak informacji</u></p>
ESMO 2015/2016/ 2020	<p>Zalecenia ESMO z 2015 r. dotyczące postępowania w diagnostyce, leczeniu i późniejszej obserwacji pacjentów z rozlanym chłoniakiem z dużych komórek B. Ograniczono się do opisu zaleceń dla pacjentów, którzy otrzymali odpowiednią terapię pierwszego rzutu zawierającą rytuksymab i antracykliny.</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów w wieku <65-70 lat w dobrym stanie sprawności bez dużych dysfunkcji narządów zalecana jest terapia ratunkowa rytuksymabem i chemioterapią, a następnie w przypadku odpowiedzi chemioterapia wysokodawkowa i autologiczny przeszczep komórek macierzystych (auto-SCT, ang. autologous stem-cell transplantation) (II,A); • Schematy ratunkowe takie jak R-DHAP (rytuksymab, cisplatyna, cytarabina, deksametazon) lub R-ICE (rytuksymab, ifosfamid, karboplatyna, etopozyd), wydają się dawać podobne wyniki (I,A); • R-GDP (rytuksymab, cisplatyna, gemcytabina, deksametazon) wykazał podobną skuteczność ale mniejszą toksyczność niż R-DHAP (I,A); • Wyniki jednego badania sugerują możliwą przewagę R-DHAP w chłoniakach z profilem ekspresji genów komórek B ośrodków rozmnażania grudek chłonnych (ang. germinal center B-cell like - GCB), ale wymaga to potwierdzenia (IV,C); • BEAM (karmustyna, etopozyd, cytarabina i melfalan) jest najczęściej stosowanym schematem w wysokich dawkach (II, B); • Można zastosować dodatkową radioterapię pól zajętych (IFRT, ang. involved-field radiotherapy) lub tzw. iceberg radiation, szczególnie w nielicznych przypadkach z ograniczonym zajęciem choroby, ale nie zostało to ocenione w badaniach z grupą kontrolną (IV, C); • Leczenie podtrzymujące (ang. maintenance) rytuksymabem nie jest zalecane (I, E); • Allogeniczny przeszczep komórek macierzystych od rodzeństwa lub dopasowanego, niespokrewnionego dawcy może być rozważony u pacjentów z chorobą oporną, wczesnym nawrotem lub nawrotem po auto-HSCT (III, B); • Pacjenci niekwalifikujący się do leczenia terapią z wysokimi dawkami, mogą być leczeni tymi samymi lub innymi schematami terapii ratunkowej jak R-GEMOX (rytuksymab, gemcytabina, oksaliplatyna) (III, B); • Piksanton wykazał pewną skuteczność u pacjentów intensywnie leczonych (II,C). Jednakże ci pacjenci powinni być w pierwszej kolejności włączani do badań klinicznych, w których ocenia się aktywność nowych leków.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Zalecenia ESMO z 2016 r. dotyczące postępowania w diagnostyce, leczeniu i późniejszej obserwacji pacjentów z pozawęzłowym rozlanym chłoniakiem z dużych komórek B i pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B. Ograniczono się do opisu zaleceń dla pacjentów PMBCL.</p> <p>Strategie leczenia ratunkowego u pacjentów z nawrotową lub oporną postacią PMBCL są podobne do węzłowego DLBCL i obejmują próbę reindukcji za pomocą chemioterapii niewykazującej krzyżowej oporności wobec wcześniej stosowanych leków, a następnie konsolidację z HDCT / ASCT (ang. high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation) u pacjentów wrażliwych na chemioterapię [II, A]</p> <p>Dostosowane zalecenia w związku z pandemią SARS-COV-2 (ESMO 2020).</p> <p>Terapia CAR-T jest zalecana w opornym na leczenie chłoniaku DLBCL w przypadku pacjentów z wysokim priorytetem, tzn. gdy stan pacjenta jest bezpośrednio zagrażający życiu, niestabilny klinicznie i/lub oczekiwana korzyść kwalifikuje interwencję jako priorytet (np. znacząca poprawa przeżycia całkowitego i/lub znacząca poprawa jakości życia).</p> <p>Brak oddzielnych rekomendacji dla TFL, HGBCL.</p> <p><u>Poziomy dowodów:</u></p> <p><i>I - Dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby; dobra jakość metodologiczna (niski potencjał błędów) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności</i></p> <p><i>II - Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędów (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy tych badań lub badań z wykazaną heterogenicznością</i></p> <p><i>III - Prospektywne badania kohortowe</i></p> <p><i>IV - Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</i></p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p><i>A - Silne dowody na skuteczność przy istotnej korzyści klinicznej, zdecydowanie zalecane</i></p> <p><i>B - Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonym obrazem klinicznym korzyści, ogólnie zalecane</i></p> <p><i>C - Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższające ryzyka lub wady (zdarzenia niepożądane, koszty itp.)</i></p> <p><u>Konflikt interesów</u> – autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania</u> – brak informacji</p>

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

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

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

Amerykańskie wytyczne NCCN 2020/2021 zalecają zastosowanie terapii zmodyfikowanymi limfocytami CAR-T u pacjentów osiągających częściową odpowiedź na leczenie po terapii drugiego rzutu oraz u pacjentów z brakiem odpowiedzi lub progresją choroby (DLBCL, PMBCL, HGBCL, TFL) pomimo leczenia drugiego rzutu. W tej linii leczenia rekomendowane są również: chemioterapia spośród zalecanych w II i kolejnych liniach leczenia (poszczególne schematy przedstawiono w tabeli powyżej), udział w badaniu klinicznym, paliatywna radioterapia zajętego miejsca czy najlepsze leczenie wspomagające (BSC). W wybranych przypadkach zalecany jest również

zabieg allo-HSCT. Wytyczne dla NCCN 2020/2021 dla pacjentów z nawrotową lub oporną postacią PMBCL, HGBCL, TFL najczęściej zalecają te same schematy co w przypadku DLBCL.

Wytyczne ESMO 2015 w co najmniej II linii leczenia DLBCL zalecają zastosowanie schematów chemioterapii opartych na rytuksymabie, a w przypadku uzyskania odpowiedzi przeprowadzenie auto-HSCT. Rekomendowana jest również radioterapia oraz allo-HSCT u pacjentów z chorobą oporną, wczesnym nawrotem lub nawrotem po auto-HSCT. Wytyczne ESMO 2016 dla nawrotowego i opornego PMBCL odwołują się do schematów przewidzianych dla DLBCL. Wytyczne wymieniają również pitoksantron, jednak w pierwszej kolejności zalecają włączanie pacjentów do badań klinicznych dla nowych leków. W zaleceniach ESMO z 2020 r. adaptowanych w związku z pandemią wirusa SARS-COV-2, w opornym na leczenie chłoniaku DLBCL eksperci rekomendują terapię CAR-T u pacjentów z wysokim priorytetem, tzn. gdy stan pacjenta jest bezpośrednio zagrażający życiu, niestabilny klinicznie lub gdy oczekiwana korzyść z zastosowania interwencji kwalifikuje ją jako priorytet.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

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

3.5. Refundowane technologie medyczne

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

- rytuksymab w skojarzeniu ze schematem CHOP w ramach programu lekowego B.12 „Leczenie chorych na chłoniaki złośliwe (ICD-10 C82, C83)” w leczeniu dorosłych chorych z chłoniakiem nieziarniczym rozlanym z dużych komórek B, z udokumentowaną w badaniu obecnością antygenu CD20 na powierzchni komórek chłoniaka, w stanie sprawności wg WHO 0-2, z wyrównaną niewydolnością krążenia, niewydolność wieńcowa i dobrze kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym (jeżeli występują);
- piksantron w ramach programu lekowego B.93 „Piksantron w leczeniu chorych na chłoniaki złośliwe (ICD-10 C83, C85)” w leczeniu dorosłych chorych z potwierdzonym histologicznie chłoniakiem nieziarniczym z limfocytów B, w stanie sprawności wg WHO 0-2 oraz LVEF \geq 45% i bez niewyrównanej niewydolności serca lub niestabilnego zespołu wieńcowego, po niepowodzeniu 2-giej lub 3-ciej linii chemioterapii;
- w ramach katalogu chemioterapii w rozpoznaniu ICD-10 C83 oraz C85 refundowane są: siarczan bleomycyny, karboplatyna, chlorambucyl, cisplatyna, kladrybina, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna, epirubicyna, etopozyd, fludarabina, gemcytabina, hydroksykarbamid**, idarubicyna (C85), ifosfamid, melfalan, merkaptopuryna, metotreksat, pegaspargaza, rytuksymab*, tiotepa, tioguanina, winkrystyna, chlorowodorek bendamustyny (C83.8 inne postaci rozlanych chłoniaków nieziarniczych, 83.9 – rozlany chłoniak nieziarniczy, nieokreślony: w przypadku powolnego przebiegu chłoniaka nieziarniczego i wystąpienia: a) oporności na rytuksymab lub b) wznowy lub progresji choroby po upływie 6 miesięcy od zakończenia leczenia poprzedniej linii lub c) przeciwwskazań do podawania schematów leczenia zawierających antracykliny – leczenie I linii), pleryksafor, mitoksantron.

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

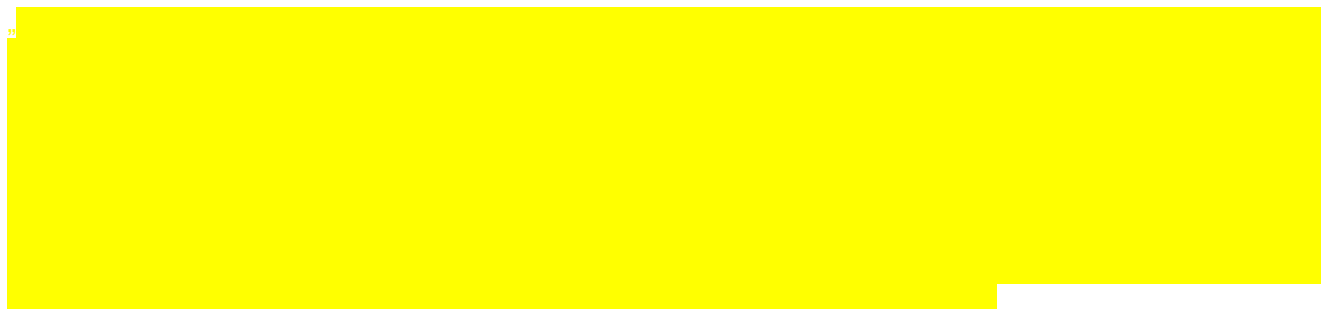
** brak dokładnie kodu C83, ale refundacja dotyczy wszystkich podkodów C83.0 – C83.9

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

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla leku Yescarta (axicabtagene ciloleucel) w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL, PMBCL, HGBCL, TFL, którzy przebyli przynajmniej dwie linie leczenia systemowego oraz przebyli wcześniejsze leczenie zawierające przeciwciało anti-CD20 i antracykliny oraz wystąpiła u nich oporność na ostatnią otrzymaną linię leczenia lub wznowa/progresja w ciągu 12 miesięcy od przebytego przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych (auto HSCT) wskazał terapię standardową (**SoC**) i terapię CAR-T (**TIS - tisagenlecleucelum**).

Wnioskodawca wskazał w APD, że piksantron który finansowany jest w ramach PL B.93 „Piksantron w leczeniu chłoniaków złośliwych (ICD-10 C83, C85)”, nie jest komparatorem ze względu na następujące kwestie:



Niemniej jednak, w ramach uzupełnień wymagań minimalnych wnioskodawca przeprowadził analizę dodatkową, w ramach, której przedstawiono wyniki porównania AXI-CEL z **PIX** w populacji pacjentów z chłoniakami rozlanymi z dużych komórek B.

Dodatkowo wnioskodawca odrzucił **allo-SCT** jako technologię alternatywną dla AXI-CEL ze względu na liczne ograniczenia związane z zastosowaniem przeszczepu (wiek pacjentów <55 lat, stan sprawności, przeciwwskazania, konieczność odnalezienia dawcy).

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

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>terapia standardowa (SoC, ang. standard of care) obejmująca chemioterapię i immunochemioterapię standardowo stosowaną w terapii DLBCL, HGBCL, TFL i PMBCL;</p> <p>terapia CAR-T Kymriah (TIS - tisagenlecleucelum)</p> <p>terapia piksantronem (PIX)</p>	<p>„... Leczenie o charakterze ratunkowym obejmujące terapię standardową (SoC, ang. standard of care).</p> <p><i>W warunkach polskich takie leczenie ratunkowe obejmuje chemioterapię. Wśród schematów chemioterapii wymienianych przez wytyczne praktyki klinicznej w terapii DLBCL, w Polsce refundowane są następujące schematy:</i></p> <p>(R)-CHOP ((rytuksymab), cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon),</p> <p>(R)-CHOEP/(R)-EPOCH ((rytuksymab), cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, etopozyd, prednizon),</p> <p>(R)-Hyper-CVAD ((rytuksymab), cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, deksametazon) + MA (metotreksat, cytarabina),</p> <p>(R)-ICE ((rytuksymab), etopozyd, karboplatyna, ifosfamid),</p> <p>(R)-DHAP ((rytuksymab), deksametazon, cytarabina, cisplatyna),</p> <p>(R)-ESHAP ((rytuksymab), etopozyd, metyloprednizolon, cytarabina, cisplatyna),</p>	<p>Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do wyboru terapii standardowej i CAR-T (TIS) jako komparatora dla leku Yescarta.</p> <p>Jednakże zdaniem Agencji piksantron powinien stanowić komparator dla leku Yescarta na równi ze schematami wielolekowymi stosowanymi w ramach SoC, z uwagi na fakt iż jest terapią refundowaną, stosowaną w analizowanym wskazaniu oraz rekomendowaną przez wytyczne praktyki klinicznej.</p>

	<p>(R)-CEOP ((rytuksymab), cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon), (R)-GDP ((rytuksymab), gemcytabina, deksametazon, cisplatyna/karboplatyna), (R)-VACOP-B ((rytuksymab), etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon, bleomycyna), (R)-MACOP-B ((rytuksymab), metotreksat, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon, bleomycyna), (R)-MINE ((rytuksymab), mesna (2-merkaptoetanosulfonian sodu), ifosfamid, mitoksantron, etopozyd).</p> <p>Nie wskazuje się jednak na wiodące czy preferowane schematy leczenia, wobec czego należy uznać, że komparatorem dla AXI-CEL będzie terapia standardowa (SoC) obejmująca różnego rodzaju schematy chemioterapii ratunkowej zalecane przez wytyczne i finansowane w Polsce ze środków publicznych.</p> <p>Za drugi komparator dla interwencji uznano TIS, który tak jak AXI-CEL jest terapią CAR-T, a więc jego działanie oparte jest na podobnym mechanizmie. Obie terapie uzyskały rejestrację w UE w sierpniu 2018 roku. Podobnie jak AXI-CEL, wskazanie rejestracyjne TIS obejmuje pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL i podobnie jak AXI-CEL jest zalecany przez wytyczne do stosowania w populacji będącej przedmiotem niniejszej analizy. Dodać jednak należy, że aktualnie TIS nie podlega refundacji ze środków publicznych w Polsce, aczkolwiek wnioszek o jego refundację jest w toku oceny AOTMiT".</p>	
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności i bezpieczeństwa akcykabtagenu cyloleucel (Yescarta) stosowanego w terapii u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie:

- chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL);
- chłoniakiem z komórek B o dużym stopniu złośliwości (HGBCL);
- DLBCL powstałym w wyniku transformacji chłoniaka grudkowego (TFL);
- pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B (PMBCL).

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

Tabela 11. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), chłoniakiem z komórek B o dużym stopniu złośliwości (HGBCL), DLBCL powstałym w wyniku transformacji chłoniaka grudkowego (TFL) lub pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B (PMBCL), którzy przebyli przynajmniej dwie linie leczenia systemowego.		Kryteria proponowanego programu lekowego limitują populację do pacjentów po niepowodzeniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego, wcześniejszym leczeniu zawierającym przeciwciało anti-CD20 i antracykliny, opornością na ostatnią otrzymaną linię leczenia lub wznowa/progresja w ciągu 12 miesięcy po auto-HSC. Zatem jest ona węższa niż populacja przyjęta w kryteriach włączenia.
Interwencja	Akcykabtagen cyloleucel (AXI-CEL)		Brak uwag.
Komparatory	Terapia standardowa (SoC) obejmująca chemioterapię i immunochemioterapię standardowo stosowaną w terapii DLBCL, HGBCL, TFL i PMBCL; Tisagenlecleucel (TIS); Piksanton (PIX)*		Brak uwag.
Punkty końcowe	Przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji, odpowiedź na leczenie, jakość życia, bezpieczeństwo terapii.		
Typ badań	Badania kliniczne z i bez randomizacji, w tym jednoramienne, badania obserwacyjne (badania efektywności rzeczywistej), przeglądy systematyczne dla interwencji.	Opisy pojedynczych przypadków, opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi.	Brak uwag.
Inne kryteria	Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, a także raporty z badań klinicznych oraz badania opublikowane w postaci doniesień konferencyjnych.		Brak uwag.

*Strategia wyszukiwania dla piksantronu została przeprowadzona w ramach analizy dodatkowej

Wnioskodawca wskazał, że w przypadku ograniczonej ilości dowodów naukowych do analizy włączane będą również badania dotyczące subpopulacji i populacji jak najbardziej zbliżonych do populacji docelowej.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dla TIS, PIX i AXI-CEL, dokonano przeszukania baz Medline przez Pubmed, EMBASE, CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials), rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register), strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, FDA, NICE), strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką onkologiczną i hematoonkologiczną (American Society of Clinical Oncology (ASCO), The European Society for Medical Oncology (ESMO), Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), Polska Unia Onkologii (PUO), Polska Grupa Badawcza Chłoniaków (PLRG), The American Society of Hematology (ASH), Europejska Organizacja do Badań i Leczenia Raka (EORTC), strony producentów leków (Kite Pharma EU B.V., CTI Life Sciences Limited). Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 6 października 2020 roku, 25 stycznia 2021 i 2 marca 2020 roku odpowiednio dla AXI-CEL, PIX i TIS.

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

Wyszukiwanie badań dla SoC wnioskodawca przeprowadził w oparciu o przeszukanie systematyczne opisane w materiałach opublikowanych przez brytyjską agencję HTA (NICE - Axicabtagene ciloleucel for treating diffuse large B-cell lymphoma and primary mediastinal B cell lymphoma after 2 or more systemic therapies) w związku z procesem refundacyjnym dla AXI-CEL. Ponadto w ramach uzupełnień wymagań minimalnych wnioskodawca przedstawił aktualizację wyszukiwania przeprowadzoną 08 lutego 2021.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawca nie odnalazł badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania aksykabtagenu cyloleucelu (AXI-CEL) ze wskazanymi komparatorami. Dodatkowo nie odnaleziono badań dla AXI-CEL, które umożliwiłyby przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem (metaanaliza sieciowa, porównanie metodą Büchera przez wspólną grupę referencyjną) w związku z czym w AKL porównanie pośrednie AXI-CEL z TIS, SoC i z PIX wykonano w sposób jakościowy.

Do analizy efektywności klinicznej wnioskodawcy włączono następujące badania:

- badanie **JULIET** (NCT02445248), wieloośrodkowe, nierandomizowane badanie kliniczne II fazy (11 publikacji w tym publikacja Schuster 2019a i abstrakty konferencyjne Schuster 2019b, Schuster 2019c, Schuster 2018, Bachanova 2019, Jaeger 2020) – **TIS**;

Do badania JULIET włączono łącznie 167 pacjentów, spośród których infuzję TIS otrzymało 115 pacjentów (przedstawiona dalej charakterystyka odnosi się do pacjentów, którzy otrzymali TIS) - mediana okresu obserwacji 19,3 miesiąca. Mediana wieku wyniosła 56 lat a zakres (22–76). U większości pacjentów występował **DLBCL** wystąpił u 80% pacjentów, natomiast **TFL** u 18%. W przypadku 76% pacjentów występowała zaawansowana choroba lub choroba rozsiana (III lub IV stopień zaawansowania). Stopień sprawności wg ECOG wynosił u wszystkich pacjentów 0 lub 1 (55% ze stanem ocenionym na 0). Większość tj. 52% osób stosowało wcześniej ≥ 3 linie leczenia DLBCL. Oporność występowała u 55% pacjentów, a choroba nawrotowa u 45% pacjentów. Auto-HSCT zostało uprzednio przeprowadzone u 49% pacjentów.

- badanie **ZUMA-1** (NCT02348216), wieloośrodkowe, nierandomizowane badanie kliniczne I/II fazy (19 publikacji w tym Locke 2019, Neelapu 2017a, Locke 2017a i abstrakty konferencyjne: Locke 2018b, Lin 2018, Neelapu 2019a, Neelapu 2019b, Neelapu 2019c, Neelapu 2019d, Neelapu 2020a, Neelapu 2020b, Jacobson 2020) - **AXI-CEL**;

Do I fazy badania **ZUMA-1** włączono 9 pacjentów, infuzję AXI-CEL otrzymało 7 pacjentów w wieku od 29 do 69 lat (mediana 59 lat). U wszystkich pacjentów zdiagnozowano **DLBCL**. Stan sprawności wszystkich pacjentów w skali ECOG mieścił się w przedziale 0–1 (u 4 pacjentów wynosił 0). U 1 pacjenta choroba była pierwotnie oporna, u 1 pacjenta wystąpiła oporność na 2 zastosowane po sobie linie leczenia, u 3 pacjentów pojawiła się oporność na drugą lub kolejne linie leczenia, a u 4 pacjentów wystąpił nawrót po przebytych ASCT.

Do II fazy badania **ZUMA-1** włączono 111 pacjentów, spośród których infuzję AXI-CEL otrzymało 101 w wieku od 23 do 76 lat (mediana 58 lat). U pacjentów zdiagnozowano **DLBCL** (76%), **PMBCL** (8%) lub **TFL** (16%). Większość pacjentów w momencie diagnozy miała zaawansowaną chorobę lub chorobę w stadium uogólnienia (85% chorych z III–IV stopniem zaawansowania). Stopień sprawności wszystkich pacjentów wynosił 0–1 w skali

ECOG, gdzie prawie 60% pacjentów miało ECOG wynoszący 1. U 90% pacjentów stwierdzono pozytywny status antygenu CD19.

- badanie **Kochenderfer 2017** (NCT00924326), jednośrodkowe, nierandomizowane badanie kliniczne II fazy (Kochenderfer 2017a, Kochenderfer 2017b) - **AXI-CEL**;

W badaniu Kochenderfer 2017 infuzję AXI-CEL otrzymało 22 pacjentów (mediana wieku 58 lat), wśród nich 55% stanowili pacjenci z **DLBCL**, u 14% zdiagnozowano **TFL** u pozostałych pacjentów zdiagnozowano **PMBCL**, FL (po 9%) MCL i inne po 5%. Brak informacji odnośnie liczby pacjentów włączonych do badania. Mediana wcześniejszych terapii stosowanych przez pacjentów wynosiła 4. U połowy pacjentów wystąpiła oporność na wcześniej stosowane leczenie, z czego u 78% wystąpiła oporność na co najmniej 2 linie leczenia. U 23% chorych zastosowano wcześniej procedurę ASCT. W zidentyfikowanych publikacjach nie odnaleziono informacji dotyczących statusu sprawności pacjentów wg ECOG jak również informacji o stadium choroby.

- badanie A2101J (NCT02030834), badanie obserwacyjne fazy IIa typu case-series - opis serii przypadków (3 publikacje w tym Schuster 2017) - **TIS**;

Do badania A2101J (Schuster 2017) włączono łącznie 23 pacjentów z **DLBCL**, infuzję TIS otrzymało 14 pacjentów. Mediana wieku wynosiła 58 lat a zakres (25 – 77). U 64% pacjentów występowała zaawansowana choroba (III lub IV stopień zaawansowania). Mediana stopnia sprawności wg ECOG wynosiła 1. Mediana wcześniejszych linii leczenia wynosiła 3. Oporność występowała u 86%. Auto-HSCT zostało uprzednio przeprowadzone u 50%, a allo-HSCT u 7% pacjentów.

- badanie **SCHOLAR-1** czyli międzynarodowe, retrospektywne opracowanie bazujące na połączonych danych z 4 źródeł: 2 badań obserwacyjnych, tj. MDACC (MD Anderson Cancer Center), IA/MC (Iowa/Mayo Clinic Lymphoma Specialized Program of Research Excellence)) oraz dwóch badań III fazy z randomizacją, tj. Canadian Cancer Trials Group study LY.12 i LYSARC (Lymphoma Academic Research Organization) – CORAL (Collaborative Trial in Relapsed Aggressive Lymphoma), opisane w (publikacji Crump 2017 oraz 2 raportach: EMA Yescarta EMA/481168/2018, NICE Yescarta TA559) - **SoC**,

Do badania SCHOLAR-1 włączono 636 pacjentów leczonych schematem SoC z powodu **DLBCL**, **PMBCL** lub **TFL** (łącznie u 93% pacjentów). Badanie MDACC: (**DLBCL** 76%; **PMBCL** 1%; **TFL** 3%; inne 19%), badanie IA/MC: (**DLBCL** 89%; **PMBCL** 0%; **TFL** 0%; inne 11%), badanie LY. 12: (**DLBCL** 84%; **PMBCL** 6%; **TFL** 10%; inne 1%), badanie CORAL: (**DLBCL** 100%; **PMBCL** 0%; **TFL** 0%; inne 0%). W badaniu SCHOLAR-1 mediana wieku u pacjentów wynosiła 55 lat. Pacjenci w momencie kwalifikacji do badania SCHOLAR-1 mieli w większości rozpoznaną chorobę w stadium uogólnienia (III lub IV stopień zaawansowania u 72% pacjentów). Stopień sprawności większości pacjentów w skali ECOG wynosił 0–1 (73% pacjentów). Pierwotnie oporna choroba występowała u około 30% pacjentów, uprzednie leczenie 2 lub 3 liniami przeżyła połowa pacjentów, oporność po co najmniej 2 liniach leczenia pojawiła się u połowy pacjentów, a nawrót po ASCT wystąpił u ponad 20% pacjentów.

- badanie **PIX301** (NCT00088530) randomizowane, wielośrodkowe badanie 3 fazy, open-label (6 publikacji w tym Pettengell 2012 i 2016) – **PIX vs SoC**;

Do badania **PIX301** włączono 140 pacjentów, którym podawano produkt Pixuvri (piksantron) lub inny wybrany przez badacza chemioterapeutyk stosowany w monoterapii w grupie porównywanej. W grupie PIX pacjenci z **DLBCL** stanowili 76%. W badaniu mediana wieku pacjentów wyniosła 59 lat, 76% pacjentów na początku badania było w stadium III/IV choroby wg klasyfikacji Ann Arbor, u 74% chorych na początku badania międzynarodowy wskaźnik prognostyczny (ang. International Prognostic Index, IPI) wynosił ≥ 2 i 60% osób otrzymało wcześniej ≥ 3 inne rodzaje chemioterapii.

- jednośrodkowe, nierandomizowane badanie kliniczne II fazy (**Borchmann 2003**) – **PIX**;

Do badania Borchmann 2003 włączono 22 pacjentów (mediana wieku 66 lat), wśród nich 73% stanowili pacjenci z **DLBCL**. U 76% pacjentów występowała zaawansowana choroba (III lub IV stopień zaawansowania). Stopień sprawności wg ECOG (0:12%; 1:79%; 2:9%). Mediana wcześniejszych linii leczenia wynosiła 2.

Badania dotyczące PIX zostały włączone do AKL wnioskodawcy w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych.

Do analizy efektywności rzeczywistej włączono 25 badań obserwacyjnych (22 badania retrospektywne i 3 badania prospektywne) dotyczących zastosowania AXI-CEL, 8 badań obserwacyjnych (7 badań retrospektywnych i 1 badanie prospektywne), zawierających dane dla TIS oraz 2 badania obserwacyjne odnoszące się do PIX.

Dodatkowy opis badań obserwacyjnych znajduje się w AKL wnioskodawcy w rozdziale „3.3.1. Badania obserwacyjne dla AXI-CEL” i „3.3.2. Badania obserwacyjne dla TIS”. Opis badań obserwacyjnych dla PIX znajduje się w analizie dodatkowej w Aneksie C „Charakterystyka badań efektywności rzeczywistej”.

W ramach analizy dodatkowej wnioskodawca przedstawił wyniki opublikowanego (Oluwole 2020) porównania pośredniego dla AXI-CEL i TIS przeprowadzonego metodą MAIC (ang. matching-adjusted indirect comparison) oraz porównania pośredniego dla AXI-CEL i TIS bez dostosowania (naive comparison).

Przeprowadzenie porównania pośredniego metodą MAIC dla AXI-CEL i TIS zostało przeprowadzone dla punktów końcowych w postaci przeżycia całkowitego (OS), oraz odpowiedzi na leczenie (CR i ORR). Metoda MAIC pozwala na porównanie populacji, dla której dostępne są dane z poziomu pacjenta, w stosunku do populacji porównawczej, dla której dostępne są tylko dane zbiorcze i polega na porównaniu badań jednoramiennych poprzez wyrównanie charakterystyk wyjściowych pacjentów w grupach i odpowiednie zważenie wyników. Dane z badania ZUMA-1 pochodziły z poziomu pacjenta i zostały dostosowane do takich zmiennych z badania JULIET jak: międzynarodowy indeks prognostyczny (IPI), stan sprawności wg ECOG, stopień zaawansowania choroby, oporność lub nawrót choroby, poziomu aktywacji onkogenów (tzw. chłoniaki typu double/triple hit) pochodzenie komórek oraz liczba wcześniejszych linii leczenia.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli zaprezentowano charakterystykę badania ZUMA-1, JULIET 1 dotyczących stosowania terapii aksykabtagenu cyloleucelu i tisagenlecleucelu oraz retrospektywne badanie SCHOLAR-1 dotyczące stosowania chemioterapii ratunkowej, wśród pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z dużych komórek B (DLBCL, PMBCL, HGBCL, TFL).

Szersza charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy znajduje w AKL wnioskodawcy w Aneksie B „Charakterystyka badań klinicznych”.

Tabela 12. Charakterystyka wybranych badań włączonych do analizy wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
TIS			
JULIET (Schuster 2019a, Schuster 2019b, Schuster 2019c, Schuster 2018, Bachanova 2019, Jaeger 2020) NCT02445248 <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharmaceuticals	<p>Typ badania: Wieloośrodkowe (27 ośrodków w 10 krajach), jednoramienne badanie kliniczne fazy II, typu open-label.</p> <p>Interwencja: Tisagenlecleucel - mediana dawki w postaci pojedynczego wlewu dożylnego wynosiła $3,0 \times 10^8$ żywych komórek T-pozytywnych z obecnością receptora CAR (zakres: 0,1 – $6,0 \times 10^8$).</p> <p>92% pacjentów otrzymało terapię pomostową, w tym z rytuksymabem (54%), gemcytabiną (40%), etopozydem (26%), deksametazonem (25%), cisplatyną (19%) i cytarabiną (19%), jak również ibrutynem (9%) i lenalidomidem (7%).</p> <p>103 ze 111 (93%) pacjentów otrzymało chemioterapię limfodeplecyjną przed właściwą terapią tisagenlecleucelem. 81 pacjentów (73%) otrzymało wówczas schemat oparty o fludarabinę i cyklofosfamid, a 22 (20%) leczenie bendamustyną</p> <p>Analiza danych: Full analysis set (FAS) – wszyscy chorzy włączeni do leczenia, którzy otrzymali infuzję TIS. Efficacy analysis set (EAS) - wszyscy chorzy z kohorty</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 18; Pacjenci z histologicznie potwierdzoną nawrotową/oporną postacią DLBCL; ≥ 2 wcześniejsze linie leczenia (w tym z udziałem rytuksymabu i antracyklin); Pacjenci niekwalifikujący się do przeszczepu autologicznego komórek macierzystych (ASCT) lub po niepowodzeniu takiego przeszczepu; Choroba mierzalna definiowana jako zmiany w obrębie węzłów chłonnych większe niż 20 mm na osi długiej, niezależnie od długości krótkiej osi; lub zmiany pozawęzłowe zmiany (poza węzłem chłonnym lub masą węzłową, ale włączając wątrobę i śledzionę) ≥ 10 mm w osi długiej i krótkiej; DLBCL transformowany z chłoniaka grudkowego; Chłoniak z komórek B wysokiego stopnia z rearanżacją genu MYC i BCL, BCL6 („double- lub triple hit”); Oczekiwana długość życia ≥ 12 tyg.; Status sprawności ECOG 0 lub 1; Kreatynina w osoczu krwi $\leq 1,5$ x górnej granicy normy lub eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m²; ALT ≤ 5 x górnej granicy normy dla wieku; Bilirubina $\leq 2,0$ mg/dl (lub w przypadku pacjentów z zespołem Gilberta-Meulengracha $\leq 3,0$ x górna granica normy); 	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie ogółem (ORR) definiowany jako odsetek pacjentów z najlepszą odpowiedzią całkowitą obejmującą CR i PR na podstawie kryteriów odpowiedzi z Lugano; <p>Pozostałe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite (OS) Przeżycie bez progresji choroby (PFS) Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) definiowane jako czas od daty infuzji do najwcześniejszego z następujących zdarzeń: zgon z jakiegokolwiek przyczyny, progresja choroby lub rozpoczęcie innej terapii przeciwnowotworowej z wyjątkiem HSCT; Odpowiedź całkowita (CR) Odpowiedź częściowa (PR) Czas do wystąpienia odpowiedzi (TTR) Czas trwania odpowiedzi (DoR) Jakość życia (QoL) w oparciu o wyniki kwestionariuszy Short-Form 36 (SF-36) oraz

	<p>głównej („Main cohort”), dla których minimalny czas obserwacji przez zebraniem danych wynosił 3 miesiące.</p> <p>Safety analysis set (SAS) - wszyscy chorych włączeni do leczenia, którzy otrzymali infuzję tisagenlecleucelu.</p> <p>Okres obserwacji: Mediana okresu obserwacji: 13,9 mies., data cutoff: 8 grudnia 2017 roku; Mediana okresu obserwacji: 19,3 mies., data cutoff: maj 2018 roku (aktualizacja danych) Okres obserwacji: maksymalnie do 24 mies., data cutoff: maj 2018 roku (aktualizacja danych) Okres obserwacji: maksymalnie do 24 mies., data cutoff: grudzień 2018 roku (aktualizacja danych)</p> <p>Liczba pacjentów: 167 (115 otrzymało lek) Cut-off: maj 2018 roku; 165 (111 otrzymało lek) Cut-off: grudzień 2017 roku;</p>	<ul style="list-style-type: none"> Minimalna objętość zapasowa płuc zdefiniowana jako ≤ 1 stopnia duszności i utlenianie na poziomie $> 91\%$; Stabilność hemodynamiczna i frakcja wyrzutowa lewej komory $\geq 45\%$ potwierdzona przez echokardiogram lub MUGA (Multigated Radionuclide Angiography); Adekwatne parametry krwi w szpiku kostnym bez transfuzji: neutrofile $> 1000/\text{mm}^3$, limfocyty $\geq 300/\text{mm}^3$, płytki krwi $\geq 50000/\text{mm}^3$, hemoglobina $> 8,0$ g/dl, całkowita liczba komórek CD3+ T $\geq 150/\text{mm}^3$; Produkt aferezy niezmobilizowanych komórek przyjęty do produkcji; Kobiety w wieku rozrodczym oraz mężczyźni zakwalifikowani do udziału w badaniu powinni stosować skuteczne metody antykoncepcji w ciągu co najmniej 12 miesięcy po infuzji CTL-10; <p>Kryteria wykluczenia (główne):</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci leczeni wcześniej terapią anti-CD19/anty-CD3 lub inną terapią anti-CD19; Wcześniejsze leczenie jakąkolwiek terapią genową; Pacjenci, którzy przebyli allogeniczny przeszczep komórek macierzystych (alloSCT); Pacjenci z aktywnym zajęciem ośrodkowego układu nerwowego przez nowotwór złośliwy; Pacjenci, którzy spełniają kryteria do przeszczepu auto-HSCT; Terapie antyproliferacyjne i chemioterapia inna niż limfodeplecyjne w ciągu 2 tyg. poprzedzających infuzję; Terapeutyczna dawka steroidów powinna zostać wstrzymana w ciągu >72 godzin przed infuzją tisagenlecleucelu (dopuszcza się jednak stosowanie fizjologicznych dawek zastępczych sterydów: $< 6 - 12$ mg/m²/dobę hydrokortyzonu lub jego odpowiedników); Stosowanie immunosupresantów należy przerwać na ≥ 2 tyg. przed włączeniem do badania; Podanie krótkodziałających leków przeciwbiałaczkowych lub przeciwchłoniakowych (inhibitory kinazy tyrozynowej, hydroksymocznik) powinno odbyć w ciągu >72 tyg. przed leukaferazą u infuzją tisagenlecleucelu; Inne leki o działaniu cytotoksycznym, włączając niskodawkowe lub podtrzymujące podawanie chemioterapii w czasie 2 tyg. przed leukaferazą i infuzją tisagenlecleucelu; Stosowanie fludarabiny może być związane z przedłużoną limfopenią, w związku z tym należy rozważyć optymalny czas dla przeprowadzenia leukaferazy; Użycie przeciwciał w tym anti-CD20 w czasie 4 tyg. poprzedzających infuzję lub 5 okresów półtrwania którykolwiek okres czasu jest dłuższy; 	<p>Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma (FACT-Lym)</p> <ul style="list-style-type: none"> Bezpieczeństwo.
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		<ul style="list-style-type: none"> • Profilaktyka przed zajęciem OUN powinna zostać przerwana w ciągu >1 tyg. przed infuzją tisagenlecleucelu (np. metotrekstat podawany dooponowo); • Radioterapia w ciągu 2 tyg. przed infuzją; • Aktywna replikacja lub wcześniejsza infekcja wirusem zapalenia wątroby typu B lub aktywne zapalenie wątroby typu C; • Zakażenie wirusem HIV; • Niekontrolowane, ostre, zagrażające życiu zakażenie bakteryjne, wirusowe lub grzybicze; • Niestabilna dławica piersiowa i/lub zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy przed kwalifikacją do badania; • Wcześniejsza lub współistniejąca choroba nowotworowa z następującymi wyjątkami: <ul style="list-style-type: none"> ○ odpowiednio leczony rak podstawnokomórkowy lub rak płaskonabłonkowy (wymagane jest odpowiednie gojenie się ran przed rozpoczęciem badania); ○ In situ rak szyjki macicy lub piersi, odpowiednio leczone i bez objawów nawrotu w trakcie co najmniej 3 lat przed badaniem; ○ Pierwotny nowotwór, który został całkowicie usunięty i znajdujący się w całkowitej remisji przez ≥ 5 lat; • Kobiety w ciąży lub karmiące; • Niekontrolowana arytmia serca; • Stosowanie doustnych leków przeciwzakrzepowych; • Chłoniak rozlany z komórek B bogaty w komórki T/histiocyty, pierwotny skórny chłoniak rozlany z komórek B, pierwotny chłoniak z komórek B w śródpiersiu, Epstein-Barr wirus-pozytywny DLBCL u starszych, transformacja Richtera, chłoniak Burkitta; • Aktywne neurologiczne zaburzenia autoimmunologiczne lub zapalne; 	
AXI-CEL			
<p>ZUMA-1 (Locke 2019, Neelapu 2017a, Locke 2017a, Locke 2018b, Lin 2018, Neelapu 2019a, Neelapu 2019b, Neelapu 2019c, Neelapu 2019d, Neelapu 2020a, Neelapu 2020b, Jacobson 2020) NCT02348216</p> <p>Źródło finansowania: Kite Pharma i Leukemia and Lymphoma Society Therapy Acceleration Program</p>	<p>Typ badania: Wielośrodkowe, jednoramiennie badanie I/II fazy, otwartej próby,</p> <p>Interwencja: AXI-CEL podawano w jednorazowej infuzji wynoszącej 2×10^6 limfocytów CAR T anty-CD19/kg m.c. po zastosowaniu chemioterapii limfodeplecyjnej obejmującej 500 mg/m²/dzień i.v. cyklofosfamid i 30 mg/m²/dzień i.v. fludarabiny w 5., 4. i 3. dniu przed podaniem AXICEL.</p> <p>Kointerwencja: Leczenie zespołu uwalniania cytokin i/lub zdarzeń neurologicznych: tocilizumab (43%); glukokortykoidy (27%)</p> <p>Analiza danych:</p>	<p>Kryteria włączenia: Potwierdzony histologicznie DLBCL, PMBCL lub TFL wg klasyfikacji WHO z 2008 r., Choroba oporna na leczenie zdefiniowana jako choroba postępująca lub stabilna po ostatniej linii CTH lub progresja/nawrot choroby w ciągu ostatnich 12 miesięcy po zastosowaniu ASCT. Wcześniejsza terapia przeciwciałem monoklonalnym anty-CD-20 i schematem chemioterapii zawierającym antracykliny. Co najmniej 1 mierzalna zmiana patologiczna wg zmienionych kryteriów International Working Group. Wiek ≥ 18 lat. ECOG 0 lub 1. Bezwzględna liczba neutrofilów $\geq 1000/\mu\text{L}$; Liczba płytek krwi $\geq 75\ 000/\mu\text{L}$. Odpowiednie funkcje serca, nerek, wątroby (stężenie w surowicy: kreatynina $\leq 1,5$ mg/dL; ALT/AST $\leq 2,5$ x górnego limitu normy; bilirubina całkowita $\leq 1,5$ mg/dL; frakcja wyrzutowa serca $\geq 50\%$; brak wysięku osierdziowego w badaniu echokardiograficznym.</p>	<p>Pierwszorzędowy: Faza I.: bezpieczeństwo terapii Faza II.: odsetek odpowiedzi obiektywnej w ocenie badacza</p> <p>Pozostałe: Odpowiedź na leczenie w ocenie niezależnej komisji, czas trwania odpowiedzi na leczenie, PFS, OS, bezpieczeństwo terapii, poziom komórek CAR-T we krwi i cytokin w surowicy</p>

	<p>Populację ITT zdefiniowano jako wszystkich pacjentów poddanych leukaferizie, a populację mITT – jako wszystkich pacjentów, którzy otrzymali produkt Yescarta.</p> <p>Okres obserwacji: I faza (IA): Mediana okresu obserwacji: 8,7 mies., data <i>cut-off</i>: 27 stycznia 2017 roku I/II faza (IA1): Mediana okresu obserwacji: 15,4 mies., data <i>cut-off</i>: 11 sierpnia 2017 roku I/II faza (IA2): Mediana okresu obserwacji: 27,1 mies., data <i>cut-off</i>: 11 sierpnia 2018 roku I/II faza (IA3): Mediana okresu obserwacji: 39,1 mies., data <i>cut-off</i>, pod koniec 2019</p> <p>Liczba pacjentów: Faza 1:9 (7 otrzymało lek) Faza 2:111 (101 otrzymało lek)</p>	<p>Kryteria wykluczenia Chłoniak ośrodkowego układu nerwowego stwierdzony na podstawie rezonansu magnetycznego. Radioterapia lub leczenie systemowe na 2 tygodnie przed leukaferezą. Inna choroba nowotworowa w wywiadzie (z wyjątkiem nieczerniakowego raka skóry <i>in situ</i>). ASCT w okresie 6 tygodni przed włączeniem do badania. Przebyty Allo-SCT. Wcześniejsze leczenie anty-CD19 lub inne leczenie genetycznie zmodyfikowanymi limfocytami T (CAR-T), z wyjątkiem AXI-CEL.</p>	
SoC			
<p>SCHOLAR-1 (Crump 2017) <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Kite Pharma</p>	<p>Typ badania: Retrospektywna analiza (z poziomu pacjentów) wyników leczenia opornego na leczenie DLBCL pochodzących z 4 badań: 2 obserwacyjnych badań kohortowych – MDACC i IA/MC oraz 2 badań RCT III fazy – LY.12 i CORAL.</p> <p>Interwencje: <u>MDACC:</u> Schematy CTH skojarzone z RTX (Hyper CVAD, ICE, DHAP, ESHAP, Gex-Ox, Metotreksat + Cytarabina), inne schematy CTH, badania kliniczne; <u>IA/MC:</u> bd; <u>LY. 12:</u> GDP, DHAP <u>CORAL:</u> R-ICE, R-DHAP</p> <p>Analiza danych: bd</p> <p>Okres leczenia: bd</p> <p>Okres obserwacji: W badaniach RCT ocena przeżycia co 3 miesiące w pierwszym roku, następnie co 6 mies. w badaniu CORAL i przynajmniej raz w roku w badaniu LY.12 przez okres 3 lat. W badaniach obserwacyjnych obserwacja do momentu wystąpienia progresji, a przeżycie w zależności od standardów postępowania w danym ośrodku.</p> <p>Liczba pacjentów: Utrata z badania bd; <u>MDACC:</u> 165 <u>IA/MC:</u> 82 <u>LY. 12:</u> 2019 <u>CORAL:</u> 170</p>	<p>Główne kryteria włączenia: Pacjenci z opornym na leczenie DLBCL (w tym PMBCL i TFL) otrzymujący kolejną linię leczenia (oporność zdefiniowana jako choroba postępująca mimo zastosowania ≥ 4 cykli pierwszej linii leczenia lub choroba stabilna mimo zastosowania 2 cykli kolejnej linii leczenia na podstawie najlepszej odpowiedzi na ostatnią linię leczenia chemioterapią lub nawrót choroby w ciągu ostatnich 12 miesięcy po zastosowaniu ASCT). Wcześniejsza terapia przeciwciałem monoklonalnym anty-CD-20 i schematem zawierającym antracykliny.</p> <p>Główne kryteria wykluczenia: Chłoniak ośrodkowego układu nerwowego.</p>	<p>Oceniane punkty końcowe: Odsetek odpowiedzi na leczenie, odsetek całkowitych odpowiedzi na leczenie; OS;</p>

Charakterystyka pozostałych badań klinicznych (Schuster 2017, Kochenderfer 2017, PIX-301, Borchmann 2003) znajduje się w AKL wnioskodawcy w Aneks B „Charakterystyka badań klinicznych” oraz w analizie dodatkowej w Aneksie „B. Charakterystyka badań klinicznych”.

Dodatkowo charakterystyka badań obserwacyjnych znajduje się w AKL wnioskodawcy w Aneks „C. Charakterystyka badań obserwacyjnych” oraz w analizie dodatkowej w Aneksie „C. Charakterystyka badań efektywności rzeczywistej”.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badań (ZUMA-1, Kochenderfer 2017, JULIET, A2101J, SCHOLAR-1, Borchmann 2013) za pomocą skali NICE służącej do oceny badań jednoramiennych. Wynik przeprowadzonej oceny przedstawiono w tabeli poniżej.

Wiarygodność badań JULIET, Borchman 2013 i ZUMA-1 w skali NICE oceniono na 7/8 pkt (nie przyznano 1 punktu z powodu braku informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów do badania). W przypadku wiarygodności badania SCHOLAR-1 w skali NICE oceniono na 6/8 pkt. Najważniejszymi ograniczeniami były brak konsekwentnego włączania pacjentów do badania oraz retrospektywny charakter badania.

Tabela 13. Ocena badań JULIET, ZUMA-1, Kochenderfer 2017, SCHOLAR-1, A2101J i Borchmann 2003 wg skali NICE przeprowadzona przez Wnioskodawcę

Oceniany element	JULIET	A2101J (Schuster 2017)	ZUMA-1	Kochenderfer 2017	SCHOLAR-1	Borchmann 2013
Czy badanie było wielośrodkowe?	1	0	1	0	1	1
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	1	1	1	1	1
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1	1	1	1	1	1
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	1	1	1	1	1
Czy badanie było prospektywne?	1	1	1	1	1	1
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0	0	0	0	0	0
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1	1	1	1	1
Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	1	0	1	0	0	1
Wynik [pkt.]	7/8	5/8	7/8	5/8	6/8	7/8

Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził ocenę ryzyka błędu systematycznego randomizowanego badania PIX-301 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration. Wysokie ryzyko błędu systematycznego wykazano tylko w domenie - selektywne raportowanie wyników (brak dostępu do protokołu badania).

Do analizy efektywności rzeczywistej włączono 25 badań obserwacyjnych (22 badania retrospektywne i 3 badania prospektywne) dotyczących zastosowania AXI-CEL oraz 8 badań obserwacyjnych (7 badań retrospektywnych i 1 badanie prospektywne), zawierających dane dla TIS oraz 2 badania obserwacyjne odnoszące się do PIX.

Ocenę wiarygodności badań przeprowadzono z użyciem skali opracowanej przez NICE. Wiarygodność badań dla AXI-CEL TIS i PIX była głównie od niskiej do umiarkowanej (zakres uzyskiwanych punktów wynosił od 2 do 5 pkt.). Wyjątek stanowiło jedno badanie dla PIX, które otrzymało 6 punktów. Szczegółowy przydział punktów w skali NICE dla badań obserwacyjnych znajduje się w AKL wnioskodawcy w Aneks „D. Ocena wiarygodności badań” oraz w analizie dodatkowej w Aneksie „C. Charakterystyka badań efektywności rzeczywistej”.

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

Dowody na skuteczność kliniczną AXI-CEL pochodzą z badań bez randomizacji, ze wszystkimi tego konsekwencjami.

Dowody na efektywność rzeczywistą AXI-CEL i TIS są głównie opublikowane w formie doniesień konferencyjnych, a nie publikacji pełnotekstowych.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Wszystkie włączone próby, zarówno dla interwencji ocenianej jak i komparatora były badaniami nieporównawczymi (jednoramienne próby kliniczne). Wyjątkiem jest randomizowane badanie PIX-301 porównujące PIX vs SoC, jednak przedstawiono wyniki tylko dla jednego ramienia (PIX);

- Analizowane badania kliniczne charakteryzują się odmiennymi okresami obserwacji. Mediana czasu obserwacji w badaniu JULIET 19,3 miesiący, natomiast w badaniu ZUMA-1 27,1 miesiący. W próbie oceniającej efektywność SoC (SCHOLAR-1) nie podano mediany okresu obserwacji;
- Dane z badania JULIET/ ZUMA-1 (główne badania dla oceniane TIS i AXI-CEL) dotyczącego najdłuższego okresu obserwacji (odpowiednio mediana 40,3/ 51,1 mies.) dostępne są jedynie w postaci abstraktów (Jaeger 2020/Jacobson 2020) i tylko dla wybranych punktów końcowych;
- W badaniu JULIET (TIS), protokół badania uwzględniał oprócz chemioterapii limfodeplecyjnej również zastosowanie, w celu ustabilizowania stanu klinicznego pacjentów, chemioterapii pomostowej w okresie pomiędzy leukaferazą a podaniem komórek CAR-T. Chemioterapię pomostową zastosowano u 90% pacjentów z tego badania, którym podano produkt Kymriah. W przypadku badania ZUMA-1 (AXI-CEL) dozwolone było zastosowanie chemioterapii limfodeplecyjnej obejmującej 500 mg/m²/dzień i.v. cyklofosfamidu i 30 mg/m²/dzień i.v. fludarabiny w 5., 4. i 3. dniu przed podaniem AXI-CEL. Zgodnie z protokołem badania terapia pomostowa pomiędzy leukaferazą i terapią limfodeplecyjną nie była dopuszczona.
- Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych przeprowadzono u 2 pacjentów w badaniu ZUMA-1 vs 6 pacjentów w badaniu JULIET. Dwoch pacjentów z badania ZUMA-1 otrzymało przeszczep w trakcie trwania odpowiedzi na leczenie, natomiast w badaniu JULIET przeszczep otrzymało sześciu pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie;
- Wyniki zestawienia prezentowane są przede wszystkim dla populacji pacjentów którzy otrzymali terapię TIS/ AXI-CEL a nie dla populacji pacjentów, którzy zostali zakwalifikowani do badania (populacja ITT);
- W publikacjach z badania ZUMA-1 wyniki w ocenie niezależnej komisji zostały przedstawione tylko dla populacji mITT;
- W badaniach JULIET i ZUMA-1 planowanego leczenia nie otrzymało odpowiednio 31% (115/167) i 9% (101/111) pacjentów;
- Brak informacji odnośnie liczby pacjentów włączonych do badania Kochenderfer 2017;
- Ocenę wpływu badanych terapii na jakość życia przeprowadzono jedynie w ramach rejestracyjnych badań dla TIS i AXI-CEL (JULIET, ZUMA-1);

W abstraktach konferencyjnych dla TIS dotyczących jakości życia analizowano jedynie zmianę jakości życia pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie, co uniemożliwia ocenę wpływu stosowania tisagenlecleucel na jakość życia wszystkich pacjentów, bez względu na powodzenie leczenia.

W przypadku badania ZUMA-1 jakość życia została oceniona w ramach analizy ad hoc w małej podgrupie pacjentów. Pomiary za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L przeprowadzono w momencie kwalifikacji do badania u 34 pacjentów (*baseline*), w 4. tygodniu oraz 3. i 6. miesiącu leczenia u 7 pacjentów. Wnioskodawca nie przedstawił szczegółowej charakterystyki pacjentów, u których dokonano pomiaru, w związku z czym brak informacji czy odpowiadają oni populacji ogólnej włączonej do badania.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

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

Brak porównania bezpośredniego z komparatorami i wynikająca z tego konieczność przeprowadzenia jakościowego porównania pośredniego bez dostosowania. Aczkolwiek w analizie przedstawiono pracę Oluwole 2020, w ramach której przedstawiono wyniki porównania pośredniego AXI-CEL i TIS przeprowadzonego metodą MAIC (ang. matching-adjusted indirect comparison). Metoda MAIC została zastosowana w celu skorygowania różnic w charakterystyce pacjentów z badania ZUMA-1 dla AXI-CEL i badania JULIET dla TIS.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Brak badań porównawczych (randomizowanych lub nierandomizowanych) porównujących AXI-CEL z TIS, SoC i PIX we wnioskowanej populacji chorych;
- Brak badań porównawczych umożliwiających przeprowadzenie klasycznej analizy pośredniej (metodą Bucher'a) przez wspólną grupę referencyjną dla wnioskowanej populacji.
- W związku z brakiem badań porównawczych (randomizowanych lub nierandomizowanych) porównanie AXI-CEL z TIS, SoC i PIX we wnioskowanej populacji chorych, przeprowadzono poprzez jakościowe zestawienie wyników badań (ZUMA-1, Kochenderfer 2017, SCHOLAR-1, JULIET, A2101J, PIX-301 i Borchmann 2013);

- Jakościowe zestawienie wyników może stanowić źródło błędów interpretacyjnych, których przyczyna może wynikać z różnic pomiędzy porównywanymi badaniami dla AXI-CEL vs technologie alternatywne (heterogeniczność kliniczna i metodologiczna włączonych badań: różne okresy obserwacji, charakterystyka włączonych pacjentów, schematy leczenia);
- Jakościowe zestawienie wyników z badań dla TIS (JULIET (C2201), A2101J (Schuter 2017), AXI-CEL (ZUMA-1, Kochenderfer 2017), PIX (PIX-301), oraz dla terapii SoC (SCHOLAR-1) niesie za sobą ograniczenia wynikające z heterogeniczności uwzględnionych prób;

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie różnic w charakterystykach pacjentów z badań włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy. W części opisowej skupiono się na porównaniu dwóch badań JULIET (TIS) i ZUMA-1 (AXI-CEL). Charakterystyka pacjentów włączonych do badania ZUMA-1 i JULIET wydaje się być porównywalna pod względem wieku, odsetka pacjentów z ECOG 0-1 oraz odsetka pacjentów z DLBCL. W badaniu JULIET nie włączano pacjentów z PMBCL.

Odsetek pacjentów w stadium zaawansowania lub uogólnienia choroby (III-IV) wynosił 85% i 77%, natomiast odsetek chorych cechujących się wysokim ryzykiem według Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego (3-4 pkt.) wynosił 46% i 73% odpowiednio w badaniu ZUMA-1 i JULIET.

Nawrót po ASCT wystąpił u 21% i 45%, z kolei pierwotnie oporną chorobę zaraportowano u 26% i 56% odpowiednio w badaniu ZUMA-1 i JULIET.

Dodatkowo należy podkreślić, że w badaniu JULIET u żadnego pacjenta nie zastosowano reinfuzji produktu Kymriah w porównaniu do badania ZUMA-1, gdzie protokół pozwalał na powtórne podanie produktu Yescarta (w sytuacji wystąpienia progresji choroby co najmniej 3 miesiące po pierwszym podaniu AXI-CEL). Zgodnie z publikacją Neelapu 2017 powtórna infuzję z AXI-CEL otrzymało 9 pacjentów. W ramach uzupełnienia wymagań minimalnych, wnioskodawca dostał informację, że dodatkową infuzję otrzymało AXI-CEL 10 ze 108 pacjentów. Spośród 9 z tych pacjentów 6 zmarło w ciągu 12 miesięcy od podania leku, a 2 uzyskało długotrwałą korzyść, mającą wpływ na poprawę wyników w zakresie przeżycia całkowitego raportowanego w badaniu.

Badanie	AXI-CEL		TIS		PIX		SoC
	ZUMA-1 N=101	K 2017 N=22	JULIET N=115	S 2017 N=14	PIX-301 N=70	B 2003 N=33	SCHOLAR-1 N=636
Mediana wieku	58	58	56	58	60	66	55
ECOG 0-1 ECOG 1	100% 58%	bd	100% 44%	bd	bd	91% 79%	73%
Odsetek DLBCL	76%	55%	79%	50%	76%	73%	87%
Odsetek PMBCL	8%	9%	0%	0%	0%	0%	2%
Stan zaawansowania choroby III-IV	85	bd	77	64	73	76	72
MIP 3-4	46%	bd	73%	bd	34%	26%	33%
Liczba wcześniejszych linii leczenia, mediana	3	4	bd	3	3	2	4
Pierwotnie oporna choroba	26%	50%	55%	86%	bd	bd	28%
Oporność na 2. lub kolejne linie leczenia	76%	78%	bd	bd	bd	bd	50%
Nawrót po ASCT	21%	23%	45%	bd	bd	bd	22%

MIP - Międzynarodowy Indeks Prognostyczny; bd – brak danych; K 2017 - Kochenderfer 2017; S 2017 - Schuter 2017; B 2013 - Borchmann 2013;

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Porównanie AXI-CEL z TIS, PIX i SoC – zestawienie jakościowe

W związku z brakiem możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu akcykabtagenu cyloleucelu (AXI-CEL) w porównaniu z tisagenlecleucelem (TIS), piksantronem (PIX) oraz z leczeniem standardowym (SoC) przedstawiono za wnioskodawcą w postaci jakościowego zestawienia wyników badań dla **AXI-CEL** (ZUMA-1, Kochenderfer 2017), **TIS** (JULIET i A2101J), **PIX** (Borchmann 2003, PIX301) oraz **SoC** (SCHOLAR-1). Wyniki prezentowane są dla wszystkich pacjentów, którzy otrzymali leczenie (FAS/mITT).

Przeżycie całkowite (OS)

Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego, w badaniu **ZUMA-1** oceniającym efektywność akcykabtagenu cyloleucelu, po 12 miesiącach wynosiło **59%**, po 24 miesiącach **50,5%** oraz po 36 miesiącach – **47%**. W przypadku terapii standardowej dla danych z badania **SCHOLAR-1**, prawdopodobieństwo rocznego przeżycia wyniosło **28%** a dwuletnie **20%** natomiast w przypadku tisagenlecleucelu w badaniu **JULIET** prawdopodobieństwo rocznego przeżycia po 12 miesiącach wynosiło **48,2%**, po 24 miesiącach **40,4%** oraz po 36 miesiącach – **36,2%**.

Mediana przeżycia całkowitego dla AXI-CEL w badaniu **ZUMA-1** (dla mediany okresu obserwacji 39,1 mies.) wyniosła **25,8** miesiąca. Mediana przeżycia całkowitego dla TIS w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji badania **JULIET** (mediana 40,3 mies.) wyniosła **11,1** mies., w badaniu **A2101J** – **22,2** mies. (mediana okresu obserwacji 28,6 mies.). Wśród pacjentów leczonych terapią standardową (badanie **SCHOLAR-1**) mediana OS wyniosła **6** miesięcy, natomiast dla PIX (badanie **PIX-301**) wyniosła **10,2** miesiąca.

W przypadku populacji ITT mediana OS w badaniu JULIET (wszyscy pacjenci włączeni do badania, N=165) wyniosła 8,3 miesiąca a w badaniu ZUMA-1 (wszyscy pacjenci poddani leukaferizie, N=111) wyniosła 17,4 miesiąca.

W badaniu Kochenderfer 2017 i Borchmann 2013 nie prezentowano danych o przeżyciu całkowitym. Szczegółowe wyniki przedstawia poniższa tabela.

Tabela 14. Przeżycie całkowite (OS) - porównanie AXI-CEL vs TIS, PIX i SoC – zestawienie jakościowe

Badanie	Okres obserw. (mediana)	Estymowane prawdopodobieństwo OS % (95% CI)					Mediana OS (mies.) (95% CI)
		6 mies.	12 mies.	18 mies.	24 mies.	36 mies.	
AXI-CEL							
ZUMA-1 N=108 (faza I/II)	15,4 mies.	78 [69; 85]	59 [49; 68]	-	-	-	NR [12; NE]
ZUMA-1 N=111 (faza 2) ITT ^{^^}	27,1 mies.	81,1 [72,5; 87,2]	59,5 [49,7; 67,9]	-	47,7 [38,2; 56,7]	-	17,4 (11,6; NE)
ZUMA-1 N=101 (faza II)	27,1 mies.* 39,1 mies.** 51,1 mies.*** [^]	79,2 [69,9; 85,9]*	60,4 [50,2; 69,2]*	-	50,5 [40,2; 59,7]*	47.*** [^]	NR [12,8; NE]* 25,8 [12,8; NE]**
Kochenderfer 2017	-	-	-	-	-	-	-
TIS							
JULIET N=115	19,3 mies. 29 mies.***	61,5 [51,8; 69,8]	49 [39; 59]	43 [33; 53]***	-	-	11,1 [6,6; NR]
JULIET N=115	40,3 mies.*** [^]	-	48,2 (bd)	-	40,4 (bd)	36,2 (bd)	11,1 [6.6-23.9]
JULIET N=165 ITT	-	-	40 (32; 49)	-	-	-	8,3 (5,8; 11,7)
(Schuster 2017) A2101J N=14	28,6 mies.	-	-	-	-	-	22,2 mies. [10,9; 45,6]

Badanie	Okres obserw. (mediana)	Estymowane prawdopodobieństwo OS % (95% CI)					Mediana OS (mies.) (95% CI)
		6 mies.	12 mies.	18 mies.	24 mies.	36 mies.	
SoC							
SCHOLAR-1 N=603	-	53 [49; 57]#	28 [25; 32]	-	20 [16; 23]	-	6 mies. [5,9; 7]
PIX							
PIX-301 N=70	6 mies. terapi + 18 mies. follow-up	-	-	-	-	-	10,2 mies. [60,4; 15,7]
Borchmann 2013	-	-	-	-	-	-	-

NR – nie osiągnięto (ang. not reached); NE – brak możliwości oszacowania (ang. not estimated); bd – brak danych;

* Dane pochodzą z publikacji pełnotekstowej Locke 2019;

** Dane pochodzą z poster konferencyjny Neelapu 2019b;

***^ Dane pochodzą z poster konferencyjny Jacobson 2020;

*** Dane pochodzą z abstraktu Schuster 2018a;

**^ Dane pochodzą z abstraktu Jaeger 2020;

#Dane pochodzą z raportu NICE 2019 dla AXI-CEL;

^^ Dane na podstawie ChPL Yescarta dla populacji ITT zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci poddanych leukaferizie;

Dodatkowo w AKL wnioskodawca (rozdział „4.2.1 Przeżycie całkowite”) przedstawił wyniki dla odsetka pacjentów pozostających przy życiu dla w 24. miesiącu dla porównania AXI-CEL względem SoC (wyniki ustandaryzowane względem różnic w charakterystyce dotyczącej statusu oporności), mediany przeżycia całkowitego dla porównania AXI-CEL względem TIS i SoC u pacjentów, u których uzyskano CR lub PR oraz estymowany odsetek pacjentów pozostających przy życiu dla porównania AXI-CEL względem SoC u pacjentów, u których uzyskano CR lub PR.

Przeżycie bez progresji choroby (PFS)

W badaniu **ZUMA-1** mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby dla AXI-CEL wyniosła **5,9** miesięcy. Natomiast w badaniu **JULIET** dla TIS, mediana PFS wyniosła **2,9** mies., a w próbie **A2101J** – od **3,2** do **5,8** mies. W przypadku terapii **PIX** (PIX-301 i Borchmann 2013) mediana PFS wynosiła od **3,5** do **4,2** miesiąca w zależności od badania.

Prawdopodobieństwo PFS dla AXI-CEL wyniosło 49% w 6 miesiącu, 44% w 12 miesiącu oraz 41% w 15 miesiącu od infuzji. W badaniu JULIET prawdopodobieństwo PFS wyniosło 38,3% w 6 miesiącu i 34,9% w 12 miesiącu oraz w 15 miesiącu. W badaniu A2101J nie podano tych danych.

W badaniu Kochenderfer 2017 dla AXI-CEL i SCHOLAR-1 dla SoC nie prezentowano danych o przeżyciu wolnym od progresji choroby. Szczegółowe wyniki przedstawia poniższa tabela.

Tabela 15. Przeżycie bez progresji choroby (PFS) - porównanie AXI-CEL vs TIS, PIX i SoC – zestawienie jakościowe

Badanie	Okres obserw.	Estymowane prawdopodobieństwo PFS, % [95% CI]				Mediana PFS (95% CI) (mies.)
		6 mies.	12 mies.	15 mies.	18 mies.	
AXI-CEL						
ZUMA-1 N=101	27,1 mies.	49 [39; 58]	44 [34; 53]	41 [31; 50]	-	5,9 [3,3; 15]*
Kochenderfer 2017	-	-	-	-	-	-
TIS						
JULIET N=115**	19,3 mies.	38,3 [28,9; 47,6]	34,9 [25,7; 44,2]	-	34,9 [25,7; 44,2]	2,9 [2,2; 4,2]
A2101J N=14	28,6 / 49 mies.	-	-	-	-	3,2 [0,9; NR] 5,8 [1,6; NE]
SoC						
SCHOLAR-1 N=603	-	-	-	-	-	-
PIX						
PIX-301 N=70	6 mies. terapi + 18 mies. follow-up	-	-	-	-	4,2 [2,4; 6,9]* 5,3 [2,3; 6,2]^
Borchmann 2013 N=33	6 mies. terapi + 12 mies. follow-up	-	-	-	-	3,5

NR – nie osiągnięto (ang. not reached); NE – brak możliwości oszacowania (ang. not estimated); bd – brak danych;

*Ocena badacza;

**Dane pochodzą z raportu Norweskiej Agencji Leków dotyczącego oceny leku Kymriah (raport z 2019 roku);

^Ocena komisji;

Odpowiedź na leczenie

Odsetek odpowiedzi na leczenie ogółem (ORR) dla okresu obserwacji ≥ 24 miesiące wśród leczonych AXI-CEL w badaniu **ZUMA-1** wyniósł **74%** a w badaniu **Kochenderfer 2017** - **68%**. ORR dla TIS (dla okresu obserwacji ≥ 3 miesiące) w badaniu **JULIET** (n=115) wyniósł **52%**, a w badaniu **A2101J** - **50%**. W przypadku SoC (**SCHOLAR-1**) było to **26%**, natomiast dla **PIX** wyniósł od **27%** do **40%** w zależności od badania.

Całkowitą odpowiedź (CR) na leczenie AXI-CEL zanotowano u **54%** pacjentów i **47%** pacjentów odpowiednio w badaniu **ZUMA-1** i **Kochenderfer 2017**. Całkowitą odpowiedź na leczenie TIS w badaniu **JULIET** (n=115) zanotowano u **38,3%**. W badaniu **A2101J** wskazano, iż w ocenianej grupie pacjentów leczonych TIS, odsetek CR po 6 miesiącach od infuzji uzyskano u **43%** chorych. W badaniu **SCHOLAR-1** dla SoC odsetek pacjentów z CR był na poziomie **7%**, natomiast dla **PIX** wyniósł od **16%** do **17%** w zależności od badania.

W przypadku populacji ITT odsetek ORR w badaniu **JULIET** (N=165) wyniósł 34% a w badaniu **ZUMA-1** (N=111) wyniósł **68%**.

Szczegółowe wyniki przedstawia poniższa tabela.

Tabela 16. Odpowiedź na leczenie - porównanie AXI-CEL vs TIS, PIX i SoC – zestawienie jakościowe

Badanie	Okres obserw.	Odpowiedź na leczenie n (%)					
		ORR	CR	PR	SD	PD	Brak danych
AXI-CEL							
ZUMA-1* N=101	Okres obserwacji ≥ 24 mies.	75/101 (74%)	55/101 (54%)	20/101 (20)	-	-	-
Kochenderfer 2017 N=19	bd	13/19 (68%)	10/19 (47%)	-	-	-	-
SoC							

Badanie	Okres obserw.	Odpowiedź na leczenie n (%)					
		ORR	CR	PR	SD	PD	Brak danych
SCHOLAR-1 N=523	bd	136/523 (26%)*^	37/523 (7%)	94/523 (18%)	-	-	-
TIS							
JULIET N=99	≥3 mies.	53/99 (54%)	40/99 (40%) *^	13%^	-	-	-
JULIET N=115^	bd	60/115 (52,2%)^	44/115 (38,3%)^	16/115 (13,9%)^	-	-	-
A2101J N=14	bd	7/14 (50%) w 3. mies.	6/14 (43%) w 6 mies.	-	-	-	-
PIX							
PIX-301		28/70 (40%)**	11/70 (16%)**	-	-	-	-
Borchmann 2013		9/33 (27%)	5/33 (15%)	-	-	-	-

NR – nie osiągnięto (ang. not reached); NE – brak możliwości oszacowania (ang. not estimated); bd – brak danych;

*Ocena niezależnej komisji dane pochodzą z publikacji Locke 2019;

**Ocena niezależnej komisji;

^Dane pochodzą z abstraktu Schuster 2018a;

^Dane dla 115 pacjentów pochodzą z AWA Kymriah OT.4331.38.2020;

W AKL wnioskodawca (rozdział „4.2.3 Odpowiedź na leczenie”) przedstawił wyniki dla odpowiedzi na leczenie dla porównania AXI-CEL względem TIS i SoC dla poszczególnych podgrup pacjentów ustandaryzowane względem różnic w charakterystyce dotyczącej statusu oporności.

Dodatkowo w AKL wnioskodawcy (rozdział „4.1.3 Odpowiedź na leczenie”) przedstawiono szczegółowe wyniki dla pacjentów leczonych AXI-CEL w badaniu ZUMA-1 w zakresie mediany czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (1 mies.) oraz mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie (11,1 mies.).

Wyniki analizy przeprowadzonej po okresie obserwacji wynoszącym ≥6 miesięcy wskazują, że stosowanie AXI-CEL w badaniu ZUMA 1 wiąże się z odsetkami ORR wynoszącymi od 71% do 92%, natomiast ORR utrzymujący się w 24 mies. mieścił się w przedziale od 25% do 63% w zależności od badanej grupy. Szczegółowe wyniki analizy w podgrupach dla odpowiedzi na leczenie zamieszczono w AKL wnioskodawcy w rozdziale „4.1.3.1”.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Szczegółowe wyniki w zakresie bezpieczeństwa związane ze stosowaniem AXI-CEL w badaniu ZUMA 1 (faza 1/2) zamieszczono w AKL wnioskodawcy w rozdziale „4.1.4 Bezpieczeństwo terapii”.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania AXI-CEL w badaniu ZUMA-1 zostały przedstawione w niniejszym opracowaniu w rozdziale „4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne” -> Informacje na podstawie ChPL.

Porównanie AXI-CEL z TIS, PIX i SoC – zestawienie jakościowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono najważniejsze informacje dotyczące bezpieczeństwa terapii produktem leczniczym Yescarta oraz komparatorami (TIS, PIX i SoC). Szczegółowe dane znajdują się w materiałach wnioskodawcy AKL – rozdział „4.2.4 Bezpieczeństwo terapii”.

Analizę bezpieczeństwa w badaniu JULIET przedstawiono dla populacji 115 lub 111 pacjentów, którzy otrzymali TIS a w przypadku badania ZUMA-1 przedstawiono dla populacji 108 pacjentów, którzy otrzymali AXI-CEL (faza 1/2). W badaniu PIX-301 do analizy bezpieczeństwa włączono wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę PIX (n=68).

U wszystkich pacjentów leczonych AXI-CEL i TIS raportowano wystąpienie co najmniej jednego AE. W przypadku pacjentów leczonych SoC nie podawano danych o AE ogółem, natomiast dla PIX raportowano u 97% pacjentów. SAE ogółem raportowano odpowiednio u 58% i 65% chorych leczonych AXI CEL i TIS oraz u 32% 51% pacjentów leczonych SoC i PIX. Szczegółowe wyniki przedstawia poniższa tabela.

Tabela 17. Zdarzenia niepożądane dla porównania AXI-CEL względem TIS, PIX i SoC

Punkt końcowy	AXI-CEL [n/N (%)]	TIS [n/N (%)]	PIX [n/N (%)]	SoC [n/N (%)]	
	ZUMA-1	JULIET	PIX-301	SCHOLAR-1	
				LY. 12	CORAL
AE ogółem	108/108 (100%)	111/111 (100%)	66/68 (97%)	bd	bd
AE ≥3. stopnia	106/108 (98%)	bd	52/68 (76%)	329/610 (54%)	bd
SAE ogółem	63/108 (58%)*	72/111 (65%)	35/68 (51%)	bd	126/388 (32%)
CRS ogółem	100/108 (93%)	66/115 (57%)**	bd	bd	bd
Zdarzenia neurologiczne	72/108 (67%)	23/111 (21%)	bd	bd	bd
Zgon	54/108 (50%)	53/111 (48%)	bd	bd	bd

*Dane pochodzą z abstraktu Neelapu 2019, w którym raportowano wyniki dla mediany okresu obserwacji 27,1 mies. Podano informację o wystąpieniu SAE u 4 pacjentów w dodatkowym roku obserwacji względem poprzedniej analizy bezpieczeństwa (dla mediany okresu obserwacji 15,4 mies.).

**Dane pochodzą z publikacji Bachanova 2019, w ramach której raportowano wyniki dla cut-off grudzień 2018.

Najczęściej raportowane działania niepożądane (AE) w badaniu:

- w badaniu ZUMA-1 dla AXI-CEL to zespół uwalniania cytokin (93%), gorączka (87%), neutropenia 93/108 (86%), anemia 73/108 (68%), trombocytopenia 67/108 (62%);
- PIX-301 dla PIX to neutropenia 34/68 (50%), sercowe zdarzenia niepożądane 24/68 (35%), anemia 21/68 (31%);
- SCHOLAR-1:LY12 dla SoC to gorączka neutropeniczna 113/429 (27%);
- JULIET dla TIS to zespół uwalniania cytokin (58%), anemia (48%), gorączka (35%), obniżona liczba neutrofilii (34%), obniżona liczba płytek (33%), biegunka (32%).

Szczegółowe wyniki przedstawia poniższa tabela.

Tabela 18. Zdarzenia niepożądane u pacjentów leczonych AXI-CEL względem TIS z uwzględnieniem stopnia ciężkości

Punkt końcowy	Ogółem (n/N (%))		Stopnia 3. ((n/N (%))		Stopnia 4. (n/N (%))	
	AXI-CEL*	TIS**	AXI-CEL*	TIS**	AXI-CEL*	TIS**
AE ogółem	108/108 (100)	111/111 (100)	28/108 (26)	31/111 (28)	69/108 (64)	68/111 (61)
CRS	100/108 (93)	64/111 (58)	7/108 (6)	15/111 (14)	4/108 (4)	9/111 (8)
Gorączka	94/108 (87)	39/111 (35)	15/108 (14)	6/111 (5)	0/108 (0)	0/111 (0)
Anemia	73/108 (68)	53/111 (48)	46/108 (43)	41/111 (37)	3/108 (3)	2/111 (2)
Niedociśnienie	63/108 (58)	29/111 (26)	14/108 (13)	7/111 (6)	1/108 (1)	3/111 (3)
Nudności	63/108 (58)	32/111 (29)	0/108 (0)	1/111 (1)	0/108 (0)	0/111 (0)
Zmęczenie	57/108 (53)	28/111 (25)	3/108 (3)	7/111 (6)	0/108 (0)	0/111 (0)
Zmniejszony apetyt	55/108 (51)	13/111 (12)	2/108 (2)	4/111 (4)	0/108 (0)	0/111 (0)
Ból głowy	50/108 (46)	25/111 (23)	1/108 (1)	1/111 (1)	0/108 (0)	0/111 (0)
Biegunka	48/108 (44)	35/111 (32)	5/108 (5)	1/111 (1)	0/108 (0)	0/111 (0)
Neutropenia	48/108 (44)	22/111 (20)	10/108 (9)	7/111 (6)	32/108 (30)	15/111 (14)
Dreszcze	40/108 (37)	14/111 (13)	0/108 (0)	0/111 (0)	0/108 (0)	0/111 (0)

Punkt końcowy	Ogółem (n/N (%))		Stopnia 3. ((n/N (%))		Stopnia 4. (n/N (%))	
	AXI-CEL*	TIS **	AXI-CEL*	TIS **	AXI-CEL*	TIS**
Gorączka neutropeniczna	39/108 (36)	18/111 (16)	33/108 (31)	14/111 (13)	2/108 (2)	3/111 (3)
Trombocytopenia / małopłytkowość	38/108 (35)	14/111 (13)	11/108 (10)	3/111 (3)	15/108 (14)	10/111 (9)
Hipokaliemia	36/108 (33)	25/111 (23)	3/108 (3)	9/111 (8)	0/108 (0)	0/111 (0)
Zmniejszenie liczby neutrofilów	36/108 (33)	38/111 (34)	7/108 (6)	9/111 (8)	28/108 (26)	28/111 (25)
Zmniejszenie liczby krwinek białych	33/108 (31)	37/111 (33)	3/108 (3)	15/111 (14)	28/108 (26)	19/111 (17)
Zmniejszenie liczby płytek krwi	32/108 (30)	37/111 (33)	8/108 (7)	6/111 (5)	9/108 (8)	25/111 (23)
Zaparcia	32/108 (30)	18/111 (16)	0/108 (0)	1/111 (1)	0/108 (0)	0/111 (0)
Kaszel	31/108 (29)	19/111 (17)	0/108 (0)	0/111 (0)	0/108 (0)	0/111 (0)
Hipofosfatemia	31/108 (29)	19/111 (17)	18/108 (17)	15/111 (14)	2/108 (2)	0/111 (0)
Nieukładowe zawroty głowy	23/108 (21)	13/111 (12)	0/108 (0)	0/111 (0)	0/108 (0)	0/111 (0)
Duszność	23/108 (21)	19/111 (17)	2/108 (2)	5/111 (5)	0/108 (0)	0/111 (0)
Obrzęk obwodowy	21/108 (19)	17/111 (15)	0/108 (0)	0/111 (0)	0/108 (0)	0/111 (0)
Spadek masy ciała	17/108 (16)	12/111 (11%)	0/108 (0)	3/111 (3)	0/108 (0)	0/111 (0)

*Dane pochodzą z publikacji Locke 2019, dla mediany okresu obserwacji: 27,1 mies.

**Dane dla mediany okresu obserwacji: 13,9 mies.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Analiza dodatkowa: porównanie pośrednie AXI-CEL vs TIS

W ramach analizy dodatkowej wnioskodawca przedstawił wyniki opublikowanego (Oluwole 2020) porównania pośredniego dla AXI-CEL i TIS przeprowadzonego metodą MAIC. Porównania pośredniego metodą MAIC dla AXI-CEL i TIS zostało przeprowadzone dla punktów końcowych w postaci przeżycia całkowitego (mierzonego od leukaferazy oraz od momentu infuzji terapii CAR-T), oraz odpowiedzi na leczenie (CR i ORR). Metoda MAIC została zastosowana w celu skorygowania różnic w charakterystyce pacjentów z badania ZUMA-1 i badania JULIET. Dodatkowo wnioskodawca przedstawił wyniki porównania pośredniego dla AXI-CEL i TIS bez dopasowania.

Wyniki, które osiągnęły istotność statystyczną oznaczono pogrubioną czcionką.

Skuteczność kliniczna

W analizie MAIC (badanie ZUMA-1 vs. JULIET) wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść AXI-CEL w porównaniu do TIS w przeżyciu całkowitym zarówno od momentu leukaferazy (HR = 0,61) jak i od momentu infuzji CAR T (HR = 0,51). Różnica pomiędzy AXI-CEL a TIS w przeżyciu całkowitym w 36 miesięcznym okresie obserwacji wyniosła wśród pacjentów poddanych leukaferazy i infuzji CAR T odpowiednio 9,4 miesiąca oraz 7,2 miesiąca. Zbliżoną różnicę w przeżyciu całkowitym, na korzyść AXI-CEL wykazano również w analizie pośredniej bez dopasowania HR = 0,68. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Przeżycie całkowite - porównanie AXI-CEL vs TIS - MAIC

Okres obserwacji	AXI-CEL	TIS	Różnica w 24/36 miesięcznym okresie obserwacji	AXI-CEL vs TIS [95%CI]
	Mediana [95% CI]	Mediana [95% CI]		
Od momentu leukaferozy**				
24 mies.	bd	bd	6,3 miesiąca [4,2; 8,5]	HR = 0,43 [0,28; 0,63]
36 mies.	37,6 mies. [bd; bd]*	7,5 mies. [bd; bd]*	9,4 mies. [7,2; 10,6]	HR = 0,61 [0,52; 0,73]
Od momentu infuzji CAR-T				
36 mies.	Z dostosowaniem: NR [bd; bd] Bez dostosowania: 25,8 mies. [bd; bd]	11,1 mies [bd; bd]	7,2 mies. [5,4; 8,0]	HR = 0,51 [0,31; 0,83]

**Wpływ czasu jaki minął od leukaferozy do infuzji AXI-CEL i TIS modelowano na podstawie danych z publikacji Crump 2017 (badanie SCHOLAR-1);

*Wartości modelowane;

Wyniki analizy MAIC wykazały, że zastosowanie AXI-CEL w porównaniu z TIS wiąże się z istotnie statystycznie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie oraz całkowitej odpowiedzi na leczenie w 24 i 36 miesięcznym okresie obserwacji. Wyniki porównania pośredniego bez dostosowania dla ORR i CR w 36 miesięcznym okresie obserwacji potwierdziły wyniki uzyskane w porównaniu pośrednim metodą MAIC. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Odpowiedź na leczenie - porównanie AXI-CEL vs TIS – MAIC

Punkt końcowy	n/N (%)		AXI-CEL vs TIS [95%CI]		
	AXI-CEL (wartości dostosowane)	TIS	OR [95% CI]	RR [95%]	RD [95% CI]
24-miesięczny okres obserwacji					
ORR	bd	bd	bd	1,62 [1,28; 2,06]	bd
CR	bd	bd	bd	1,56 [1,10; 2,20]	bd
36-miesięczny okres obserwacji					
ORR	33,21/39,59 (84)	60/115 (52)	4,77 [1,90; 12,01]	1,61 [1,29; 2,01]	0,32 [0,17; 0,46]
CR	24,61/39,59 (62)	44/115 (38)	2,65 [1,26; 5,58]	1,62 [1,16; 2,27]	0,24 [0,06; 0,41]

Bezpieczeństwo

Zgodnie z wynikami analizy MAIC stosowanie AXI-CEL w porównaniu z TIS wiązało się z istotnie statystycznie wyższym prawdopodobieństwem wystąpienia CRS stopnia 1–2. Nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic występowaniu CRS stopnia ≥ 3 oraz zdarzeń neurologicznych stopnia 1–2 i ≥ 3 . W ramach porównania pośredniego bez dostosowania zastosowanie AXI-CEL w porównaniu z TIS wiązało się z większym ryzykiem występowania zdarzeń neurologicznych stopnia ≥ 3 oraz CRS stopnia 1–2.

Szczegółowe wyniki w zakresie bezpieczeństwa dla porównania pośredniego AXI-CEL vs TIS znajdują się w AKL wnioskodawcy w rozdziale „4.3. Analiza dodatkowa: porównanie pośrednie AXI-CEL vs TIS”.

Skuteczność praktyczna AXI-CEL, PIX, TIS

Wnioskodawca nie odnalazł badań z zakresu analizy efektywności praktycznej aksykabtagenu cyloleucel w porównaniu z TIS, PIX czy SoC. Zidentyfikował natomiast 25 badań obserwacyjnych (22 badania retrospektywne i 3 badania prospektywne) dotyczących zastosowania AXI-CEL, 8 badań obserwacyjnych (7 badań retrospektywne i 1 badanie prospektywne), zawierających dane dla TIS oraz 2 badania obserwacyjne odnoszące się do PIX.

Uzyskane wyniki z badań obserwacyjnych, wskazują, że po infuzji AXI-CEL od 48% do 84% pacjentów uzyska odpowiedź na leczenie (ORR) w zależności od czasu pomiaru. Mediana przeżycia całkowitego wynosiła od 6,2 do 13 miesięcy (odpowiednio dla mediany okresu obserwacji 3,9 mies. i 5 mies.) a mediana przeżycia

bez progresji choroby wynosiła od 3,1 do 8,3 miesiąca (odpowiednio dla mediany okresu obserwacji 5,7 mies. i 12,9 mies.).

W badaniach obserwacyjnych po infuzji TIS od 46% do 60% pacjentów uzyskało odpowiedź na leczenie (ORR) w zależności od czasu pomiaru. Mediana przeżycia całkowitego wynosiła 7,4 miesiąca a mediana przeżycia bez progresji choroby wynosiła 3 miesiące (wyniki dla badania Sesques 2020 przy medianie okresu obserwacji 5,7 mies.). Natomiast w ramach badań obserwacyjnych dla PIX od 24% do 29% pacjentów uzyskało odpowiedź na leczenie (ORR) w zależności od czasu pomiaru. Mediana przeżycia całkowitego wynosiła od 3,4 do 4 miesięcy (mediana okresu obserwacji odpowiednio niepodana i 6,7 miesiąca) a mediana przeżycia bez progresji choroby wynosiła od 2 do 2,8 miesiąca (mediana okresu obserwacji odpowiednio bd i 8,6 miesiąca).

Wyniki uzyskane w odnalezionych badaniach dotyczące bezpieczeństwa AXI-CEL w praktyce klinicznej są zbliżone do rezultatów osiągniętych w badaniach klinicznych. Szczegółowe wyniki dla analizy bezpieczeństwa na podstawie badań obserwacyjnych przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdziałach 5.1.4, 5.2.4 i

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

Informacje na podstawie ChPL

Dane dotyczące bezpieczeństwa opisane w tym punkcie odzwierciedlają skutki narażenia na produkt Yescarta w badaniu fazy I/II ZUMA-1, w którym 108 pacjentów z nawrotowym/opornym chłoniakiem niezziarnicznym (NHL) z limfocytów B otrzymywało limfocyty CAR-T w zalecanej dawce w zależności od masy ciała. Mediana okresu obserwacji wyniosła 27,4 miesiąca.

Do najbardziej poważnych i najczęstszych działań niepożądanych należały CRS (93%), encefalopatia (58%) oraz zakażenia (39%).

Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 56% pacjentów. Do najczęstszych działań niepożądanych należały: encefalopatia (22%), zakażenia nieswoistymi patogenami (16%), zakażenia bakteryjne (6%), gorączka neutropeniczna (6%), zakażenia wirusowe (5%) i gorączka (5%).

Najczęściej występujące działania niepożądane stopnia 3. lub wyższego obejmowały encefalopatię (31%), zakażenia nieswoistymi patogenami (19%), CRS (11%), zakażenie bakteryjne (9%), afazję (7%), zakażenie wirusowe (6%), stan majaczeniowy (6%), hipotensję (6%) i nadciśnienie (6%).

Opis wybranych działań niepożądanych

Zespół uwalniania cytokin

CRS wystąpił u 93% pacjentów. U jedenastu procent (11%) pacjentów wystąpił CRS stopnia 3. lub wyższego (ciężki, zagrażający życiu oraz prowadzący do zgonu). Mediana czasu do wystąpienia CRS wynosiła 2 dni (zakres od 1 do 12 dni), a mediana czasu trwania 7 dni (zakres od 2 do 29 dni). U dziewięćdziesięciu ośmiu procent pacjentów (98%) doszło do ustąpienia CRS.

Najczęściej występujące objawy przedmiotowe i podmiotowe związane z CRS obejmowały gorączkę (83%), niedociśnienie (44%), tachykardię (24%), hipoksję (23%) i dreszcze (20%). Ciężkie działania niepożądane, które mogą być związane z CRS, obejmowały: ostre uszkodzenie nerek, migotanie przedsionków, tachykardię komorową, zatrzymanie akcji serca, niewydolność serca, zespół przesiąkania włósniczek, niedociśnienie, hipoksję i HLH/MAS.

Neurologiczne działania niepożądane

Neurologiczne działania niepożądane wystąpiły u 67% pacjentów. U trzydziestu dwóch procent (32%) pacjentów wystąpiły działania niepożądane stopnia 3. lub wyższego (ciężkie lub zagrażające życiu). Mediana czasu do wystąpienia działań niepożądanych wynosiła 5 dni (zakres od 1 do 17 dni). Mediana czasu trwania wynosiła 13 dni (zakres: od 1 do 191 dni). U większości pacjentów neurologiczne działania niepożądane ustąpiły, z wyjątkiem 4 pacjentów, u których niepożądane działania neurologiczne utrzymywały się do momentu zgonu; zgony te były spowodowane innymi przyczynami.

Najczęstszymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi związanymi z neurologicznymi działaniami niepożądanymi były: encefalopatia (58%), ból głowy (40%), drżenie (31%), zawroty głowy (21%), afazja (18%) i stan majaczeniowy (17%). Zgłaszano ciężkie działania niepożądane, w tym encefalopatię (22%), afazję (4%), stan majaczeniowy (4%) i drgawki (1%), u pacjentów, którym podawano produkt Yescarta.

Inne neurologiczne działania niepożądane były zgłaszane rzadziej w badaniach klinicznych i obejmowały dysfagię (5%), zapalenie rdzenia kręgowego (0,2%) i porażenie czterokończynowe (0,2%).

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłoszono wystąpienie obrzęku rdzenia kręgowego, w kontekście neurotoksyczności.

Gorączka neutropeniczna i zakażenia

Gorączkę neutropeniczną zaobserwowano u 36% pacjentów po infuzji produktu Yescarta. Zakażenia wystąpiły u 39% pacjentów w badaniu ZUMA-1. Zakażenia stopnia 3. lub wyższego (ciężkie, zagrażające życiu lub prowadzące do zgonu) wystąpiły u 26% pacjentów. Zakażenia nieswoistymi patogenami oraz zakażenia bakteryjne i wirusowe stopnia 3. lub wyższego wystąpiły u, odpowiednio, 19%, 9% i 6% pacjentów. Najczęstszym miejscem zakażenia były drogi oddechowe.

Przedłużająca się cytopenia

Neutropenia (w tym gorączka neutropeniczna), niedokrwistość i małopłytkowość stopnia 3. lub wyższego wystąpiły u, odpowiednio, 80%, 45% i 40% pacjentów. Przedłużająca się (utrzymująca się w dniu 30. lub pojawiająca się w dniu 30. lub później) neutropenia, małopłytkowość i niedokrwistość stopnia 3. lub wyższego wystąpiła u, odpowiednio, 26%, 24% i 10% pacjentów. Utrzymująca się neutropenia, małopłytkowość i niedokrwistość stopnia 3. lub wyższego po dniu 93. wystąpiła u, odpowiednio, 11%, 7% i 3% pacjentów.

Hipogammaglobulinemia

W badaniu ZUMA-1 hipogammaglobulinemia wystąpiła u 16% pacjentów. Łącznie 33 (31%) ze 108 pacjentów otrzymywało dożylnie leczenie immunoglobulinami w momencie przeprowadzania analizy po 24 miesiącach.

EMA, FDA, URPL

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

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

4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa aksykabtagenu cyloleucel (Yescarta) stosowanego w terapii u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie:

- chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL);
- chłoniakiem z komórek B o dużym stopniu złośliwości (HGBCL);
- DLBCL powstałym w wyniku transformacji chłoniaka grudkowego (TFL);
- pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B (PMBCL);

którzy:

- przebyli przynajmniej dwie linie leczenia systemowego oraz
- przebyli wcześniejsze leczenie zawierające przeciwciała anti-CD20 i antracykliny oraz
- wystąpiła u nich oporność na ostatnią otrzymaną linię leczenia lub wznowa/progresja w ciągu 12 miesięcy od przebytego przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych (auto-HSCT).

W procesie wyszukiwania systematycznego nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących efektywność produktu leczniczego Yescarta z uwzględnionymi przez wnioskodawcę komparatorami, czyli terapią standardową (SoC), tisagenlecleucel (TIS) i piksantronem (PIX).

Analizę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa oparto o wyniki

- dwóch badań jednoramiennych dotyczących stosowania AXI-CEL – ZUMA-1 Kochenderfer 2017;
- dwóch badań jednoramiennych dotyczących stosowania TIS - JULIET i A2101J (badanie obserwacyjne fazy IIa, typu case-series);
- jednego retrospektywnego badania SCHOLAR-1 dotyczącego stosowania terapii standardowej SoC (opracowanie bazujące na połączonych danych z 4 źródeł: 2 badań obserwacyjnych: MDACC i IA/MC oraz dwóch badań III fazy z randomizacją: LY.12 LYSARC i CORAL).

Dodatkowo włączono dwa badania dotyczące stosowania PIX – jedno randomizowane badanie 3 fazy, open-label (PIX-301) i jednoramienne badanie kliniczne II fazy (Borchmann 2003)

Do analizy efektywności rzeczywistej wnioskodawca włączył 25 badań obserwacyjnych (22 badania retrospektywne i 3 badania prospektywne) dotyczących zastosowania AXI-CEL, 8 badań obserwacyjnych (7 badań retrospektywnych i 1 badanie prospektywne), zawierających dane dla TIS oraz 2 badania obserwacyjne odnoszące się do PIX.

W ramach analizy dodatkowej wnioskodawca przedstawił wyniki opublikowanego (Oluwole 2020) porównania pośredniego dla AXI-CEL i TIS przeprowadzonego metodą MAIC (ang. matching-adjusted indirect comparison) oraz porównania pośredniego dla AXI-CEL i TIS bez dostosowania (naive comparison).

Przeprowadzenie porównania pośredniego metodą MAIC dla AXI-CEL i TIS zostało przeprowadzone dla punktów końcowych w postaci przeżycia całkowitego (OS), oraz odpowiedzi na leczenie (CR i ORR). Metoda MAIC pozwala na porównanie populacji, dla której dostępne są dane z poziomu pacjenta, w stosunku do populacji porównawczej, dla której dostępne są tylko dane zbiorcze i polega na porównaniu badań jednoramiennych poprzez wyrównanie charakterystyk wyjściowych pacjentów w grupach i odpowiednie zważenie wyników.

Mediana przeżycia całkowitego dla **AXI-CEL** w badaniu ZUMA-1 (dla mediany okresu obserwacji 39,1 mies.) wyniosła **25,8** miesiąca. Mediana przeżycia całkowitego dla **TIS** w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji badania JULIET (mediana 40,3 mies.) wyniosła **11,1** mies., w badaniu A2101J – **22,2** mies. (mediana okresu obserwacji 28,6 mies.). Wśród pacjentów leczonych terapią standardową (badanie SCHOLAR-1) mediana OS wyniosła **6** miesięcy, natomiast dla **PIX** (badanie PIX-301) wyniosła **10,2** miesiąca.

W przypadku populacji ITT mediana OS w badaniu JULIET (wszyscy pacjenci włączeni do badania, N=165) wyniosła 8,3 miesiąca a w badaniu ZUMA-1 (wszyscy pacjenci poddani leukaferizie, N=111) wyniosła 17,4 miesiąca.

Odsetek odpowiedzi na leczenie ogółem (ORR) dla okresu obserwacji ≥ 24 miesiące wśród leczonych AXI-CEL w badaniu ZUMA-1 wyniósł 74% a w badaniu Kochenderfer 2017 - 68%. ORR dla TIS (dla okresu obserwacji ≥ 3 miesiące) w badaniu JULIET (n=115) wyniósł 52%, a w badaniu A2101J - 50%. W przypadku SoC (SCHOLAR-1) było to 26%, natomiast dla PIX wyniósł od 27% do 40% w zależności od badania.

W przypadku populacji ITT odsetek ORR w badaniu JULIET (N=165) wyniósł 34% a w badaniu ZUMA-1 (N=111) wyniósł 68%.

U wszystkich pacjentów leczonych AXI-CEL i TIS raportowano wystąpienie co najmniej jednego AE. W przypadku pacjentów leczonych SoC nie podawano danych o AE ogółem, natomiast dla PIX raportowano u 97% pacjentów. SAE ogółem raportowano odpowiednio u 58% i 65% chorych leczonych AXI CEL i TIS oraz u 32% 51% pacjentów leczonych SoC i PIX.

W analizie MAIC (badanie ZUMA-1 vs. JULIET) wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść AXI-CEL w porównaniu do TIS w przeżyciu całkowitym zarówno od momentu leukaferozy (HR = 0,61) jak i od momentu infuzji CAR-T (HR = 0,51). Ponadto wykazano, że zastosowanie AXI-CEL w porównaniu z TIS wiąże się z istotnie statystycznie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie oraz całkowitej odpowiedzi na leczenie w 24 i 36 miesięcznym okresie obserwacji. Zbliżoną wyniki w zakresie przeżycia całkowitego, ORR i CR w 36 miesięcznym okresie obserwacji wykazano również w analizie pośredniej bez dopasowania.

Zgodnie z wynikami analizy MAIC stosowanie AXI-CEL w porównaniu z TIS wiązało się z istotnie statystycznie wyższym prawdopodobieństwem wystąpienia CRS stopnia 1–2. Nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic występowaniu CRS stopnia ≥ 3 oraz zdarzeń neurologicznych stopnia 1–2 i ≥ 3 . W ramach porównania pośredniego bez dostosowania zastosowanie AXI-CEL w porównaniu z TIS wiązało się z większym ryzykiem występowania zdarzeń neurologicznych stopnia ≥ 3 oraz CRS stopnia 1–2.

Ograniczeniem niniejszej analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z komparatorami (SoC, TIS, PIX), w tym prób klinicznych najwyższej wiarygodności co obniża wartość dowodową niniejszego opracowania. Jednocześnie wiarygodność porównań przeprowadzonych w analizie jest ograniczona z uwagi na charakter samej metody, a różnice zidentyfikowane w charakterystyce wejściowej pacjentów (szerzej opisane w rozdz. 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy), dla których nie przeprowadzono dopasowania mogą wpływać na wyniki uzyskiwane w uwzględnionych badaniach, a tym samym mieć przełożenie na różnice uzyskiwane w porównaniu. Podsumowując wyniki zaprezentowane w ramach analizy MAIC jak i porównania bez dopasowania (naive comparison) obarczone są dużą niepewnością.

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

W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania wnioskodawca zidentyfikował 1 przegląd systematyczny (PS Cai 2020) dotyczący bezpieczeństwa stosowania terapii CAR-T, w tym porównania AXI-CEL z TIS w populacji pacjentów z nowotworami B-komórkowymi, w tym DLBCL. Ocena według skali AMSTAR2 przeglądu wskazuje na jego krytycznie niską jakość. Określenie częstości występowania, spektrum, czasu występowania i cech klinicznych śmiertelnych zdarzeń niepożądanych związanych z terapią CAR-T (w tym porównanie terapii AXI-CEL z TIS). We wnioskach autorzy przeglądu stwierdzili, że różnice w częstość wszystkich rodzajów raportowanych śmiertelnych zdarzeń niepożądanych pomiędzy AXI-CEL i TIS nie były istotne statystycznie ($p > 0,05$).

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena efektywności kosztowej produktu leczniczego Yescarta (aksykabtagen cyloleucel, AXI-CEL) stosowanego w terapii u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie:

- chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL),
- chłoniakiem z komórek B o dużym stopniu złośliwości (HGBCL),
- DLBCL powstałym w wyniku transformacji chłoniaka grudkowego (TFL) lub
- pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B (PMBCL),

którzy:

- przebyli przynajmniej dwie linie leczenia systemowego oraz
- przebyli wcześniejsze leczenie zawierające przeciwciała anti-CD20 i antracykliny oraz
- wystąpiła u nich oporność na ostatnią otrzymaną linię leczenia lub wznowa/progresja w ciągu 12 miesięcy od przebytego przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych (auto HSCT).

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności, CUA

Porównywane interwencje

Interwencja oceniania:

- aksykabtagen cyloleucel (AXI-CEL) – produkt leczniczy Yescarta

Komparator:

- terapia standardowa - chemioterapia (SoC). W ramach standardowej chemioterapii uwzględniono leki stosowane w monoterapii: etopozyd i.v., gemcytabina, ifosfamid, oksaliplatyna, rytuksymab, winorelbina, mitoksantron (wybór substancji wchodzących w skład terapii standardowej oparto na analizie ekonomicznej dla leku Pixuvri);
- tisagenlecleucel (TIS) – produkt leczniczy Kymriah.

W ramach uzupełnienia analizy wnioskodawca przeprowadził porównanie z dodatkowym komparatorem – piksantronem (PIX).

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ)

Przyjęto, że ze względu na sposób finansowania porównywanych technologii wyniki z perspektywy wspólnej będą tożsame z wynikami z perspektywy płatnika publicznego.

Horyzont czasowy

44-letni

Dyskontowanie

Roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Model

Do modelowania kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano zagraniczny model ekonomiczny, który został zaadaptowany do warunków polskich. Oprócz wprowadzenia danych specyficznych dla oceny krajowej, takich

jak dane kosztowe, dostosowanie modelu polegało także na przeprowadzeniu obliczeń dla porównania z TIS, który nie był uwzględniony jako komparator w modelu oryginalnym.

Wiek pacjentów rozpoczynających leczenie w modelu wynosi 56 lat, odsetek kobiet wynosi 33%, średnia masa ciała to 82,70 kg (badanie ZUMA-1), zaś średnia powierzchnia ciała 1,79 m² (analiza ekonomiczna Pixuvri).

W analizie zastosowano model typu Mixture Cure Model (MCM) lub Partitioned Survival (PS), w ramach którego wyszczególniono 3 stany zdrowia: przed progresją, po progresji i zgon. Wykorzystanie modelu danego typu uzależniono od założeń na temat przeżycia chorych po zastosowaniu danej interwencji.

Dla ramienia AXI-CEL przyjęto, że pacjenci, u których w ciągu 2 lat od podania leku nie wystąpi progresja choroby lub zgon, osiągają stan trwałej remisji choroby (wyleczenia), utrzymujący się do końca życia (na podstawie Maurer 2004). W związku z tym w analizie podstawowej modelowanie przeżycia całkowitego OS w ramieniu AXI-CEL przeprowadzono wskazaną wyżej techniką MCM, tzn. pacjentom bez progresji po 2 latach naliczono użyteczności i śmiertelność zgodnie z wartościami określonymi dla populacji ogólnej Polski. 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.

Założono, że pacjenci leczeni w ramieniu SoC nie mogą osiągnąć trwałej remisji choroby w horyzoncie czasowym analizy – oszacowanie OS przeprowadzono z wykorzystaniem krzywych parametrycznych modelu PS. Z kolei w celu modelowania OS w ramieniu TIS zastosowano współczynnik HR OS AXI-CEL vs. TIS (porównanie pośrednie z publikacji Oluwole 2020), który odniesiono do krzywej OS dla AXI-CEL dla okresu obserwacji 36-miesięcy (zgodnie z horyzontem ww. publikacji), a dla dalszego okresu przyjęto jednakową śmiertelność TIS jak dla AXI-CEL (patrz rozdz. 5.1.2. Dane wejściowe do modelu).

Model PS wykorzystano także do określenia przeżycia wolnego od progresji PFS w ramieniu AXI-CEL. Ze względu na brak danych z wybranych badań klinicznych odnośnie PFS dla TIS i SoC przyjęto, że stosunek PFS do OS w każdym punkcie czasowym w ramionach komparatorów będzie taki sam jak w ramieniu AXI-CEL.

Szczegółowy opis modelowania efektów zdrowotnych przedstawiono w rozdz. 5.1.2. Dane wejściowe do modelu.

Długość cyklu w modelu wynosi 1 miesiąc. W modelu zastosowano również korektę połowy cyklu.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Celem wyznaczenia krzywych przeżycia PFS i OS oraz ekstrapolacji danych na horyzont czasowy analizy wykorzystano modele parametryczne, które wybrano w oparciu o kryteria AIC, BIC i ocenę wiarygodności uzyskiwanych wyników modelowania.

➤ Yescarta (AXI-CEL)

Dane dotyczące skuteczności wnioskowanej technologii zaczerpnięto z jednoramiennego prospektywnego badania ZUMA-1. Jak wspomniano wcześniej, w ramach modelowania OS uwzględniono dodatkowo frakcję osób wyleczonych, tj. u osób pozostających w stanie bez progresji po 24 miesiącach od podania AXI-CEL założono utrzymywanie się remisji do końca życia. Pacjentom w stanie trwałej remisji ryzyko zgonu naliczano według danych dla populacji ogólnej Polski. W analizie podstawowej do modelowania OS wybrano [redacted], zaś dla PFS zastosowano [redacted].

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 AXI-CEL. Wyniki badania ZUMA-1 dla 12-miesięcznego okresu obserwacji wykazały, że procedurę ponownego podania zastosowano u 10 ze 108 pacjentów leczonych AXI-CEL i u 6 z nich uzyskano odpowiedź na leczenie. Wpływ ponownego podania AXI-CEL na wyniki analizy ekonomicznej oceniano w ramach analizy wrażliwości, zakładając zgon wszystkich 6 pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na ponowne podanie AXI-CEL po 3 miesiącach od podania pierwszej dawki leku w badaniu ZUMA-1.

➤ Chemioterapia standardowa (SoC)

Modelowanie skuteczności terapii standardowej SoC przeprowadzono na podstawie danych z badania SCHOLAR-1. Badanie SCHOLAR-1 było retrospektywną zbiorczą analizą z 4 badań (MDACC, IA/MC, LY.12, CORAL), w których oceniano skuteczność różnych schematów chemioterapii wśród chorych z nawrotową/oporną postacią DLBCL. Ocenę skuteczności przeprowadzono w oparciu o [redacted]

Do ekstrapolacji OS wykorzystano model PS z zastosowaniem krzywych parametrycznych - w wariancie podstawowym wybrano [redacted].

W ramach analizy podstawowej nie uwzględniono [redacted]

W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz, w którym uwzględniono dane z [redacted]

W ramach SCHOLAR-1 nie oceniano PFS. W związku z tym w analizie podstawowej parametr ten określono na podstawie relacji PFS do OS przyjmując, że będzie ona taka sama jak w ramieniu AXI-CEL. Założenie to testowano w analizie wrażliwości (patrz rozdz. 5.2.3.).

➤ Kymriah (TIS)

Skuteczność TIS oszacowano na podstawie wyników porównania pośredniego AXI-CEL vs. TIS z publikacji Oluwole 2020. Autorzy Oluwole 2020 wykonali porównanie pośrednie w oparciu o dane z dwóch jednoramiennych badań: ZUMA-1 (dla AXI-CEL) oraz JULIET (dla TIS) za pomocą metody MAIC (ang. *matching-adjusted indirect comparison*) w celu skorygowania różnic w charakterystyce badanych pacjentów. Prognozowanie przeżycia całkowitego dla TIS przeprowadzono poprzez odniesienie wartości HR OS z porównania pośredniego do krzywej przeżycia całkowitego dla AXI-CEL (HR OS=0,51 [95%CI: 0,31; 0,83]; Oluwole 2020).

Oszacowany w Oluwole 2020 współczynnik HR odnosił się do 36-miesięcznego okresu obserwacji. Autorzy analizy ekonomicznej zaobserwowali, że przy zastosowaniu HR OS dla całego horyzontu czasowego, krzywa OS TIS przecinała się z krzywą OS SoC w 20. roku analizy, co uznano za mało prawdopodobne. Wobec tego dla okresu powyżej 36 miesięcy przyjęto w modelu śmiertelność w ramieniu TIS taką samą jak dla AXI-CEL.

W Oluwole 2020 nie przedstawiono porównania w zakresie przeżycia bez progresji. Modelowanie PFS przeprowadzono na podstawie analogicznych założeń jak w przypadku SoC.

Poniżej przedstawiono krzywe dotyczące PFS i OS dla analizowanych interwencji, uwzględnione w analizie podstawowej wnioskodawcy.



Rysunek 1. Zestawienie krzywych OS i PFS uwzględnionych w analizie podstawowej

Bezpieczeństwo

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane 3. stopnia, które wystąpiły u co najmniej 10% chorych. Dane na temat częstości występowania poszczególnych AE zaczerpnięto z badań ZUMA-1 (dla AXI-CEL) oraz JULIET (dla TIS). W badaniu SCHOLAR-1 nie raportowano zdarzeń niepożądanych i z tego względu autorzy analizy nie uwzględnili żadnych AE w ramieniu SoC.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne, w tym koszt technologii, podania oraz monitorowania leczenia. Do kosztów specyficznych związanych z zastosowaniem CAR-T (ramię AXI-CEL i TIS) należały m.in. koszt pobrania limfocytów T, koszt chemioterapii limfodeplecyjnej.

❖ Koszty związane z AXI-CEL

➤ Koszt produktu Yescarta

Cenę produktu Yescarta przyjęto zgodnie z przedstawionymi przez wnioskodawcę proponowanymi warunkami finansowania. W analizie uwzględniono także [REDAKTOWANE]

Tabela 21. Koszt produktu leczniczego Yescarta [zł]

[REDAKTOWANE]	CZN	UCZ	CHB	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

CZN – cena zbytu netto; UCZ – urzędowa cen zbytu; CHB – cena hurtowa brutto

➤ Koszty kwalifikacji do programu lekowego

W ramach kosztu kwalifikacji do programu lekowego uwzględniono koszty badań diagnostycznych, które zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego mają być wykonywane przy włączaniu pacjenta do programu. Koszt badań wyznaczono na podstawie wyceny świadczeń wykonywanych w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej oraz świadczeń kontraktowanych odrębnie.

Na podstawie zarządzenia nr 182/2019/DSOZ przyjęto, że badania zostaną zlecone podczas jednej wizyty i będą rozliczone w ramach droższego świadczenia specjalistycznego 3-go typu. Do określenia kosztu poszczególnych badań posłużono się danymi na temat wartości punktowych poszczególnych świadczeń (Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 167/2019/DSOZ i Nr 25/2020/DSOZ), zaś wycenę punktu wyznaczono oszacowano średnią wartość punktu dla produktu kontraktowanego: świadczenia w zakresie hematologii z umów zawartych przez płatnika publicznego ze świadczeniodawcami na 2020 rok ważoną wielkością poszczególnych kontraktów.

Dodatkowo spośród badań obrazowego ośrodkowego układu nerwowego oraz badania radiologicznego, w analizie uwzględniono droższe świadczenia - spektroskopię magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR, ang. *nuclear magnetic resonance*) oraz połączenie PET z wielorzędowym tomografem komputerowym (PET-CT, ang. *positron emission tomography - computed tomography*). Wycenę punktu dla świadczeń PET-CT i NMR przyjęto jako średnią wartość punktu dla odpowiednich produktów kontraktowych z umów zawartych przez płatnika publicznego ze świadczeniodawcami na 2020 rok ważony wielkościami kontraktów na ten produkt.

➤ Koszt pobrania limfocytów T (leukaferesa)

Za koszt pobrania limfocytów T przyjęto średni koszt procedury *Pobranie limfocytów od dawcy rodzinnego* (raport AOTMiT nr WT.541.14.2016).

➤ Koszt infuzji Yescarta

Do kosztów infuzji Yescarta zaliczono koszty chemioterapii limfodeplecyjnej (koszty leków i podania) oraz koszty hospitalizacji związanej z podaniem produktu i z leczeniem zdarzeń niepożądanych. Skład chemioterapii limfodeplecyjnej (cyklofosfamid, fludarabina) oraz dawkowanie leków przyjęto zgodnie z ChPL Yescarta. Cenę cyklofosfamidu i fludarabiny określono jako średnią ważoną liczbą miligramów na podstawie danych z przetargów.

Założono, że podanie chemioterapii limfodeplecyjnej odbywać się będzie w ramach świadczenia *hospitalizacja hematologiczna u dorosłych/zakwaterowanie*.

Ponadto przyjęto, że podanie produktu Yescarta rozliczane będzie w ramach dwóch świadczeń: S03 – *Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego >1 dnia* lub S02 - *Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego >10 dni*, w zależności od długości hospitalizacji pacjenta. W analizie podstawowej założono, że 55% pacjentów wymagać będzie dłuższej hospitalizacji związanej z leczeniem zdarzeń niepożądanych. Odsetek ten określono w oparciu o wyniki analizy bezpieczeństwa z analizy klinicznej wnioskodawcy.

Dodatkowo w kosztach związanych z podaniem uwzględniono koszt leczenia tocilizumabem (TOC) w przypadku wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (CRS) ≥ 3 . stopnia. Dawkowanie TOC przyjęto według ChPL Yescarta, zaś cenę na podstawie danych z przetargów. W modelu odsetek chorych wymagających terapii TOC wyniósł 13% (z badania ZUMA-1).

W badaniu ZUMA-1 część pacjentów została poddana procedurze leukaferazy oraz chemioterapii kondycjonującej, a planowane podanie AXI-CEL nie doszło do skutku. W związku z tym w analizie uwzględniono mnożniki dla kosztów tych procedur oraz kosztu kwalifikacji do programu, mające na celu uwzględnienie potencjalnej konieczności ich poniesienia u większej liczby pacjentów niż liczba pacjentów ostatecznie poddawanych terapii AXI-CEL w badaniu. Mnożniki te wyznaczono jako iloraz liczby pacjentów, u których wykonano daną procedurę (leukaferazę lub chemioterapię limfodeplecyjną) i liczby pacjentów poddanych infuzji AXI-CEL.

➤ Koszt monitorowania

Koszty monitorowania chorego po infuzji AXI-CEL naliczono do progresji choroby. W analizie przyjęto, że koszty badań wykonywane do 10 dni po podaniu produktu będą rozliczane w ramach hospitalizacji, a potem w ramach świadczenia specjalistycznego 2-go typu. W związku z tym, że czas leczenia w programie ma wynosić 12 miesięcy, częstość wizyt kontrolnych w kolejnych latach wyznaczono na podstawie wytycznych Międzynarodowej Grupy Roboczej z Lugano. Wycenę poszczególnych świadczeń oparto na Zarządzeniach Prezesa NFZ oraz umów zawartych przez płatnika publicznego ze świadczeniodawcami na 2019 rok.

Podsumowanie parametrów kosztowych przedstawia poniższa tabela.

Tabela 22. Parametry kosztowe związane ze stosowaniem Yescarta [zł]

Parametr	Wartość	Źródło
Koszty związane z produktem Yescarta		
Koszt kwalifikacji pacjenta do programu lekowego	Koszt procedur	4 156,71
	Mnożnik	1,102
Koszt pobrania limfocytów	Koszt procedur	4 694,16
	Mnożnik	1,102
Koszt chemioterapii limfodeplecyjnej	Koszt schematu cyklofosfamid + fludarabina (koszt substancji)	656,20
	Koszt podania	2005,29
	Suma	2 661,49
	Mnożnik	1,019
Koszt związany z podaniem AXI-CEL		17 769,68
Koszt terapii TOC w leczeniu CRS		1 149,54
Koszt monitorowania/ rok	1. rok	13 597,04
	2. rok	1 393,51
	Lata 3-5	696,75
	Kolejne lata	348,38

TOC – tocilizumab; CRS – zespół uwalniania cytokin; AXI-CEL – axicabtagen ciloleucel

❖ Koszty terapii standardowej SoC

➤ Koszty substancji

Jak podano wcześniej, w skład chemioterapii standardowej dla niniejszej analizy wchodzi leki stosowane w monoterapii: etopozyd i.v., gemcytabina, ifosfamid, oksaliplatyna, rytuksymab, winorelbina, mitoksantron. Wyboru substancji dokonano na podstawie analizy ekonomicznej dla leku Pixuvri. Ze względu na brak danych dotyczących rozpowszechnienia poszczególnych substancji, przyjęto dla nich jednakowe udziały. Założono, że SoC stosowana jest przez maksymalnie 4 cykle.

Ceny poszczególnych substancji wyznaczono na podstawie kosztów jednostkowych (komunikat NFZ dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii - dane za listopad 2020 r., informacje z przetargów dla ifosfamidu, Zarządzenie NFZ nr 56/2020/DGL dla mitoksantronu), schematów dawkowania z analizy ekonomicznej Pixuvri oraz średniej powierzchni ciała wynoszącej 1,79 m².

➤ Koszty podania

W analizie założono, że podanie chemioterapii odbywać się będzie w ramach hospitalizacji. Długości determinowana była liczbą podań. W analizie wzięto pod uwagę trzy rodzaje świadczeń: *Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A*, *Hospitalizacja hematologiczna u dorosłych/zakwaterowanie 1-4 dni*, *Hospitalizacja hematologiczna u dorosłych/zakwaterowanie >4 dni*.

➤ Koszty monitorowania SoC

Przyjęto, że monitorowanie chemioterapii odbywać się będzie w ramach świadczenia *Okresowa ocena skuteczności terapii*, przy średniej częstotliwości wizyt co 2 miesiące. Koszt ten naliczono do progresji choroby.

W tabeli poniżej zebrano kluczowe parametry kosztowe uwzględnione w ramieniu SoC. Szczegółowy opis dawkowania i trybu podania leków przedstawia rozdz. 3.5.2. AE wnioskodawcy.

Tabela 23. Parametry kosztowe związane ze stosowaniem terapii standardowej [zł]

Parametr		Koszt 1. cykl	Koszt w kolejnych cyklach	Źródło
Koszt substancji czynnych SoC				
Etopozyd i.v.		164,69	164,69	Dane rozliczeniowe NFZ, przetargi, dawkowania z AE Pixuvri
Gemcytabina		349,54	349,54	
Ifosfamid		1 298,34	1 298,34	
Oksaliplatyna		138,56	138,56	
Rytuksymab		11 713,36	3 904,45	
Winore bina		488,90	488,90	
Mitoksantron		411,89	411,89	
Średni koszt SoC		2 080,75	965,20	
Koszt podania SoC				
Substancja	Liczba podań w miesiącu	Koszt 1. cykl	Koszt w kolejnych cyklach	Źródło
Etopozyd i.v.	5,43	3 509,59	3 509,59	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 206/2020/DGL
Gemcytabina	3,26	1 270,72	1 270,72	
Ifosfamid	2,17	1 452,24	1 452,24	
Oksaliplatyna	1,45	564,77	564,77	
Rytuksymab	4,35 (1. mies.), 1,45 (kolejne)	6 777,18	2 259,06	
Winore bina	4,35	1 694,30	1 694,30	

Parametr		Koszt 1. cykl	Koszt w kolejnych cyklach	Źródło
Mitoksantron	1,45	564,77	564,77	
Średni koszt podania SoC		2 261,94	1 616,49	
Koszt monitorowania SoC				
Miesięczny koszt monitorowania		135,20		Zarządzenie Prezesa NFZ nr 206/2020/DGL

SoC – terapia standardowa; AE – analiza ekonomiczna; i.v. - dożylnie

❖ Koszty związane z Kymriah (TIS)

W związku z brakiem refundacji produktu leczniczego Kymriah w Polsce, na potrzeby analizy założono, że będzie on finansowany w ramach programu lekowego na takich samych zasadach jak wnioskowana technologia.

➤ Koszt produktu Kymriah

Genę produktu Kymriah określono na podstawie zagranicznych danych refundacyjnych G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss, Niemcy), przedstawionych w opracowaniu AOTMiT nr OT.422.114.2019.

➤ Koszt infuzji Kymriah

Do kosztów infuzji TIS zaliczono koszty chemioterapii limfodeplecyjnej (koszty leków i podania) oraz koszty hospitalizacji związanej z podaniem produktu i z leczeniem zdarzeń niepożądanych. Skład chemioterapii limfodeplecyjnej (cyklofosfamid, fludarabina) oraz dawkowanie leków przyjęto zgodnie z ChPL Kymriah. Informacje dotyczące cen poszczególnych substancji przyjęto tak jak w ramieniu AXI-CEL. Założono, że podanie chemioterapii limfodeplecyjnej odbywać się będzie w ramach świadczenia *Hospitalizacja hematologiczna u dorosłych/zakwaterowanie*.

Zgodnie z wynikami badania JULIET ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 65% pacjentów leczonych TIS. Podobnie jak w przypadku terapii AXI-CEL pacjentom, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane, ze względu na zakładaną konieczność dłuższej hospitalizacji (w tym z powodu wystąpienia CRS), przypisano koszt odpowiadający średniej wartości hospitalizacji rozliczonej grupą S02. W analizie podstawowej odsetek pacjentów z SAE został przyjęty na podstawie badania JULIET i wynosił 65%. Pozostałym pacjentom przypisano koszt średniej wartości hospitalizacji rozliczonej grupą S03.

Tak jak w przypadku Yescarta, uwzględniono także koszt terapii tocilizumabem u pacjentów z CRS ≥ 3 . stopnia. Koszt oszacowano analogicznie jak dla ramienia AXI-CEL. Na podstawie badania JULIET przyjęto w modelu, że odsetek pacjentów wymagających podania TOC wynosi 21,6%.

➤ Pozostałe koszty

Koszt kwalifikacji do programu, koszt pobrania limfocytów oraz koszt monitorowania przyjęto analogicznie jak dla AXI-CEL.

Podobnie jak w badaniu ZUMA-1 dla AXI-CEL, nie wszyscy chorzy poddani leukaferizie otrzymali ostatecznie infuzję TIS w ramach badania JULIET. Z kolei chemioterapia kondycjonująca nie była w badaniu JULIET wymagana u wszystkich pacjentów (zależne od liczby białych krwinek). Analogicznie jak w ramieniu AXI-CEL, w modelu uwzględniono dodatkowo mnożniki dla ww. świadczeń (i kosztu kwalifikacji do programu), mające na celu zrównoważenie kosztów poniesionych na procedury konieczne do wykonania przez podaniem TIS mimo finalnie braku jego podania.

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie kluczowych założeń kosztowych związanych z produktem Kymriah (TIS).

Tabela 24. Parametry kosztowe związane ze stosowaniem Kymriah (TIS) [zł]

Parametr	Wartość	Źródło
Koszty związane z produktem Kymriah		
Cena Kymriah	1 544 744,00	Dane G-Ba (Niemcy) z raportu AOTMiT nr OT.422.114.2019.
Koszt kwalifikacji pacjenta do programu lekowego	Koszt procedur	4 156,71
	Mnożnik	Jak dla leukaferazy
Koszt pobrania limfocytów	Koszt procedury	4 694,16
	Mnożnik	1,45
Koszt chemioterapii limfodeplecyjnej	Koszt schematu cyklofosfamid + fludarabina (koszt substancji)	496,32
	Koszt podania	2005,29
	Suma	2 501,61
	Mnożnik	0,93
Koszt związany z podaniem TIS	20 030,02	Statystyka JGP (S02, S03), analiza kliniczna
Koszt terapii TOC w leczeniu CRS/ 1 pacjent	1 931,04	Dawkowanie na podstawie ChPL Kymriah; Cena substancji na podstawie danych z przetargów.
Koszt monitorowania/ rok	1. rok	13 597,04
	2. rok	1 393,51
	Lata 3-5	696,75
	Kolejne lata	348,38

TOC – tocilizumab; CRS – zespół uwalniania cytokin; TIS - tisagenlecleucel

❖ Koszty leczenia po progresji choroby

Autorzy analizy założyli, że po wystąpieniu progresji, pacjenci leczeni AXI-CEL lub TIS otrzymają chemioterapię standardową, w skład której wchodzi te same substancje jak w ramieniu SoC. Chorzy leczeni SoC po progresji także otrzymają terapię standardową, ale w schemacie innym niż wcześniej stosowany. Założono, że chemioterapia może być stosowana maksymalnie przez 4 cykle. Monitorowanie naliczono w sposób ciągły, tj. w każdym cyklu.

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono scenariusz, w którym pacjenci leczeni SoC po wystąpieniu progresji choroby otrzymają jedynie leczenie przeciwbólowe. Szczegółowy opis tego wariantu przedstawiono w rozdz. 3.5.2.4. AE wnioskodawcy.

❖ Koszty przeszczepu allo-SCT/auto-SCT

Analiza wnioskodawcy została uzupełniona o koszty przeprowadzenia procedury allo-SCT w każdym z analizowanych ramion. Odsetek pacjentów poddanych przeszczepowi przyjęto na podstawie badań ZUMA-1, SCHOLAR-1 oraz JULIET i wyniósł on odpowiednio: 3% wśród leczonych AXI-CEL, 28,56% otrzymujących SoC oraz 5% dla ramienia TIS. Dodatkowo w badaniu JULIET 1% leczonych TIS zostało poddanych auto-SCT, stąd według analizy wnioskodawcy procedura ta została także uwzględniona po stronie TIS.

Na koszt allo-SCT składały się: koszt diagnostyki dawcy, przeszczepienia i monitorowania. Koszt diagnostyki potencjalnego dawcy określono jak dla świadczenia *Diagnostyka potencjalnego dawcy narządów bez pobrania - kategoria I*. Natomiast koszt przeszczepienia allogenicznego oszacowany został na podstawie średniej wartości jednostek hospitalizacji w 2019 roku rozliczonej grupami JGP: S22 i S23 (średni koszt ważony liczbą hospitalizacji rozliczonych ww. grupami). W ramach monitorowania uwzględniono te same badania, jak w przypadku infuzji AXI-CEL. Przyjęto, że monitorowanie odbywać się będzie przez 1 rok.

Koszt auto-SCT określono na podstawie średniej wartości jednostek hospitalizacji w 2019 roku rozliczonej grupą JGP S21 *Przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych*.

Komentarz Agencji:

Wydaje się, że w modelu koszt auto-SCT nie został ostatecznie uwzględniony (patrz rozdz. 5.3.1.).

Tabela 25. Parametry kosztowe związane z procedurą allo-SCT i auto-SCT [zł]

Kategoria		Wartość	Źródło
Koszt allo-SCT	Koszt diagnostyki potencjalnego dawcy	1 859,00	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 14/2021/DSOZ
	Koszt procedury przeszczepienia allo-SCT	211 221,81	Dane NFZ za rok 2019 dla JGP S22 i S23 (średnia ważona)
	Koszty monitorowania/rok	13 597,04	Koszt dla 1. roku jak dla monitorowania AXI-CEL
	Suma	226 677,86	-
Koszt auto-SCT		57 159,82	Dane NFZ za rok 2019 dla JGP S21
Koszt SCT/ 1 pacjenta w modelu	AXI-CEL	6 296,61	Wyżej wymienione koszty ważne odsetkami pacjentów poddanych danej procedurze odpowiednio w badaniu ZUMA-1, SCHOLAR-1 oraz JULIET
	SoC	64 739,20	
	TIS	12 323,71 [^]	

SCT – przeszczep komórek macierzystych; AXI-CEL – akcykabtagen cyloleucel; SoC – terapia standardowa; TIS – tisagenlecleucel
[^]w modelu 11 826,67 zł

Użyteczności stanów zdrowia

Wartości użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia przyjęto zgodnie z modelem oryginalnym - na podstawie badania ZUMA-1.

Pacjentom w stanie bez progresji przez co najmniej 2 lata przypisywano użyteczność na podstawie polskich norm, z rozróżnieniem względem wieku – założenie to uwzględniono dla każdej z analizowanych interwencji (AXI-CEL, SoC, TIS).

W ramach analizy wrażliwości przyjęto scenariusz, w którym pacjentom wolnym od progresji po 5 latach, przypisano użyteczność odpowiadającą wartości użyteczności w populacji ogólnej oraz scenariusz, w którym użyteczność dla pacjentów w stanie wolnym od progresji przez przynajmniej 2 lata odpowiada 0,9 wartości użyteczności dla populacji ogólnej. Testowano także alternatywne wartości użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu (patrz rozdz. 5.2.3.)

W modelu uwzględniono również spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych 3. stopnia. Częstość AE wyznaczono na podstawie badania ZUMA-1 dla AXI-CEL oraz JULIET dla TIS. W analizie nie uwzględniono natomiast zdarzeń niepożądanych w ramieniu SoC ze względu na brak takich danych w badaniu SCHOLAR-1. Spadki użyteczności dla zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie przyjęto na podstawie wybranych publikacji (patrz tabela). W przypadku gdy nie odnaleziono wartości spadków użyteczności w związku z występowaniem danego zdarzenia niepożądanego, przyjęto, że spadek użyteczności odpowiada maksymalnej wartości przypisanej w modelu.

Tabela 26. Wartości użyteczności w analizie podstawowej.

Stan zdrowia	Wartość użyteczności	Źródło
Przed progresją	■	Średnia wartość na podstawie badania ZUMA-1
Po progresji	■	
Długotrwała remisja (PFS >24 miesięcy)	Wartości odpowiadające polskiej populacji ogólnej, zróżnicowane według wieku	Golicki 2015
Zespół uwalniania cytokin, CRS	■	Założenie
Całkowity spadek QALY związany z terapią AXI-CEL	■	ZUMA-1, Swinburn 2010, Lloyd 2006, Nafees 2008, Tolley 2013, Beusterien 2010, McGarry 2013, Wehler 2018
Całkowity spadek QALY związany z terapią TIS	■	JULIET, Swinburn 2010, Lloyd 2006, Nafees 2008, Tolley 2013, Beusterien 2010, McGarry 2013, Wehler 2018

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

AXI-CEL vs. Terapia standardowa (SoC)

Tabela 27. Wyniki analizy podstawowej. [redacted]

Parametr	AXI-CEL	SoC
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]	
ICUR [zł/QALY]	[redacted]	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie AXI-CEL w miejsce standardowej chemioterapii jest [redacted]: koszt inkrementalny wyniósł [redacted]. Oszacowany ICUR dla tego porównania wyniósł [redacted]. Wartości te znajdują się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (155 514 zł/QALY).

AXI-CEL vs. TIS

Tabela 28. Wyniki analizy podstawowej. [redacted]

Parametr	AXI-CEL	TIS
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]	
ICUR [zł/QALY]	[redacted]	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie AXI-CEL w miejsce TIS jest [redacted]. Wartość ta znajduje się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (155 514 zł/QALY).

5.2.1. Wyniki analizy dodatkowej – porównanie AXI-CEL z piksantronem (PIX)

W ramach analizy klinicznej nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z piksantronem, ani takich badań, które umożliwiłyby przeprowadzenie porównania pośredniego. W związku z tym analizę ekonomiczną dla porównania AXI-CEL z PIX wykonano w formie analizy kosztów konsekwencji (CCA, ang. *Cost-Consequence Analysis*).

Dane dotyczące skuteczności PIX zaczerpnięto z badania PIX301, będące randomizowanym badaniem klinicznym porównującym piksantron z chemioterapią standardową (złożoną z monoterapii) w leczeniu pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie agresywnym chłoniakiem nieziarniczym. W celu ekstrapolacji wyników w zakresie PFS i OS z badania PIX301 na horyzont czasowy analizy, dokonano wyboru krzywych parametrycznych za pomocą kryterium AIC (*Akaike Information Criterion*) i BIC (*Bayesian Information Criterion*) oraz ocenę wizualną dopasowania. Za najlepiej dobrany uznano [redacted] dla OS, zaś dla PFS [redacted].

Koszty leczenia PIX oszacowano na podstawie danych rozliczeniowych NFZ dotyczących realizacji programów lekowych w 2019 roku. Według danych NFZ w ramach programu lekowego B.93 „Piksantron w leczeniu chorych na chłoniaki złośliwe (ICD-10 C83, C85)” w 2019 roku leczonych było 67 pacjentów. Przyjęty w modelu koszt PIX na 1 pacjenta wyniósł 43 541 zł (koszt refundacji leku, podania i monitorowania). Założenia dotyczące leczenia po progresji są takie same jak w analizie podstawowej.

W ramach badania PIX301 wykazano brak istotnych statystycznie różnic między PIX i terapią standardową SoC odnośnie do przeżycia całkowitego pacjentów. W związku z tym przedstawiono dodatkowy wariant, w którym założono, że skuteczność PIX będzie taka sama jak w ramieniu SoC z analizy podstawowej. Dla tego wariantu wykonano zatem analizę użyteczności kosztów, pozostawiając założenia i parametry takie jak dla porównania AXI-CEL z SoC, za wyjątkiem kosztów specyficznych dla PIX (koszt leku, podania i monitorowania).

Tabela 29. Wyniki dodatkowego porównania AXI-CEL vs. PIX.

Kategoria	AXI-CEL	PIX (badanie PIX301)	PIX (dane dla SoC)
Koszty całkowite [zł]			
Efekt [QALY]			
Efekt inkrementalny [QALY]			
CUR (QALY)			
ICUR [zł/QALY]			

Zgodnie z obliczeniami wnioskodawcy, stosowanie wnioskowanej technologii generuje [redacted] względem PIX (przy założeniu o jednakowym efekcie klinicznym PIX jak SoC). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość dla tego wariantu porównania wynosi [redacted] od aktualnego progu opłacalności.

Szczegółową metodykę oraz wyniki zawarto w Analizie dodatkowej Wnioskodawcy.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W ramach analizy wnioskodawca oszacował cenę progową jako cena zbytu netto produktu Yescarta, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy progowi opłacalności, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji (155 514 PLN/QALY).

Tak oszacowana progowa cena zbytu netto Yescarta wyniosła:

- AXI-CEL vs. SoC: [redacted]
- AXI-CEL vs. TIS: [redacted]

Oszacowane wartości progowe są [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto w przypadku porównania AXI-CEL z SoC oraz [redacted] dla porównania AXI-CEL z TIS.

Wnioskodawca wykonał także analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji. Wartość urzędowej cena zbytu produktu leczniczego Yescarta, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wynosi:

- [redacted] dla porównania AXI-CEL z SoC oraz
- [redacted] dla porównania AXI-CEL z TIS.

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych umożliwiających bezpośrednie porównanie wnioskowanej technologii z komparatorami w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

DETERMINISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

W poniższej tabeli przedstawiono scenariusze uwzględnione w jednokierunkowej analizie wrażliwości.

Tabela 30. Parametry testowane w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Scenariusz	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
D	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i efektów zdrowotnych
H	Horyzont czasowy (44 lata)	10 lat
E-1		
E-2		
E-3		
E-4		
E-5		
E-6		
E-7		
E-8		
E-9	PFS dla SoC (stosunek PFS/OS jak dla AXI-CEL)	PFS = OS w każdym punkcie czasowym
E-10		PFS = 0 w każdym punkcie czasowym
E-11	Współczynnik HR dla OS dla porównania AXI-CEL vs TIS = 0,51	0,31 (dolna granica 95% przedziału ufności)
E-12		0,83 (górną granicę 95% przedziału ufności)
E-13	Mnożnik śmiertelności w pacjentów w stanie trwałej remisji względem śmiertelności naturalnej: 1,0	1,1
U-1	Użyteczności stanów zdrowia niezwiązanych z trwałą remisją (na podstawie badania ZUMA-1): Przed progresją: Po progresji: 	Na podstawie badania Ferguson 2008: Przed progresją: 0,43 Po progresji: 0,28
U-2	Czas, po którym użyteczność pacjentów w stanie „przed progresją” jest równa użyteczności w populacji ogólnej (24 miesiące)	60 miesięcy
U-3	Użyteczność pacjentów w stanie „przed progresją” przez przynajmniej 2 lata (jak dla populacji ogólnej)	0,9 wartości użyteczności dla populacji ogólnej
K-1	Koszt hospitalizacji uwzględniony w wycenie podania AXI-CEL / TIS (średnia ważona dla grup S02 i S03: 17 769,68 zł / 20 030,02 zł)	Koszt grupy S02: 27 789,24 zł
K-2	Koszty leczenia po progresji choroby w ramieniu SoC (koszt terapii SoC)	Koszt leczenia przeciwbólowego

OS – przeżycie całkowite; PFS – przeżycie bez progresji choroby; AXI-CEL – aksykabtagen cyloleucel; SoC – terapia standardowa; TIS – tisagenlecleucel; model MC – model mieszanych krzywych ang. mixture cure model); model PS – partitioned survival model

W przypadku porównania AXI-CEL z SoC jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała, że

W przypadku porównania AXI-CEL z TIS, [REDACTED]

Szczegółowe wyniki dla każdego ze scenariuszy przedstawione są w rozdz. 6 AE wnioskodawcy.

PROBABILISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości przeprowadzono 1000 symulacji.

Przy przyjętym w modelu wnioskodawcy progu opłacalności kosztowej (155 514 zł/QALY), prawdopodobieństwo opłacalności kosztowej AXI-CEL względem terapii standardowej wynosi [REDACTED] a w porównaniu do terapii TIS prawdopodobieństwo to wynosi [REDACTED]

Na poniższych rycinach przedstawiono wykresy rozrzutu typu scatter plot dla analizowanych porównań [REDACTED] znajduje się w rozdz. 5.3.2. AE wnioskodawcy).

Rysunek 2. Płaszczyzna opłacalności dla porównania AXI-CEL vs. SoC – [REDACTED]



Rysunek 3. Płaszczyzna opłacalności dla porównania AXI-CEL vs. TIS – [redacted]

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 31. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Komentarz dotyczący wyboru komparatorów przedstawiono w rozdz. 3.6.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	W przypadku porównania z dodatkowym komparatorem – piksantronem (PIX), wykonano analizę w formie kosztów konsekwencji (CCA) oraz użyteczności kosztów (CUA), w zależności od założeń dotyczących skuteczności PIX (rozdz. 5.2.1.1.)
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	W analizach uwzględniono 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.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	W ramach analizy klinicznej przeprowadzono przegląd systematyczny dla AXI-CEL oraz TIS. W przypadku terapii standardowej, posłużono się przeglądem wykonanym na potrzeby oceny Yescarta przez NICE w 2018 r., ale w ramach uzupełnienia analizy przeprowadzona została aktualizacja wyszukiwania. W ramach przeglądu nie odnaleziono badań typu head-to-head, ani badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne. Efektywność każdej z analizowanych terapii modelowano na podstawie oddzielnych źródeł. Skuteczność AXI-CEL określono w oparciu o wyniki jednoramiennego badania (ZUMA-1), a dane dotyczące terapii standardowej zaczerpnięto z retrospektywnej analizy SCHOLAR-1. Z kolei szacowanie skuteczności TIS względem AXI-CEL przeprowadzono na podstawie porównania pośredniego metodą MAIC (publikacja Oluwole 2020).
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywności (44 lata)
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	Zgodne z Wytocznymi HTA.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	?	W analizach wykorzystano wartości użyteczności z badania ZUMA-1. Według autorów analizy ekonomicznej nie odnaleziono innych danych na temat jakości życia pacjentów z DLBCL. W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne wartości z odnalezionego w wyniku przeglądu badania Ferguson 2008, w którym oceniono jakość życia pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (dane dla III linii leczenia).
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

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

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Struktura modelu generalnie w sposób poprawny oddaje przebieg analizowanego problemu zdrowotnego i jest zbliżona do modelu dotyczącego innej technologii CAR-T ocenianej przez Agencję i modelu ocenianego przez zagraniczną instytucję HTA dla Yescarta.

Kluczowa niepewność związana jest założeniem o stałej remisji chorych po infuzji AXI-CEL w świetle braku długoterminowych badań, które mogłyby to założenie potwierdzić. Zgodnie z modelem, pacjenci pozostający w stanie bez progresji w ciągu 2 lat od podania AXI-CEL uznawani są za trwale wyleczonych (w jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości okres ten wynosił 5 lat). Analogiczne założenie przyjęli autorzy analizy na potrzeby oceny produktu Yescarta przez NICE¹ oraz autorzy analizy ekonomicznej dla innej technologii CAR-T – Kymriah². Chorym w stanie wyleczenia przypisywano śmiertelność i użyteczność odpowiadające wartościom dla populacji ogólnej Polski. Najdłuższy okres obserwacji, dla którego dostępne są wyniki z badania ZUMA-1 wynosi jednak 51,1 miesiąca. Mając na uwadze brak długoterminowych danych dotyczących efektywności AXI-CEL, założenie dotyczące wyleczenia osób, które przeżyły 2 lata bez progresji po terapii co najmniej III linii i przyjęcie w tej grupie stałego ryzyka zgonu równego populacji generalnej, wydaje się być obarczone dużą niepewnością. Ponadto należy zaznaczyć, że badanie Maurer 2014, które ma uprawdopodobniać to założenie,

¹ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta559> (dostęp: 19.01.2021)

² <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7015-237-2020-zlc> (dostęp: 29.01.2021)

nie dotyczy chorych leczonych CAR-T. Publikacja Maurer 2014 odnosi się do pacjentów po pierwszej linii leczenia z zastosowaniem chemioterapii, czyli pacjentów mniej przeleczonych niż z populacji docelowej. W ramach jednego z wariantów analiz wrażliwości przeżycie osób w ciągłej remisji modelowano z uwzględnieniem mnożnika śmiertelności populacji ogólnej wynoszącym 1,1 – podobnie jak w analizie dla NICE oraz AE Kymriah. Przy uwzględnieniu ww. korekty śmiertelności [redacted]. Niemniej jednak, także w ocenie NICE, założenie, że pacjenci leczeni AXI-CEL po co najmniej dwóch wcześniejszych liniach leczenia powrócą do stanu takiego jak populacja ogólna wydaje się być zbyt optymistyczne. Zdaniem NICE wpływ choroby na śmiertelność pacjentów w przypadku ich długoletniego przeżycia pozostaje nieznan.

Warto również zwrócić uwagę, że schematy chemioterapii, których skuteczność uwzględniono w ramieniu komparatora nie pokrywają się ze schematami dla których szacowano koszty. W niniejszej analizie terapię standardową stanowiła chemioterapia jednoskładnikowa, złożona z substancji wskazanych przez ekspertów na rzecz analizy dla leku Pixuvri. Tymczasem w badaniu SCHOLAR-1, stanowiącym źródło danych o skuteczności SoC, stosowana przez pacjentów chemioterapia opierała się na schematach wieloskładnikowych, np. skojarzone z RTX (Hyper CVAD, ICE, DHAP). Schematy chemioterapii złożonej były wskazywane przez samego wnioskodawcę w ramach analizy problemu decyzyjnego, zostały także wybrane przez autorów analizy ekonomicznej dla Kymriah (na podstawie opinii ekspertów). Zdaniem analityków Agencji ze względu na brak opinii ekspertów dla niniejszej analizy oraz ze względu na brak spójnych opinii ekspertów w ramach innych analiz, ocena wyboru składu terapii standardowej jest utrudniona. Niemniej jednak wydaje się, że podejście wnioskodawcy wpływa przede wszystkim na uwzględnienie niższych kosztów w ramieniu SoC niż miałyby to miejsce w przypadku terapii wielolekowej i nie powinno mieć znaczącego wpływu na wnioskowanie z analizy.

Odnotowano także pewne nieścisłości pomiędzy danymi podanymi w analizie ekonomicznej a danymi widniejącymi w modelu – w analizie podano, iż w ramieniu TIS oprócz procedury allo-SCT uwzględniono także auto-SCT, zgodnie z danymi z badania JULIET. Jednak wydaje się, że ostatecznie w modelu koszt auto-SCT nie był naliczany, gdyż przypisana tej procedurze wartość w modelu wynosi 0 zł. Skutkuje to niższym łącznym kosztem związanym z przeszczepem naliczanym w ramieniu TIS niż podawano w analizie wnioskodawcy. Powyższe nieścisłości nie wpływają jednak istotnie na wynik analizy.

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę przedstawia rozdz. 9 analizy ekonomicznej.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ocena skuteczności wnioskowanej technologii względem wybranych komparatorów opierała się na zestawieniu jakościowym wyników bez dostosowania lub porównaniu pośrednim metodą MAIC (porównanie z TIS). Wobec tego wszelkie ograniczenia tego rodzaju porównań zidentyfikowane w analizie klinicznej mają także zastosowanie w analizie ekonomicznej. Brak badań bezpośrednio porównujących AXI-CEL z komparatorem wpływa na niepewność wnioskowania o efektywności Yescarta względem wybranych technologii opcjonalnych. W przypadku porównania z TIS, analiza wrażliwości wykazała, że [redacted]

Użyteczność

Źródłem danych odnośnie użyteczności było badanie ZUMA-1. Zgodnie z informacjami wnioskodawcy, dane odnośnie jakości życia zebrano za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L [redacted] a następnie uzyskane wyniki zostały przekonwertowane przez autorów modelu do kwestionariusza EQ-5D-3L. Przyjęto jednakowe wartości użyteczności dla każdej z analizowanych interwencji. Osobom w stanie remisji po co najmniej 2 latach od otrzymanego leczenia przypisywano wartości użyteczności odpowiadające populacji ogólnej Polski – założenie to zastosowano w każdym z porównywanych ramion. Ponadto, w analizie uwzględniono dekrementy użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych i naliczono je w modelu jednorazowo w pierwszym cyklu.

Do ograniczeń związanych z użytecznościami można zaliczyć oparcie się na danych pochodzących od niewielkiej liczby pacjentów ([redacted]). Ponadto dane zbierane były [redacted]

Taki sposób zbierania danych nie pozwala na ocenę jakości życia na etapie kondycjonowania chorego oraz bezpośrednio po infuzji AXI-CEL, co mogłoby wpływać na użyteczność oraz wydaje się być różniące zwłaszcza dla porównania z terapią standardową, biorąc pod uwagę złożoność procesu związanego z CAR-T.

Przyjęcie alternatywnych wartości z publikacji Ferguson 2008 (scenariusz U-1 analizy wrażliwości) spowodowało

Koszty

Dane kosztowe można uznać za poprawne i aktualne. Cenę niefinansowanego obecnie produktu Kymriah przyjęto zgodnie z informacjami o jego cenie w Niemczech. Uwzględniona w modelu cena Kymriah wynosiła 1 544 744 zł i była

Wprowadzenie przez analityków Agencji do modelu ekonomicznego ceny Kymriah z analizy weryfikacyjnej skutkowało

Dodatkowo, w modelu koszt leczenia tocilizumabem naliczano w przypadku wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (CRS) co najmniej 3. stopnia. Jednak zgodnie z algorytmem postępowania zawartym w ChPL Yescarta, podanie tocilizumabu wymagane jest w przypadku wystąpienia CRS ≥ 2 stopnia nasilenia. W związku z tym koszty związane z leczeniem CRS mogą okazać się wyższe w praktyce klinicznej. Ponadto, w modelu koszt tocilizumabu ponosi płatnik publiczny (NFZ). Należy jednak zwrócić uwagę, że zgodnie z zapisami ChPL Yescarta dostępność do tocilizumabu powinna być zapewniona przez podmiot odpowiedzialny: „Przed rozpoczęciem leczenia pacjentów, MAH ma obowiązek zapewnić natychmiastowy dostęp w ośrodku do co najmniej 1 dawki tocilizumabu, stosowanego do leczenia CRS, dla każdego pacjenta.”

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

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

Walidację wewnętrzną przeprowadzono poprzez wprowadzenie skrajnych wartości parametrów, sprawdzenie poprawności kodu źródłowego oraz przetestowanie powtarzalności wyników.

W ramach walidacji konwergencji wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie analiz ekonomicznych odpowiadających niniejszemu problemowi decyzyjnemu. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 publikacji (Whittington 2019, Roth 2018, NICE TA559, NHS SMC2114, HAS CT17214, CADTH 2019, ICER 2018). We wszystkich analizach terapię AXI-CEL porównano z chemioterapią standardową. Populację docelową ww. analiz stanowili pacjenci z nawrotowym/opornym DLBCL po przynajmniej 2 liniach leczenia systemowego. Prawie wszystkie analizy (oprócz ICER 2018) opierają się na tzw. modelu *mixture cure*. Dane o skuteczności AXI-CEL zaczerpnięto z badania ZUMA-1, a o skuteczności SoC w zakresie OS - z badania SCHOLAR-1. Ze względu na brak danych dotyczących PFS dla SoC we wszystkich analizach założono, że stosunek PFS do OS dla tej terapii w każdym punkcie czasowym będzie taki sam jak w przypadku AXI-CEL. Horyzont czasowy w odnalezionych analizach był zbieżny z założeniami niniejszej analizy. Uwzględnione wartości użyteczności dla stanów bez progresji oraz progresja choroby różniły się między analizami i wynosiły: PF 0,673; PD 0,602 (HAS CT17214), PF 0,83; PD 0,39 (Whittington 2019, ICER 2018) lub PF 0,722; PD 0,647 (NICE TA559). Uzyskane w odnalezionych analizach inkrementalne wartości QALY (dla dożywotniego/44-letniego horyzontu) wyniosły od 3,09 do 6,54. Dla porównania w analizie wnioskodawcy

Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdz. 7.2. AE wnioskodawcy.

W ramach walidacji zewnętrznej porównano wyniki modelu z wynikami 2 badań retrospektywnych: Jacobson 2018 i Nastoupil 2018. Celem obu badań była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii AXI-CEL w warunkach rzeczywistej praktyki w USA. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego pacjentów leczonych AXI-CEL

[REDACTED]

[REDACTED]

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z komparatorami oraz brak danych dotyczących długofalowych efektów stosowania terapii CAR-T, a co za tym idzie, niepewność co do założenia, że pacjenci którzy przeżyli 2 lata bez nawrotu będą charakteryzowali się śmiertelnością zbliżoną do obserwowanej w populacji ogólnej.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy zdefiniowanym przez wnioskodawcę „jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w ramach proponowanego programu lekowego produktu Yescarta (aksykabtagen cyloleucel, AXI-CEL) stosowanego u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie:

- DLBCL - chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B
- HGBCL - chłoniakiem z komórek B o dużym stopniu złośliwości
- TFL - DLBCL powstałym w wyniku transformacji chłoniaka grudkowego
- PMBCL z pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B

którzy:

- przebyli przynajmniej dwie linie leczenia systemowego oraz
- przebyli wcześniejsze leczenie zawierające przeciwciała anty-CD20 i antracykliny oraz
- wystąpiła u nich oporność na ostatnią otrzymaną linię leczenia lub wznowa/progresja w ciągu 12 miesięcy od przebytego przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych (auto HSCT)”.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika NFZ oraz z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjentów). Założono, że wyniki analizy uzyskane z perspektywy płatnika publicznego są tożsame z wynikiem uzyskanym z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów, przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki.

Grupa limitowa

Wnioskuje się o finansowanie leku w ramach nowej, odrębnej grupy limitowej w ramach części B listy leków refundowanych (programy lekowe).

Horyzont czasowy

2-lata (2021 – 2022 rok)

Porównywane scenariusze

- scenariusz istniejący – założono, że pacjenci będą poddani terapii standardowej opartej na chemioterapii SoC, a produkt Yescarta nie będzie finansowany ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu.
- scenariusz nowy – założono, że produkt Yescarta będzie finansowany w populacji docelowej w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Udziały w rynku

W scenariuszu istniejącym leczenie w ramach SoC przyjęto udziały jako równe 100%, a udziały poszczególnych schematów leczenia w ramach SoC przyjęto zgodnie z założeniem przyjętym w AE wnioskodawcy: „Ze względu na różnorodność dostępnych chemioterapeutyków, przyjęto, że pacjenci z populacji docelowej będą leczeni z wykorzystaniem substancji wskazanych jako wchodzące w skład SoC w analizie ekonomicznej dla leku Pixuvri, w której rozważano zbliżoną do docelowej populację chorych. Autorzy tego opracowania wskazali monoterapie następującymi chemioterapeutykami: etopozyd i.v., etopozyd p.o., gemcytabina, ifosfamid, oksaliplatyna, rytuksymab, winorelbina, mitoksantron. Ze względu na brak danych dotyczących rozpowszechnienia

wymienionych substancji w ramach SoC przyjęto jednakowe udziały.” (AE wnioskodawcy rozdział 3.5.2., AE Wnioskodawcy dla leku Pixuvri BIP 149/2016)

W scenariuszu nowym założono, że produkt Yescarta będzie jedynym produktem z grupy leków CAR-T finansowanym w rozważanym wskazaniu w Polsce. W scenariuszu nowym AXI-CEL jest stosowany w ramach wysokospecjalistycznej procedury a „rozpowszechnienie terapii AXI-CEL, w przypadku objęcia jej finansowaniem ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu, ustalono przyjmując założenie oparte na działaniach programu wczesnego dostępu.” (BIA Wnioskodawcy rozdział 2.1.).

W scenariuszu nowym nie uwzględniono możliwości stosowania TIS, podając uzasadnienie: „z uwagi na aktualny brak finansowania w Polsce produktu Kymriah (tisagenlecleucel, TIS), będącego drugim z zarejestrowanych leków z grupy CAR-T oraz zakres wniosku o refundację produktu Yescarta w analizie założono, że produkt Kymriah nie będzie stosowany przez pacjentów z populacji docelowej (zerowe rozpowszechnienie TIS) zarówno w scenariuszu istniejącym, jak i nowym” (BIA Wnioskodawcy rozdział 2.1.).

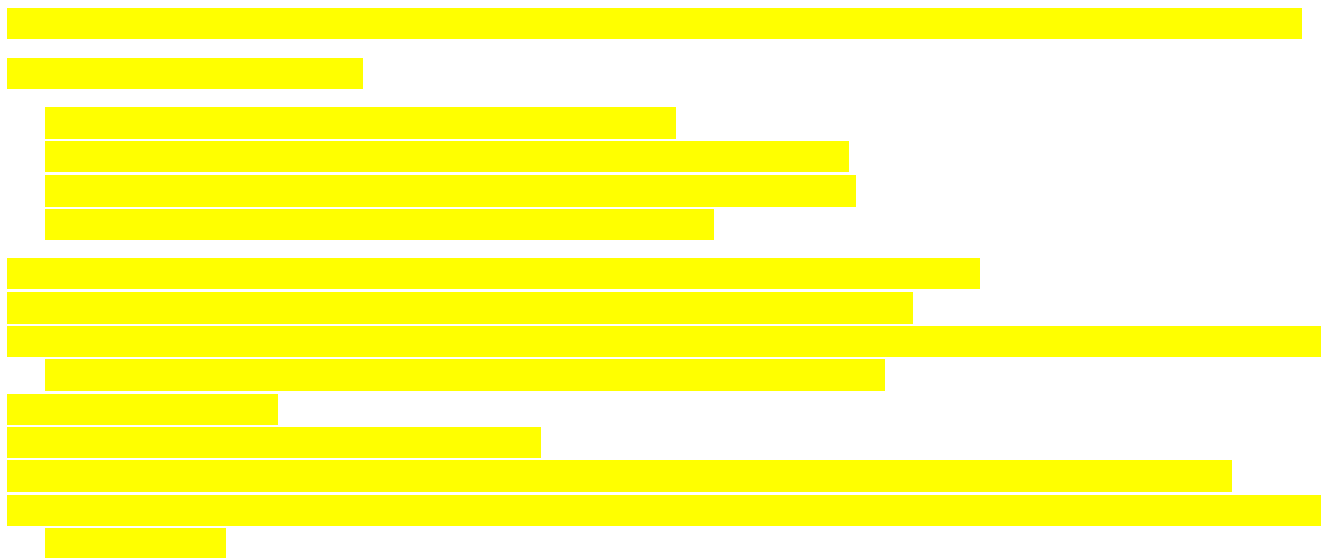
Zgodnie z założeniem wnioskodawcy: „Rozpowszechnienie SoC w ocenianej populacji w scenariuszu nowym przyjęto jako uzupełnienie założonego rozpowszechnienia AXI-CEL i TIS do liczebności populacji docelowej w danym roku.” (BIA Wnioskodawcy rozdział 2.6.2)

Analiza wrażliwości

Wpływ wybranych parametrów na wyniki analizy testowano w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości (patrz rozdz. 6.3.2. Wyniki analizy wrażliwości).

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja



Liczebność populacji docelowej oszacowano w oparciu o raporty Krajowego Rejestru Nowotworów, dane literaturowe oraz opinii eksperta.

Na podstawie raportów KRN (Gałązka 2007) oszacowana średnia roczna liczba nowych rozpoznań w Polsce chłoniaków nie-Hodgkina NHL (ang. non-hodgkin lymphoma), (ICD-10: C82-85, C88, C96) wynosi 3226 pacjentów i chłoniaków niezróżnicowanych (ICD-10: C83) 1597 pacjentów zarówno w I i II roku analizy.

Na podstawie publikacji Lackowska 2012 założono 39% częstość występowania DLBCL wśród pacjentów z NHL, która uwzględnia także pacjentów z HGBCL, TFL i PMBCL. Zgodnie z danymi z Szumera-Ciećkiewicz 2014 pacjenci z PMBCL stanowią około 3% pacjentów z DLBCL. Ponadto HGBCL, TFL i PMBCL są uznawane za podtypy DLBCL (APD Wnioskodawcy rozdz. 1.2.; BIA Wnioskodawcy rozdz. 2.5).

Założono, że u wszystkich pacjentów z DLBCL, HGBCL, TFL i PMBCL w I linii leczenia jest stosowane wcześniejsze leczenie z zastosowaniem rytuksymabu i antracykliny (w tym doksorubicyny stosowanej

w schemacie R-CHOP w ramach programu lekowego B.12). W analizie założono, że po zastosowaniu leczenia I linii, u 35% pacjentów nie jest uzyskiwana odpowiedź na leczenie i/lub występuje nawrót choroby. Na podstawie publikacji Coiffier 2010, spośród 399 pacjentów z DLBCL leczonych schematem R-CHOP w I linii, oszacowano, że 33,2% pacjentów jest kierowanych na terapię II linii w 10-letnim okresie obserwacji, natomiast zgodnie z szacunkami polskiego konsultanta krajowego w dziedzinie hematologii prof. Wiesława Jędrzejczaka wskazano, że w 60-70% przypadków DLBCL w Polsce terapia I linii z zastosowaniem schematu R-CHOP, pozwala na trwałe wyleczenie pacjenta, w 30–40% przypadków DLBCL jest opornych na leczenie lub nawraca, a w III lub IV linii leczonych jest około 200–300 pacjentów z DLBCL (APD Wnioskodawcy rozdz. 2.2; BIA Wnioskodawcy rozdz. 2.5).

Założono, że terapię ratunkową wspomaganą procedurą autologicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych (ASCT, ang. *Autogenic Stem Cell Transplantation*) można zastosować u pacjentów z nawrotem w I linii jednak u nie więcej niż 50% pacjentów, na podstawie publikacji Warzocha 2013 oraz AWA dla leku Pixuvri (piksantron) (AE Wnioskodawcy dla leku Pixuvri BIP 149/2016).

Założono, że maksymalny odsetek pacjentów, którzy potencjalnie wymagają dalszego leczenia po zastosowaniu ASCT w II linii terapii, wynosi 67%. Kompilując dane z publikacji Robinson 2016 i El-Asmar 2019 w okresie 10-letnim, wnioskodawca założył, że 33% pacjentów z nawrotowym / opornym DLBCL, leczonych ASCT pozostaje w stanie wolnym od progresji. W przypadku pozostałej części pacjentów (niekwalifikowanych do ASCT w II linii), ze względu na brak odpowiednich danych, założono konserwatywnie, że w pewnym momencie wszyscy wymagają dalszego leczenia po zastosowaniu terapii II linii.

Odsetek pacjentów kwalifikowanych do terapii CAR-T ze względu na stan zdrowia wynosi 55,9%, na podstawie publikacji Paillassa 2019 i Mian 2019.

Szczegóły oszacowania liczby pacjentów z nawrotowym / opornym na leczenie DLBCL, HGBCL, TFL lub PMBCL po co najmniej dwóch liniach leczenia systemowego, znajdują się w BIA wnioskodawcy w rozdziale 2.5.

Charakterystyki pacjentów

Dane dotyczące średniej powierzchni ciała pacjenta 1,79 m² przedstawiono na podstawie analizy ekonomicznej dla Pixuvri (AE Wnioskodawcy dla leku Pixuvri BIP 149/2016), natomiast średnią masę ciała pacjentów 82,70 kg na podstawie badania ZUMA-1.

Koszty

Cenę produktu Yescarta przedstawiono w analizie ekonomicznej w rozdz. 5.1.2.

Tabela 32. Cena produktu Yescarta [zł]

W analizie BIA uwzględniono koszty produktu Yescarta i pozostałe koszty związane z leczeniem z zastosowaniem AXI-CEL, SoC oraz TIS, które przedstawiono w analizie ekonomicznej wnioskodawcy. W ramach analizy wrażliwości założono, że produkt Kymriah (TIS) będzie finansowany u pacjentów z populacji docelowej.

W analizie BIA uwzględniono następujące koszty związane z zastosowaniem produktu Yescarta:

- koszt kwalifikacji do PL,
- koszty pobrania limfocytów T,

- koszty infuzji produktu Yescarta (w tym koszty chemioterapii limfodeplecyjnej i leczenia zdarzeń niepożądanych),
- koszty monitorowania pacjenta w ramach PL,
- koszty leczenia po progresji choroby,
- koszty przeprowadzenia allo-SCT w następstwie terapii AXI-CEL.

Koszty SoC uwzględnione w analizie BIA, zgodnie z podejściem z analizy ekonomicznej, obejmują:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania pacjenta,
- koszty leczenia po progresji.

Koszty terapii produktem Kymriah, zgodnie z podejściem z analizy ekonomicznej, obejmują:

- koszty produktu Kymriah,
- koszty kwalifikacji do PL,
- koszty pobrania limfocytów T,
- koszty infuzji produktu Kymriah (w tym koszty chemioterapii limfodeplecyjnej i leczenia zdarzeń niepożądanych),
- koszty monitorowania pacjenta w ramach PL,
- koszty leczenia po progresji choroby.

Szczegółowy opis w/w kosztów oraz pozostałych kosztów uwzględnionych w analizie został przedstawiony w rozdz. 5.1.2. Dane wejściowe do modelu (także AE wnioskodawcy w rozdz. 3.5.).

Podsumowanie

Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33. Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie

	Parametr	Źródło
Dane populacyjne	Liczba pacjentów z NHL	Dane KRN
	Częstość występowania DLBCL, HGBCL, TFL i PMBCL wśród pacjentów z NHL	Lackowska 2012
	Częstość występowania nawrotowego/opornego na leczenie DLBCL, HGBCL, TFL i PMBCL	Coiffier 2010
	Odsetek pacjentów kwalifikujących się do terapii CAR-T ze względu na stan zdrowia	Paillasa 2019
Rozpowszechnienie	Rozpowszechnienie terapii w scenariuszu istniejącym	Założenie zgodnie z podejściem zastosowanym w analizie ekonomicznej
	Rozpowszechnienie terapii w scenariuszu nowym	Założenia oparte na działaniach programu wczesnego dostępu
Charakterystyka pacjentów	Powierzchnia ciała	Analiza ekonomiczna dla leku Pixuvri
	Masa ciała	Badanie ZUMA-1
Koszty	AXI-CEL	Dane Wnioskodawcy
	Pozostałe koszty	Analiza ekonomiczna

Wyniki analizy podstawowej wpływu na budżet wykazały, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii spowoduje

Wyniki analizy uzyskane z perspektywy płatnika publicznego są tożsame wynikom uzyskanym z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów, przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki.

Wyniki analizy dodatkowej – porównanie AXI-CEL z piksantronem (PIX)

Dane odnośnie liczby pacjentów leczonych piksantronem (PIX) w kolejnych latach 2018-2020 przedstawiono na podstawie sprawozdań z działalności NFZ oraz statystyk JGP. Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.93 w 2018 roku wynosiła 44, a w 2019 r. 68. Oszacowano, że liczba pacjentów z DLBCL, HGBCL, TFL i PMBCL leczonych PIX będzie wynosić 22 osoby.

Zgodnie z metodyką oszacowań przyjętą w analizie ekonomicznej dla porównania AXI-CEL z PIX w terapii chorych z chłoniakami rozlanymi z dużych komórek B, średni koszt leczenia PIX u jednego pacjenta włączonego do programu lekowego B.93 wynosi 43 541,16 zł.

Łączne wydatki płatnika publicznego na terapię PIX w ramach programu B.93 u pacjentów z populacji docelowej, przy uwzględnieniu przedstawionego powyżej oszacowania liczby tych pacjentów leczonych PIX w kolejnych latach, wyniosą 0,98 mln zł rocznie.

Wnioskodawca uzasadnił: „W świetle przesłanek świadczących o znikomym, o ile nie zerowym, stopniu zastępowania terapii PIX przez terapię AXI-CEL w populacji docelowej oraz biorąc pod uwagę wyższe koszty stosowania PIX niż SoC jako maksymalne oszacowanie wzrostu wydatków płatnika publicznego w przypadku wprowadzenia refundacji Yescarta w rozważnym wskazaniu, także przy uwzględnieniu zastępowania PIX, można uznać wyniki inkrementalne oszacowane w analizie wpływu na budżet dla produktu Yescarta przy uwzględnieniu zastępowania przez AXI-CEL wyłącznie SoC.”

Szczegółową metodykę oraz wyniki zawarto w Analizie dodatkowej Wnioskodawcy.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 36. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	<p>Oszacowanie wielkości populacji docelowej oparto na danych literaturowych i opinii eksperta prof. Jędrzejczaka wskazującego odsetek pacjentów z nawrotem/opornością na I linię.</p> <p>(BIA Wnioskodawcy rozdz. 2.6.2)</p> <p>Wątpliwości analityków budzi fakt, iż odsetek pacjentów z nawrotem/opornością na I linię zaczerpnięto z opinii jednego eksperta prof. Jędrzejczaka. Natomiast wielkość niektórych parametrów takich jak odsetek pacjentów, którzy potencjalnie wymagają dalszego leczenia po zastosowaniu ASCT w II linii terapii lub pacjentów niekwalifikowanych do ASCT oraz odsetek pacjentów kwalifikujących się do terapii CAR-T ze względu na stan zdrowia (populacja docelowa) został oszacowany jedynie na podstawie danych literaturowych.</p>
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	NIE	<p>Uzasadnienie wnioskodawcy do długości horyzontu czasowego: „Analizę opracowano w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że produkt Yescarta będzie finansowany ze środków publicznych dla pacjentów z populacji docelowej w ramach proponowanego programu lekowego, poczynawszy od 1 stycznia 2021 roku. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej w ciągu 2 lat od wprowadzenia nowej technologii. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku, pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata.” (BIA Wnioskodawcy rozdz. 2.4.)</p> <p>W analizie weryfikacyjnej wpływu na budżet dla produktu leczniczego Kymriah ocenianego w ramach programu lekowego we wskazaniu w ramach programu lekowego „Leczenie tisagenlecleucelem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)”, przyjęto 4 letni horyzont (AWA Kymriah nr OT.4331.38.2020).</p> <p>Kluczowym aspektem przy doborze długości horyzontu czasowego zgodnie z wytycznymi AOTMiT i wymaganiami minimalnymi jest stosowanie przedziału czasu wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku. Przyjęty przez wnioskodawcę 2 letni horyzont czasowy wydaje się za krótki do przedstawienia możliwych obciążeń budżetu związanych z refundacją wnioskowanej terapii. Istnieje potencjalna możliwość [redacted] liczby certyfikowanych ośrodków, co w efekcie umożliwi leczenie [redacted] liczby pacjentów. [redacted]</p>

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
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	Bez uwag.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Wnioskodawca w swoich analizach założył, że w przypadku pozytywnej decyzji o objęciu refundacją, produkt Yescarta przejmie 100% udział w rynku przyjętego komparatora, tj. chemioterapii ratunkowej. W ramach scenariusza istniejącego wnioskodawca założył 100% udziału w rynku terapii SoC w ramach której przyjęto jednakowe udziały substancji (etopozyd i.v., etopozyd p.o., gemcytabina, ifosfamid, oksaliplatyna, rytuksymab, winorelbina, mitoksantron). Udziały poszczególnych schematów leczenia w obrębie SoC przyjęto zgodnie z podejściem zastosowanym w analizie ekonomicznej." (BIA Wnioskodawcy rozdział 2.6.)
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	W ramach AKL i AE przyjęto jako komparatory: <ul style="list-style-type: none"> leczenie o charakterze ratunkowym: terapia standardowa (SoC, ang. <i>Standard of Care</i>), tisagenlecleucel (TIS). W ramach uzupełnienia analizy, wnioskodawca przeprowadził porównanie z dodatkowym komparatorem – piksantronem (PIX). W BIA w scenariuszu nowym przyjęto terapię SoC jako uzupełnienie założonego rozpowszechnienia AXI-CEL i TIS do liczebności populacji docelowej w danym roku. Wnioskodawca w analizie podstawowej przyjął zerowe rozpowszechnienie TIS zarówno w scenariuszu istniejącym, jak i nowym. W ramach analizy wrażliwości założono, że w scenariuszu nowym będzie stosowany produkt Kymriah i Yescarta w równych udziałach. Patrz rozdz. 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Nie można oszacować liczebności populacji docelowej oraz przyszłej sprzedaży leku na podstawie danych NFZ.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Wielkość dostaw zadeklarowana we wniosku o refundację wynosi [redacted] opakowań odpowiednio w I roku i II roku. W ramach analizy wrażliwości założono refundację [redacted] opakowań odpowiednio w I roku i II roku. W analizie wrażliwości duży wpływ na wyniki ([redacted]) miało założenie dotyczące liczby pacjentów leczonych AXI-CEL w scenariuszu nowym w I roku (wariant A1). Wątpliwości budzi, czy zadeklarowana przez wnioskodawcę wielkość dostaw w przypadku objęcia refundacją będzie odpowiednia aby pokryć zapotrzebowanie.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Bez uwag.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Bez uwag.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, której wyniki zostały szczegółowo opisane w BIA Wnioskodawcy w rozdziale A.1.

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

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

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

Komparatory

W ramach AKL i AE przyjęto jako komparatory: leczenie o charakterze ratunkowym: terapia standardowa (SoC, ang. Standard of Care) oraz tisagenlecleucel (TIS). W BIA wnioskodawca nie uwzględnił możliwości stosowania TIS.

W ramach uzupełnienia analizy, wnioskodawca przeprowadził porównanie z dodatkowym komparatorem – piksantronem (PIX). Zdaniem wnioskodawcy „...ekspersi specjalizujący się w leczeniu DLBCL uznali, że jeśli u pacjentów z populacji docelowej stosowane są inne terapie (takie jak terapia piksantronem w ramach PL B.93 lub allo-SCT), nie będą oni kwalifikowani do leczenia produktem Yescarta w ramach wnioskowanego programu lekowego.” W analizie BIA nie uwzględniono zastępowania terapii PIX przez produkt Yescarta, z uwagi na koszty terapii piksantronem. (BIA Wnioskodawcy rozdział 2.6.1).

Populacja

Liczebność populacji docelowej oszacowano w oparciu o raporty Krajowego Rejestru Nowotworów, dane literaturowe oraz opinie eksperta. W przesłanych materiałach nie odnaleziono danych innych ankietowanych ekspertów, poza danymi jednego eksperta prof. Jędrzejczaka wskazującego odsetek pacjentów z nawrotem/opornością na I linię.

Odsetek 55,9% pacjentów kwalifikowanych do terapii CAR-T ze względu na stan zdrowia został oszacowany na podstawie publikacji Paillassa 2019 i Mian 2019. Nie odnaleziono publikacji pełnotekstowej Mian 2019, a publikację Paillassa 2019 odnaleziono jedynie w postaci postera, co stanowi dowód o niskiej wiarygodności. Maksymalny odsetek pacjentów 67% potencjalnie wymagających dalszego leczenia po zastosowaniu ASCT w II linii terapii, oszacowano kompilując dane z publikacji Robinson 2016 i El-Asmar 2019. Nie odnaleziono publikacji pełnotekstowej El-Asmar 2019.

W celu oszacowania populacji docelowej dla leku Yescarta wskazano, że populacja pacjentów z DLBCL, HGBCL, TFL lub PMBCL wynosi 1258 i wartość tą wykorzystano jako wyjściową wielkość populacji do dalszych oszacowań. Założono, że schemat R-CHOP jest stosowany w I linii leczenia u wszystkich pacjentów z DLBCL, HGBCL, TFL i PMBCL w Polsce.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała, że

Dodatkowo na podstawie AWA Kymriah

„Warto wskazać, że zgodnie z założeniem wnioskodawcy dla leku Kymriah otrzyma pacjentów zakwalifikowanych do programu (tj. pacjentów), ponieważ część pacjentów nie będzie w stanie przyjąć infuzji produktu z różnych przyczyn np.: wynikających ze stanu zdrowia.” (AOTMiT Kymriah AWA nr OT.4331.38.2020).

W celu oszacowania liczby pacjentów stosujących lek Kymriah, w analizie nie wykorzystano limitowania liczby pacjentów ze względu na liczbę certyfikowanych ośrodków wykonujących procedury terapii CAR-T i ich model organizacyjny.

Szczegóły oszacowania liczby pacjentów z nawrotowym / opornym na leczenie DLBCL, HGBCL, TFL lub PMBCL, znajdują się w tabeli poniżej oraz w BIA wnioskodawcy w rozdziale 2.5.

Tabela 37. Porównanie wielkości populacji pacjentów, u których może zostać zastosowana wnioskowana technologia Yescarta oraz Kymriah

Parametr	Yescarta			Kymriah* AOTMiT Kymriah AWA OT.4331.38.2020		
	Odsetek pacjentów	Liczba pacjentów w kolejnych latach	Źródło	Odsetek pacjentów	Liczba pacjentów	Źródło
I linia leczenia						
Liczba nowych przypadków NHL	-	3226	Dane KRN	-	-	-
DLBCL, HGBCL, TFL lub PMBCL	39%	1258	Lackowska 2012	-	-	-
Chorzy z DLBCL	-	-	-	█	█	█
█	100% [§]	-	Założenie Wnioskodawcy	█	█	█
II linia leczenia						
█	35% [^]	440 ^a	Coiffier 2010, opinia eksperta prof. Wiesława Jędrzejczaka, założenie wnioskodawcy	█	█	█
█	-	-	-	█	█	█
█	-	-	-	█	█	█
█	-	-	-	█	█	█
III linia leczenia						
Liczba pacjentów z nawrotowym / opornym na leczenie DLBCL, HGBCL, TFL lub PMBCL	67% / 100% ^b	367 ^{^^}	Robinson 2016 i El-Asmar 2019	-	-	-
Liczba pacjentów kwalifikujących się do	55,9%	█	Paillasa 2019 Mian 2019,	█	█	█

Parametr	Yescarta			Kymriah* AOTMiT Kymriah AWA OT.4331.38.2020		
	Odsetek pacjentów	Liczba pacjentów w kolejnych latach	Źródło	Odsetek pacjentów	Liczba pacjentów	Źródło
terapii CAR-T (populacja docelowa)			oszacowania Wnioskodawcy			
[redacted]	-	-	-	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	-	-	-	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	-	[redacted]	Założenie na podstawie działania programu wczesnego dostępu	[redacted]	[redacted]	[redacted]

*dane dotyczące produktu leczniczego Kymriah na podstawie AWA nr OT.4331.38.2020; a) po 50% pacjentów poddawanych intensywnej terapii ratunkowej wspomaganej ASCT i innej terapii; b) dla pacjentów poddawanych intensywnej terapii ratunkowej wspomaganej ASCT / dla pacjentów poddawanych innej terapii; ^ odsetek pacjentów u których po I linii nie jest uzyskiwana odpowiedź na leczenie i/lub występuje nawrót choroby; ^^liczba pacjentów po co najmniej dwóch liniach leczenia systemowego, po wcześniejszym leczeniu zawierającym przeciwciała anty-CD20 i antracykliny oraz u których wystąpiła oporność na ostatnią otrzymaną linię leczenia lub wznowa/progressja w ciągu 12 miesięcy od przebytego przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych; # Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie preparatem Yescarta w scenariuszu nowym; & założono, że terapia R-CHOP jest stosowana u wszystkich pacjentów z DLBCL, HGBCL, TFL i PMBCL w Polsce w I linii leczenia;

Skróty: auto-HSCT – autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. autologous hematopoietic stem cell transplantation), CHT- chemioterapia, DLBCL - chłoniak rozlany z dużych komórek (ang. diffuse large B-cell lymphoma)

Udziały w rynku poszczególnych komparatorów

Udziały w ramach SoC poszczególnych schematów leczenia przyjęto zgodnie z założeniem zastosowanym w analizie ekonomicznej wnioskodawcy dla produktu Yescarta. W skład SoC możliwa jest monoterapia następującymi chemioterapeutykami: etopozyd i.v., etopozyd p.o., gemcytabina, ifosfamid, oksaliplatyna, rytuksymab, winorelbina, mitoksantron. W ramach scenariusza istniejącego wnioskodawca założył 100% udziału w rynku terapii SoC w ramach której przyjęto jednakowe udziały wymienionych powyżej substancji.

W opracowaniu dotyczącym produktu Kymriah wnioskodawca założył że do najczęściej stosowanych schematów chemioterapii w leczeniu DLBCL należą R-IVE (rytuksymab, ifosfamid, etopozyd, epirubicyna) oraz R-Gem-Ox (gemcytabina, rytuksymab, oksaliplatyna). W ramach scenariusza istniejącego wnioskodawca założył, że 100% udziału w rynku zapewniają schematy chemioterapii R-IVE i R-Gem-Ox (po 50% każdy schemat chemioterapii), natomiast w scenariuszu nowym przy założeniu, że wnioskowana terapia produktem Kymriah będzie refundowana przyjęto, że wnioskowany produkt przejmie 100% udziału w rynku.

Tabela 38. Udziały schematów w leczeniu DLBCL

Scenariusz	Yescarta		Kymriah**	
	schemat	udziały	schemat	udziały
scenariusz istniejący	Leczenie SoC (monoterapia)	100%*	Leczenie SoC	50%
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ etopozyd i.v., ▪ etopozyd p.o., ▪ gemcytabina, ▪ ifosfamid, ▪ oksaliplatyna, ▪ rytuksymab, ▪ winorelbina, ▪ mitoksantron. 		<ul style="list-style-type: none"> ▪ schemat R-IVE (rytuksymab, ifosfamid, etopozyd, epirubicyna) 	
			<ul style="list-style-type: none"> ▪ schemat R-Gem-Ox (gemcytabina, rytuksymab, oksaliplatyna). 	50%
scenariusz nowy	Yescarta	100%	Kymriah	100%

* *Udziały poszczególnych schematów leczenia w obrębie SoC przyjęto zgodnie z podejściem zastosowanym w AE wnioskodawcy dla leku Yescarta (w ramach SoC przyjęto jednakowe udziały substancji); ** Opracowanie AOTMiT Kymriah AWA nr OT.4331.38.2020 – najczęściej stosowane schematy wskazane na podstawie [REDAKTOWANE]*

W scenariuszu nowym założono, że produkt Yescarta będzie jedynym produktem z grupy leków CAR-T finansowanym w rozważanym wskazaniu w Polsce i założono zerowe rozpowszechnienie produktu Kymriah (TIS) zarówno w scenariuszu nowym jak i istniejącym. W związku z przeprowadzoną niedawno oceną przez Agencję innej technologii CAR-T Kymriah w zbliżonym wskazaniu, nie jest pewne jak będzie wyglądać sytuacja na rynku. W 20121 r. Prezes Agencji nie rekomendował objęcia refundacją produktu leczniczego Kymriah (tisagenlecleucel) w ramach programu lekowego: „Leczenie tisagenlecleucelem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)” na dotychczas proponowanych warunkach (RP nr [11/2021](#)⁴ z dnia 5 lutego 2021 r.). W stanowisku Rady Przejrzystości uznano za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Kymriah (tisagenlecleucelum), w ramach programu lekowego „Leczenie tisagenlecleucelem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)” ([SRP nr 11/2021](#)⁵ z dnia 1 lutego 2021 roku).

W ramach analizy wrażliwości przyjęto, że w scenariuszu nowym zarówno produkt Yescarta jak i Kymriah będzie stosowany w równych udziałach przez pacjentów z populacji docelowej w ramach programu lekowego.

[REDAKTOWANE] (BIA Wnioskodawcy rozdział 2.6.2). Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała, że [REDAKTOWANE]

Koszty

Oszacowania analizy wpływu na budżet wnioskodawca dokonał na podstawie oszacowań analizy ekonomicznej, dlatego też kategorie kosztów uwzględnione w ramach analizy ekonomicznej opisane w rozdziale 5.1.2. dotyczą również analizy wpływu na budżet.

Grupa limitowa

Wnioskodawca proponuje utworzenie nowej grupy limitowej dla ocenianego produktu leczniczego. Z uwagi na fakt, iż produkt leczniczy Yescarta nie spełnia kryteriów kwalifikacji do istniejącej grupy limitowej wskazanych w art. 15. ust. 2 ustawy o refundacji analitycy Agencji uznają za zasadne utworzenie nowej grupy limitowej.

Ograniczenia według wnioskodawcy (BIA Wnioskodawcy rozdz. 5):

- „Oszacowanie wielkości populacji docelowej oparto na danych literaturowych i opiniach ekspertów. Jednocześnie dla wyniku inkrementalnego analizy, a zatem oszacowanej zmiany wydatków płatnika publicznego w przypadku wprowadzenia refundacji produktu Yescarta, znaczenie mają jedynie uwzględnione w analizie liczby pacjentów leczonych z zastosowaniem AXI-CEL w kolejnych latach funkcjonowania proponowanego PL. Wartości te zostały wyznaczone zgodnie z informacjami od Zamawiającego w zakresie liczby ośrodków w Polsce posiadających certyfikat uprawniający do wykonywania terapii CAR-T oraz możliwości organizacyjnych tych ośrodków.”
- „Koszty leczenia pacjentów, których poddano terapii AXI-CEL i SoC (a także TIS) w kolejnych latach analizy, oszacowano na podstawie wyników analizy ekonomicznej. Wszelkie ograniczenia tej analizy mają wpływ na wyniki opracowanej analizy wpływu na budżet.”

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowane były następujące parametry:

parametry dotyczące rozpowszechnienia:

wariant A: liczba pacjentów leczonych AXI-CEL w scenariuszu nowym,

wariant B: liczba pacjentów leczonych preparatem Kymriah w scenariuszu nowym,

⁴ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/237/REK/2021_02_05_BP_Rekomendacja_nr_11_2021_Kymriah_BIP_REOPTR.pdf

⁵ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/237/SRP/U_5_33_01022021_s_11_Kymriah_tisagenlecleucelum_w_ref_zacz.pdf

parametry dotyczące efektywności SoC:

wariant C: PFS dla SoC,

parametry kosztowe:

wariant D: koszt hospitalizacji uwzględniony w wycenie podania AXI-CEL.

(...) W ramach analizy wrażliwości przyjęto, że w scenariuszu nowym produkt Kymriah będzie stosowany przez pacjentów z populacji docelowej w ramach PL na zasadach analogicznych do przyjętych dla produktu Yescarta, z udziałami równymi udziałom produktu Yescarta.

„W analizie wrażliwości (wariant C1) uwzględniono roczny koszt SoC, przy opcji analizy ekonomicznej w której 100% pacjentów leczonych SoC (żywych) jest w stanie po progresji (krzywa PFS jest zerowa). Jest to wariant minimalny analizy ekonomicznej, rozumiany jako wariant tej analizy w 2-letnim horyzoncie, przy którym uzyskano minimalną różnicę w wydatkach całkowitych między AXI-CEL a SoC.

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości uwzględniono wariant D1, w którym koszt hospitalizacji związanej z infuzją terapii CAR-T wyznaczono w oparciu dane dla grupy S02 (tj. przy założeniu, że wszyscy pacjenci poddani terapii CAR-T wymagają hospitalizacji >10 dni; w analizie podstawowej 45,4% pacjentów, u których nie występują ciężkie zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 ., nie wymaga tak długiej hospitalizacji – w tej grupie pacjentów uwzględniono dane dla grupy S03 (hospitalizacja >1 dnia)).”

Opis parametrów podlegających zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości przedstawiono w BIA wnioskodawcy w rozdz. 2.6.2., 2.8.2., w aneksie A1 oraz w poniżej tabeli.

Tabela 39. Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach	
		2021	2022
Liczba pacjentów leczonych AXI-CEL w scenariuszu nowym	Wariant A0	■	■
	Wariant A1	■	■
Liczba pacjentów leczonych preparatem Yescarta / Kymriah w scenariuszu nowym	Wariant B0	■	■
	Wariant B1	■	■
Zmiana opcji analizy ekonomicznej dla krzywej PFS dla SoC - opcja ta ma wpływ na roczne koszty SoC w BIA [zł]	Wariant C0	■	■
	Wariant C1	■	■
Koszt hospitalizacji uwzględniony w wycenie podania AXI-CEL (odsetek pacjentów, u których wystąpią zdarzenia niepożądane wymagające dłuższej hospitalizacji) [zł]	Wariant D0	17 769,68 zł (55%)	
	Wariant D1	27 789,24 zł (100%)	

Tabela 40. Wydatki inkrementalne płatnika publicznego – analiza wrażliwości [mln zł]

	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■

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

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała, że [REDACTED]

[REDACTED] Zmiana parametrów w ramach pozostałych wariantów analizy wrażliwości nie miała wpływu na [REDACTED] wydatków płatnika względem wariantu podstawowego.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości [REDACTED] znajdują się w BIA wnioskodawcy w aneksie A.1.

Dodatkowo na podstawie AWA Kymriah z 2020 r. przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla produktu leczniczego Kymriah na podstawie oszacowań wnioskodawcy w 4 letnim horyzoncie (AOTMiT AWA Kymriah nr OT.4331.38.2020). „W wariantcie maksymalnym wnioskodawca założył, że wielkość populacji pacjentów wymagających tisagenlecleucelu oszacowanych w ramach scenariusza podstawowego (..) [REDACTED]

[REDACTED] Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariantcie minimalnym koszty inkrementalne z perspektywy NFZ będą [REDACTED] o ok. [REDACTED] rocznie, a w wariantcie maksymalny będą [REDACTED] o ok. [REDACTED] rocznie.” „Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu maksymalnego, w którym testowano maksymalną wielkość populacji pacjentów kwalifikowanych do programu lekowego rocznie [REDACTED] (w tym leczonych [REDACTED]) wskazują na [REDACTED] wydatków inkrementalnych NFZ o ok. [REDACTED] rocznie” (źródło AWA Kymriah nr OT.4331.38.2020).

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W ramach oszacowań własnych założono arbitralnie w scenariuszu maksymalnym możliwość przeprowadzania immunoterapii CAR-T w 6 ośrodkach w Polsce w II roku analizy. Przyjmując założenie, że jeden ośrodek może leczyć jednego chorego na miesiąc, w II roku leczonych terapią AXI-CEL będzie [REDACTED] pacjentów. Dla wariantu maksymalnego (scenariusz maksymalny 1), w którym testowano wielkość populacji pacjentów kwalifikowanych do programu lekowego w II roku analizy tj. [REDACTED] osób wskazano na [REDACTED] wydatków inkrementalnych NFZ o ok. [REDACTED] względem analizy podstawowej.

Tabela 41. Wyniki analizy wrażliwości dla produktu leczniczego Yescarta: oszacowania własne z perspektywy NFZ w II roku

Wariant	Liczba pacjentów, która przyjmie produkt Yescarta w II roku	Wydatki inkrementalne w II roku [mln zł]			Zmiana względem wariantu podstawowego
		Koszty terapii standardowej	Koszty terapii produktem Yescarta	Łącznie	
Scenariusz maksymalny 1					
Scenariusz maksymalny 2					

Skróty: NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; * Koszty terapii produktem Yescarta, w tym: koszt samego produktu ; pozostałe koszty ; koszty związane z procedurą allo-SCTO ; ** Koszty terapii produktem Yescarta, w tym: koszt samego produktu ; pozostałe koszty ; koszty związane z procedurą allo-SCTO ; *** Koszty terapii produktem Yescarta, w tym: koszt samego produktu ; pozostałe koszty ; koszty związane z procedurą allo-SCTO ; ^ pacjentów kwalifikujących się do terapii CAR-T produktem Yescarta.

Dodatkowo w scenariuszu maksymalnym 2, założono arbitralnie w II roku analizy możliwość przeprowadzania immunoterapii CAR-T dla 102 pacjentów

Dla wariantu maksymalnego (scenariusz maksymalny 2), w którym testowano wielkość populacji pacjentów kwalifikowanych do programu lekowego w II roku analizy tj. 102 osób wskazano na wydatków inkrementalnych NFZ o względem analizy podstawowej. Agencja ma świadomość, że poczynione powyższe założenie w II roku analizy jest mało realne, jednakże może być prawdopodobne przy wydłużeniu horyzontu do III i IV roku.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy zdefiniowanym przez wnioskodawcę „jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w ramach proponowanego programu lekowego produktu Yescarta (akcykabtagen cyloleucel, AXI-CEL) stosowanego u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie: chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (ang. diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), chłoniakiem z komórek B o dużym stopniu złośliwości (HGBCL, ang. high-grade B-cell lymphoma), DLBCL powstałym w wyniku transformacji chłoniaka grudkowego (TFL, ang. transformed follicular lymphoma) lub z pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B (ang. primary mediastinal large B-cell lymphoma, PMBCL), którzy: przebyli przynajmniej dwie linie leczenia systemowego oraz przebyli wcześniejsze leczenie zawierające przeciwciało anti-CD20 i antracykliny oraz wystąpiła u nich oporność na ostatnią otrzymaną linię leczenia lub wznowa/progresja w ciągu 12 miesięcy od przebytego przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych (auto HSCT)”.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), przy czym wyniki z obu perspektyw są zbliżone. W analizie uwzględniono 2-letni horyzont czasowy obejmujący okres od 2021 do 2022 r.

Przyjęty przez wnioskodawcę 2 letni horyzont czasowy wydaje się za krótki do przedstawienia możliwych obciążeń budżetu związanych z refundacją wnioskowanej terapii.

Dodatkowo na podstawie AWA Kymriah z 2020 r. przedstawiono, że oszacowana liczba pacjentów kwalifikujących się do terapii CAR-T dla leku Kymriah stanowiących populację docelową wynosi pacjentów. Zgodnie z założeniem wnioskodawcy lek Kymriah otrzyma pacjentów zakwalifikowanych do programu (tj. pacjentów), ponieważ część pacjentów nie będzie w stanie przyjąć infuzji produktu z różnych przyczyn np.: wynikających ze stanu zdrowia.” W związku z powyższym, w celu oszacowania liczby pacjentów stosujących lek

Kymriah, nie wykorzystano limitowania liczby pacjentów ze względu na liczbę certyfikowanych ośrodków wykonujących procedury terapii CAR-T i ich model organizacyjny.

Wyniki analizy podstawowej wpływu na budżet wykazały, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii spowoduje [REDACTED]

[REDACTED] Wyniki analizy uzyskane z perspektywy płatnika publicznego są tożsame z wynikiem uzyskanym z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów, przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała, że [REDACTED]

[REDACTED] Zmiana parametrów w ramach pozostałych wariantów analizy wrażliwości [REDACTED] wydatków płatnika względem wariantu podstawowego.

Dodatkowo na podstawie wyników BIA analizy podstawowej AWA Kymriah z 2020 r., w 4 letnim horyzoncie czasowym, wykazano, że „przy założeniu podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla stosowania leku Kymriah (tisagenlecleucel) w leczeniu DLBCL w ramach programu lekowego, wydatki inkrementalne NFZ wyniosą ok. [REDACTED] w każdym roku przyjmując, że do programu lekowego będzie kwalifikowanych [REDACTED] pacjentów rocznie.”

W ramach oszacowań własnych założono arbitralnie w scenariuszu maksymalnym możliwość przeprowadzania immunoterapii CAR-T w 6 ośrodkach w Polsce w II roku analizy. Przyjmując założenie, że jeden ośrodek może leczyć jednego chorego na miesiąc, w II roku leczonych terapią AXI-CEL będzie [REDACTED] pacjentów. Dla wariantu maksymalnego (scenariusz maksymalny 1), w którym testowano wielkość populacji pacjentów kwalifikowanych do programu lekowego w II roku analizy tj. [REDACTED] osób wskazano na [REDACTED] wydatków inkrementalnych NFZ o ok. [REDACTED] względem analizy podstawowej. Dodatkowo w scenariuszu maksymalnym 2, założono arbitralnie w II roku analizy możliwość przeprowadzania immunoterapii CAR-T dla [REDACTED] pacjentów [REDACTED]

Dla wariantu maksymalnego (scenariusz maksymalny 2), w którym testowano wielkość populacji pacjentów kwalifikowanych do programu lekowego w II roku analizy tj. 102 osób wskazano na [REDACTED] wydatków inkrementalnych NFZ o ok. [REDACTED] względem analizy podstawowej. Agencja ma świadomość, że poczynione powyższe założenie w II roku analizy jest mało realne, jednakże może być prawdopodobne przy wydłużeniu horyzontu do III i IV roku.

W ramach uzupełnienia analizy, wnioskodawca przeprowadził porównanie z dodatkowym komparatorem – piksantronem (PIX). Zdaniem wnioskodawcy „...eksperti specjalizujący się w leczeniu DLBCL uznali, że jeśli u pacjentów z populacji docelowej stosowane są inne terapie (takie jak terapia piksantronem w ramach PL B.93 lub allo-SCT), nie będą oni kwalifikowani do leczenia produktem Yescarta w ramach wnioskowanego programu lekowego.” W analizie BIA nie uwzględniono zastępowania terapii PIX przez produkt Yescarta, z uwagi na koszty terapii piksantronem. Wnioskodawca przedstawił uzasadnienie: „W świetle przesłanek świadczących o znikomym, o ile nie zerowym, stopniu zastępowania terapii PIX przez terapię AXI-CEL w populacji docelowej oraz biorąc pod uwagę wyższe koszty stosowania PIX niż SoC jako maksymalne oszacowanie wzrostu wydatków płatnika publicznego w przypadku wprowadzenia refundacji Yescarta w rozważnym wskazaniu, także przy uwzględnieniu zastępowania PIX, można uznać wyniki inkrementalne oszacowane w analizie wpływu na budżet dla produktu Yescarta przy uwzględnieniu zastępowania przez AXI-CEL wyłącznie SoC.”

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi analityków Agencji do proponowanego programu lekowego „Leczenie aksykabtagenem cyloleucel chorych na chłoniaki z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)” obejmują:

- kryteria kwalifikacji do programu i kryteria wykluczenia z programu nie precyzują czy do leczenia lekiem Yescarta mogą być kwalifikowani pacjenci uprzednio leczeni za pomocą terapii anty-CD19. Jednocześnie w badaniu ZUMA-1 dla AXI-CEL wcześniejsze leczenie za pomocą terapii anty-CD19 stanowiło kryterium wykluczenia z badania;

W opinii Agencji należałoby się również zastanowić, czy konieczne jest wyszczególnianie w kryteriach włączenia TFL i HGBCL obok DLBCL, jeżeli zgodnie z aktualną klasyfikacją są one jego podtypami. Podobna kwestia została poruszona przez EMA na etapie rejestracji produktu Yescarta (patrz rozdz. 3.1.2.3. Ocena Analityków Agencji) – ostatecznie treść wskazania skrócono do DLBCL i PMBCL.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania AXI-CEL (Yescarta) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z dużych 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/> oraz <http://www.pcodr.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> oraz <https://www.msac.gov.au/>,
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>,

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 8.02.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych *Yescarta*, axicabtagene ciloleucel. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 rekomendacji refundacyjnych: 6 pozytywnych (w tym 3 warunkowe) i 1 rekomendację negatywną warunkową.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 pozytywne rekomendacje (GBA 2020, SMC 2019, HAS 2018). Jednakże warto zaznaczyć, że w rekomendacjach wskazuje się na konieczność oceny skuteczności i bezpieczeństwa produktu Yescarta w dłuższym okresie obserwacji.

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

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

Tabela 43. Rekomendacje refundacyjne dla terapii AXI-CEL (Yescarta) w DLBCL

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2019 (Kanada)	Dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z dużych komórek B po dwóch lub więcej liniach leczenia systemowego, w tym rozlanego chłoniaka z dużych komórek B (DLBCL) niewymienione inaczej, pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B, chłoniak z komórek B o wysokim stopniu złośliwości i DLBCL powstałe w przebiegu chłoniaka grudkowego	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa</p> <p>Panel ekspertów ds. oceny technologii medycznych (ang. The Health Technology Expert Review Panel - HTERP) rekomenduje finansowanie terapii Yescarta w Kanadzie pod warunkiem znacznego obniżenia ceny.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W przeglądzie klinicznym stwierdzono, że 71% i 74% pacjentów, którym podawano infuzji AXI-CEL, osiągnęło obiektywną odpowiedź (odpowiedź całkowitą lub częściową) w ciągu odpowiednio około sześciu i 24 miesięcy od infuzji. Obiektywny odsetek odpowiedzi wynoszący 71% był istotnie wyższy niż w historycznej grupie kontrolnej. Całkowity czas przeżycia po 24 miesiącach wyniósł 50,5%.</p> <p>Ponowna analiza CADTH wykazała, że w porównaniu z BSC, prawdopodobieństwo opłacalności aksykabtagenu ciloleucelem wynosi 0% przy progach WTP wynoszących 50 000 USD lub 100 000 USD na QALY. Według ponownej analizy CADTH, obniżenie cen o 60% i 83% byłyby wymagane, aby osiągnąć ICER na poziomie odpowiednio 100 000 i 50 000 USD na QALY.</p> <p>Na niepewność dowodów klinicznych i ekonomicznych wpływa brak długoterminowych danych, jednoramienne badanie rejestracyjne oraz ograniczoną liczbę pacjentów w badaniach.</p> <p>Wymagana będzie ponowna ocena z wykorzystaniem długoterminowych badań uzupełniających i danych z rejestrów.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		Przeprowadzono krótkoterminowe badania dla AXI-CEL w warunkach rzeczywistych i przedstawiono je w formie abstraktów konferencyjnych.
NICE 2019 (Wielka Brytania)	Dorośli pacjenci z nawracającym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) i pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B (PMBCL) u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa</p> <p>Terapia AXI-CEL jest rekomendowana do stosowania w ramach funduszu Cancer Drugs Fund jako opcja leczenia dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym DLBCL i PMBCL po co najmniej dwóch liniach leczenia systemowego, tylko wtedy gdy spełnione są warunki zawarte w umowie o dostępie do leczenia (ang. managed access agreement).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Dowody z małego, jednoramiennego badania sugerują, że osoby otrzymujące AXI-CEL mają klinicznie istotne przeżycie całkowite i wolne od progresji oraz dobre odsetki odpowiedzi. Jednak dowody są niepewne ze względu na krótki okres obserwacji i nie ma bezpośrednich danych porównujących aksykabtagen cyloleucel z chemioterapią ratującą. Ograniczenia w dostępnych danych oznaczają, że dokładna wielkość korzyści ze stosowania aksykabtagenu cyloleucel w porównaniu z chemioterapią ratującą jest nieznaną. Nie ma również wystarczających dowodów, aby określić koszty leczenia skutków ubocznych.</p> <p>AXI-CEL spełnia kryteria NICE, dla leku przedłużającego przeżycie u schyłku życia. Najbardziej wiarygodne szacunki dotyczące opłacalności aksykabtagenu cyloleucelu w porównaniu z ratunkową chemioterapią są niepewne, ponieważ dane dotyczące przeżycia dla aksykabtagenu cyloleucelu są niedojrzałe. Jednak część oszacowań pokazuje, że istnieje prawdopodobieństwo uzyskania kosztowej opłacalności AXI-CEL a zebranie dalszych danych dotyczących przeżycia wolnego od progresji, przeżycia całkowitego i stosowania immunoglobulin zmniejszy niepewność dowodów.</p>
G-BA 2020 (Niemcy)	Dorośli pacjenci z nawracającym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) i pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B (PMBCL) u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego.	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p><i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i> (G-BA) zdecydował w dniu 2 maja 2019 roku o włączeniu AXI-CEL do listy leków refundowanych w procedurze leków sierocych. G-BA oceniło, że dodatkowa korzyść AXI-CEL jest nie mierzalna.</p> <p>IQWiG ograniczono do oceny dokumentacji refundacyjnej wnioskodawcy wyłącznie pod kątem informacji o liczbie pacjentów w docelowej populacji i kosztach leczenia.</p>
SMC 2019 (Szkocja)	Dorośli pacjenci z nawracającym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) i pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B (PMBCL) u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego.	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Produkt leczniczy Yescarta jest zaakceptowany do stosowania w ramach NHS w Szkocji.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Terapia AXI-CEL jest związana z odsetkiem odpowiedzi na leczenie ogółem (ORR) na poziomie 82% uzyskanym w ramach jednoramiennego badania I/II fazy przeprowadzonego metodą otwartą w populacji pacjentów z nawracającym lub opornym DLBCL. SMC podejmując decyzję wzięło pod uwagę korzyści z programu <i>Patient Access Scheme</i> (PAS), który poprawia opłacalność stosowania Yescarta. Ta decyzja jest uzależniona od dostępności PAS w ramach NHS w Szkocji lub od ceny na liście refundacyjnej, która może być równa lub niższa.</p>
NCPE 2019 (Irlandia)		<p>Rekomendacja negatywna warunkowa</p> <p>NCPE nie zaleca finansowania produktu leczniczego Yescarta ze środków publicznych, chyba, że podmiot odpowiedzialny poprawi efektywność kosztową terapii w stosunku do obecnie stosowanych terapii.</p>
HAS 2018 (Francja)	Dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) i pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B (PMBCL), którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego	<p>Rekomendacja pozytywna.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Rzeczywista korzyść kliniczna (SMR) z zastosowania Yescarta jest wysoka.</p> <p>Yescarta dostarcza umiarkowanej poprawy rzeczywistej korzyści klinicznej (ASMR III) jeśli chodzi o skuteczność w porównaniu z obecnym leczeniem nawrotowego lub opornego na leczenie DLBCL i PMBCL, po co najmniej dwóch liniach leczenia systemowego.</p> <p>Niepewność co do wielkości efektu ze względu na brak bezpośredniego porównania ze standardowym leczeniem oraz co do utrzymania skuteczności klinicznej w dłuższej perspektywie.</p> <p>Dane dotyczące skuteczności uzyskane w krótkim okresie na temat całkowitej odpowiedzi (około 50% populacji ITT) i całkowitego przeżycia w sytuacjach klinicznych zagrażających życiu, w których możliwości leczenia są ograniczone.</p> <p>istotna toksyczność w krótkim horyzoncie i brak długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
Zorginstituut Nederland 2018 (Holandia)	Dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) i pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B (PMBCL), którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa</p> <p>Zorginstituut nie rekomenduje dodania produktu Yescarta do podstawowej listy leków refundowanych, chyba że można wynegocjować obniżenie ceny. Jednak Zorginstituut nie może wskazać, o jaki procent cena powinna spaść, aby lek stał się kosztowo efektywny. Ze względu na niepewność co do efektu w dłuższej perspektywie oraz z uwagi na fakt, że dotyczy to jednorazowego zabiegu, metoda „pay-for-performance” wydaje się dobrą opcją.</p> <p>Pozytywna decyzja Ministerstwa, AXI-CEL po udanych negocjacjach cenowych został objęty refundacją od 1 maja 2020.</p>

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

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 44. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	Refundacja zgodnie z rejestracją	Nie
Belgia	Tak	Refundacja zgodnie z rejestracją	Nie
Bułgaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Chorwacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Cypr	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	Tak	Refundacja zgodnie z rejestracją	Nie
Dania	Tak	Refundacja zgodnie z rejestracją	Nie
Estonia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finlandia	Tak	Refundacja zgodnie z rejestracją	Nie
Francja	Tak	Refundacja zgodnie z rejestracją	Nie
Grecja	Tak	Refundacja zgodnie z rejestracją	Nie
Hiszpania	Tak	Refundacja zgodnie z rejestracją	Nie
Holandia	Tak	Refundacja zgodnie z rejestracją	Nie
Irlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Islandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Litwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	Tak	Refundacja zgodnie z rejestracją	Nie
Łotwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	Tak	Refundacja zgodnie z rejestracją	Nie
Norwegia	Tak	Refundacja zgodnie z rejestracją	Nie
Portugalia	Tak	Refundacja zgodnie z rejestracją	Nie
Rumunia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowenia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwajcaria	Tak	Refundacja zgodnie z rejestracją	Nie
Szwecja	Tak	Refundacja zgodnie z rejestracją	Nie
Węgry	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Wielka Brytania	Tak	Refundacja zgodnie z rejestracją	Nie
Włochy	Tak	Refundacja zgodnie z rejestracją	Nie

*Pogrubieniem czcionki zaznaczono kraje o zbliżonym PKB na podstawie danych EUROSTAT za 2019 rok (<https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/tec00114/default/table?lang=en>, dostęp: 19.01.2021 r.). Za kraje o poziomie PKB zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/-15% PKB per capita Polski
Źródło: Wniosek refundacyjny Yescarta

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę terapia produktem leczniczym Yescarta refundowana jest w 17 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych) w tym w dwóch krajach (Portugalia, Grecja) o zbliżonym PKB do Polski. We wszystkich krajach, w których produkt leczniczy Yescarta jest refundowany zakres refundacji jest zgodny ze wskazaniem rejestracyjnym.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 23.12.2020 r., znak PLR.4500.161.2020.21.AP (data wpływu do AOTMiT 23.12.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 357 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

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

w ramach programu lekowego 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).”

W Agencji nie oceniano produktu leczniczego Yescarta (axicabtagene ciloleucel) stosowanego w leczeniu chorych na chłoniaki z dużych komórek B.

Natomiast terapia produktem leczniczym Kymriah (tisagenlecleucel) była czterokrotnie przedmiotem oceny Agencji. Ocena Agencji dotyczyła zasadności finansowania Kymriah ze środków publicznych w ramach:

- ratunkowego dostępu do technologii lekowych we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna z komórek B (ICD-10: C91.0) (zlecenie nr 312/2019 w BIP Agencji) oraz nawrotowy, oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużej komórki B (ICD-10: C85.7) (zlecenie nr 303/2019 w BIP Agencji).

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

- wniosku refundacyjnego we wskazaniu leczenie tisagenlecleucelem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B (ICD-10 C91.0) (zlecenie nr 239/2020 w BIP Agencji) oraz we wskazaniu leczenie tisagenlecleucelem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85) (zlecenie nr 237/2020 w BIP Agencji).

Opinia Rady Przejrzystości była pozytywna natomiast Prezesa AOTMiT była negatywna co do zasadności finansowania leku Kymriah w DLBCL (Opinia Rady Przejrzystości nr 11/2021 z dnia 1 lutego 2021 r., Opinia Prezesa AOTMiT nr 11/2021 z dnia 5 lutego 2021 r.). W przypadku zastosowania leku Kymriah we wskazaniu ALL opinia zarówno Rady Przejrzystości oraz Prezesa AOTMiT były negatywne (Opinia Rady Przejrzystości nr 7/2021 z dnia 25 stycznia 2021 r., Opinia Prezesa AOTMiT nr 7/2021 z dnia 30 stycznia 2021 r.).

Problem zdrowotny

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

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

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

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

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

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla leku Yescarta (axicabtagene ciloleucel) w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL, PMBCL, HGBCL, TFL, którzy przebyli przynajmniej dwie linie leczenia systemowego oraz przebyli wcześniejsze leczenie zawierające przeciwciało anti-CD20 i antracykliny oraz wystąpiła u nich oporność na ostatnią otrzymaną linię leczenia lub wznowa/progresja w ciągu 12 miesięcy od przebytego przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych (auto HSCT) wskazał terapię standardową (**SoC**) i terapię CAR-T (**TIS - tisagenlecleucelum**).

W ramach uzupełnień wymagań minimalnych wnioskodawca przeprowadził analizę dodatkową, w ramach, której przedstawiono wyniki porównania AXI-CEL z **PIX** w populacji pacjentów z chłoniakami rozlanymi z dużych komórek B.

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

W odnalezionych wytycznych terapia CAR-T rekomendowana jest przez wytyczne amerykańskie NCCN oraz europejskie ESMO (zalecenia dostosowane w związku z pandemią SARS-COV-2 dotyczą tylko DLBCL). O terapii CAR-T nie wspomina się w polskich wytycznych PTOK z 2020 r.

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

Amerykańskie wytyczne NCCN 2020/2021 zalecają zastosowanie terapii zmodyfikowanymi limfocytami CAR-T u pacjentów osiągających częściową odpowiedź na leczenie po terapii drugiego rzutu oraz u pacjentów z brakiem odpowiedzi lub progresją choroby (DLBCL, PMBCL, HGBCL, TFL) pomimo leczenia drugiego rzutu. W tej linii leczenia rekomendowane są również: chemioterapia spośród zalecanych w II i kolejnych liniach leczenia (poszczególne schematy przedstawiono w tabeli powyżej), udział w badaniu klinicznym, paliatywna radioterapia zajętego miejsca czy najlepsze leczenie wspomagające (BSC). W wybranych przypadkach zalecany jest również

zabieg allo-HSCT. Wytyczne dla NCCN 2020/2021 dla pacjentów z nawrotową lub oporną postacią PMBCL, HGBCL, TFL najczęściej zalecają te same schematy co w przypadku DLBCL.

Wytyczne ESMO 2015 w co najmniej II linii leczenia DLBCL zalecają zastosowanie schematów chemioterapii opartych na rytuksymabie, a w przypadku uzyskania odpowiedzi przeprowadzenie auto-HSCT. Rekomendowana jest również radioterapia oraz allo-HSCT u pacjentów z chorobą oporną, wczesnym nawrotem lub nawrotem po auto-HSCT. Wytyczne ESMO 2016 dla nawrotowego i opornego PMBCL odwołują się do schemat przewidzianych dla DLBCL. Wytyczne wymieniają również pitoksantron, jednak w pierwszej kolejności zalecają włączanie pacjentów do badań klinicznych dla nowych leków. W zaleceniach ESMO z 2020 r. adaptowanych w związku z pandemią wirusa SARS-COV-2, w opornym na leczenie chłoniaku DLBCL eksperci rekomendują terapię CAR-T u pacjentów z wysokim priorytetem, tzn. gdy stan pacjenta jest bezpośrednio zagrażający życiu, niestabilny klinicznie lub gdy oczekiwana korzyść z zastosowania interwencji kwalifikuje ją jako priorytet.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W procesie wyszukiwania systematycznego nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących efektywność produktu leczniczego Yescarta z uwzględnionymi przez wnioskodawcę komparatorami, czyli terapią standardową (SoC), tisagenlecleucel (TIS) i piksantronem (PIX).

Analizę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa oparto o wyniki

- dwóch badań jednoramiennych dotyczących stosowania AXI-CEL – ZUMA-1 Kochenderfer 2017;
- dwóch badań jednoramiennych dotyczących stosowania TIS - JULIET i A2101J (badanie obserwacyjne fazy IIa, typu case-series);
- jednego retrospektywnego badania SCHOLAR-1 dotyczącego stosowania terapii standardowej SoC (opracowanie bazujące na połączonych danych z 4 źródeł: 2 badań obserwacyjnych: MDACC i IA/MC oraz dwóch badań III fazy z randomizacją: LY.12 LYSARC i CORAL).

Dodatkowo włączono dwa badania dotyczące stosowania PIX – jedno randomizowane badanie 3 fazy, open-label (PIX-301) i jednoramienne badanie kliniczne II fazy (Borchmann 2003)

Do analizy efektywności rzeczywistej wnioskodawca włączył 25 badań obserwacyjnych (22 badania retrospektywne i 3 badania prospektywne) dotyczących zastosowania AXI-CEL, 8 badań obserwacyjnych (7 badań retrospektywnych i 1 badanie prospektywne), zawierających dane dla TIS oraz 2 badania obserwacyjne odnoszące się do PIX.

W ramach analizy dodatkowej wnioskodawca przedstawił wyniki opublikowanego (Oluwole 2020) porównania pośredniego dla AXI-CEL i TIS przeprowadzonego metodą MAIC (ang. matching-adjusted indirect comparison) oraz porównania pośredniego dla AXI-CEL i TIS bez dostosowania (naive comparison).

Przeprowadzenie porównania pośredniego metodą MAIC dla AXI-CEL i TIS zostało przeprowadzone dla punktów końcowych w postaci przeżycia całkowitego (OS), oraz odpowiedzi na leczenie (CR i ORR). Metoda MAIC pozwala na porównanie populacji, dla której dostępne są dane z poziomu pacjenta, w stosunku do populacji porównawczej, dla której dostępne są tylko dane zbiorcze i polega na porównaniu badań jednoramiennych poprzez wyrównanie charakterystyk wyjściowych pacjentów w grupach i odpowiednie zważenie wyników.

Wyniki – skuteczność kliniczna

Mediana przeżycia całkowitego dla AXI-CEL w badaniu ZUMA-1 (dla mediany okresu obserwacji 39,1 mies.) wyniosła 25,8 miesiąca. Mediana przeżycia całkowitego dla TIS w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji badania JULIET (mediana 40,3 mies.) wyniosła 11,1 mies., w badaniu A2101J – 22,2 mies. (mediana okresu obserwacji 28,6 mies.). Wśród pacjentów leczonych terapią standardową (badanie SCHOLAR-1) mediana OS wyniosła 6 miesięcy, natomiast dla PIX (badanie PIX-301) wyniosła 10,2 miesiąca.

W przypadku populacji ITT mediana OS w badaniu JULIET (wszyscy pacjenci włączeni do badania, N=165) wyniosła 8,3 miesiąca a w badaniu ZUMA-1 (wszyscy pacjenci poddani leukaferizie, N=111) wyniosła 17,4 miesiąca.

W badaniu ZUMA-1 mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby dla AXI-CEL wyniosła 5,9 miesięcy. Natomiast w badaniu JULIET dla TIS, mediana PFS wyniosła 2,9 mies., a w próbie A2101J – od 3,2 do 5,8 mies. W przypadku terapii PIX (PIX-301 i Borchmann 2013) mediana PFS wynosiła od 3,5 do 4,2 miesiąca w zależności od badania.

Odsetek odpowiedzi na leczenie ogółem (ORR) dla okresu obserwacji ≥ 24 miesiące wśród leczonych AXI-CEL w badaniu ZUMA-1 wyniósł 74% a w badaniu Kochenderfer 2017 - 68%. ORR dla TIS (dla okresu obserwacji

≥ 3 miesiące) w badaniu JULIET (n=115) wyniósł 52%, a w badaniu A2101J - 50%. W przypadku SoC (SCHOLAR-1) było to 26%, natomiast dla PIX wyniósł od 27% do 40% w zależności od badania.

Całkowitą odpowiedź (CR) na leczenie AXI-CEL zanotowano u 54% pacjentów i 47% pacjentów odpowiednio w badaniu ZUMA-1 i Kochenderfer 2017. Całkowitą odpowiedź na leczenie TIS w badaniu JULIET (n=115) zanotowano u 38,3%. W badaniu A2101J wskazano, iż w ocenianej grupie pacjentów leczonych TIS, odsetek CR po 6 miesiącach od infuzji uzyskano u 43% chorych. W badaniu SCHOLAR-1 dla SoC odsetek pacjentów z CR był na poziomie 7%, natomiast dla PIX wyniósł od 16% do 17% w zależności od badania.

W przypadku populacji ITT odsetek ORR w badaniu JULIET (N=165) wyniósł 34% a w badaniu ZUMA-1 (N=111) wyniósł 68%.

W analizie MAIC (badanie ZUMA-1 vs. JULIET) wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść AXI-CEL w porównaniu do TIS w przeżyciu całkowitym zarówno od momentu leukaferezy (HR = 0,61) jak i od momentu infuzji CAR-T (HR = 0,51). Ponadto wykazano, że zastosowanie AXI-CEL w porównaniu z TIS wiąże się z istotnie statystycznie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie oraz całkowitej odpowiedzi na leczenie w 24 i 36 miesięcznym okresie obserwacji. Zbliżone wyniki w zakresie przeżycia całkowitego, ORR i CR w 36 miesięcznym okresie obserwacji wykazano również w analizie pośredniej bez dopasowania.

Uzyskane wyniki z badań obserwacyjnych, wskazują, że po infuzji AXI-CEL od 48% do 84% pacjentów uzyska odpowiedź na leczenie (ORR) w zależności od czasu pomiaru. Mediana przeżycia całkowitego wynosiła od 6,2 do 13 miesięcy (odpowiednio dla mediany okresu obserwacji 3,9 mies. i 5 mies.) a mediana przeżycia bez progresji choroby wynosiła od 3,1 do 8,3 miesiąca (odpowiednio dla mediany okresu obserwacji 5,7 mies. i 12,9 mies.).

Analiza bezpieczeństwa

U wszystkich pacjentów leczonych AXI-CEL i TIS raportowano wystąpienie co najmniej jednego AE. W przypadku pacjentów leczonych SoC nie podawano danych o AE ogółem, natomiast dla PIX raportowano u 97% pacjentów. SAE ogółem raportowano odpowiednio u 58% i 65% chorych leczonych AXI CEL i TIS oraz u 32% 51% pacjentów leczonych SoC i PIX.

Najczęściej raportowane działania niepożądane (AE) w badaniu:

- w badaniu ZUMA 1 dla AXI CEL to zespół uwalniania cytokin (93%), gorączka (87%), neutropenia 93/108 (86%), anemia 73/108 (68%), trombocytopenia 67/108 (62%);
- PIX-301 dla PIX to neutropenia 34/68 (50%), sercowe zdarzenia niepożądane 24/68 (35%), anemia 21/68 (31%);
- SCHOLAR-1:LY12 dla SoC to gorączka neutropeniczna 113/429 (27%);
- JULIET dla TIS to zespół uwalniania cytokin (58%), anemia (48%), gorączka (35%), obniżona liczba neutrofilii (34%), obniżona liczba płytek (33%), biegunka (32%).

Zgodnie z wynikami analizy MAIC stosowanie AXI-CEL w porównaniu z TIS wiązało się z istotnie statystycznie wyższym prawdopodobieństwem wystąpienia CRS stopnia 1–2. Nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic występowaniu CRS stopnia ≥3 oraz zdarzeń neurologicznych stopnia 1–2 i ≥3. W ramach porównania pośredniego bez dostosowania zastosowanie AXI-CEL w porównaniu z TIS wiązało się z większym ryzykiem występowania zdarzeń neurologicznych stopnia ≥3 oraz CRS stopnia 1–2.

Wyniki uzyskane w odnalezionych badaniach dotyczące bezpieczeństwa AXI-CEL w praktyce klinicznej są zbliżone do rezultatów osiągniętych w badaniach klinicznych.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej była ocena efektywności kosztowej produktu leczniczego Yescarta (akcykabtagen cyloleucel, AXI-CEL) stosowanego w terapii u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL, HGBCL, TFL i PMBCL, którzy:

- przebyli przynajmniej dwie linie leczenia systemowego oraz
- przebyli wcześniejsze leczenie zawierające przeciwciała anti-CD20 i antracykliny oraz
- wystąpiła u nich oporność na ostatnią otrzymaną linię leczenia lub wznowa/progresja w ciągu 12 miesięcy od przebytego przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych (auto HSCT).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy podstawowej wpływu na budżet wykazały, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii spowoduje [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Wyniki analizy uzyskane z perspektywy płatnika publicznego są tożsame z wynikiem uzyskanym z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów, przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała, że [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Zmiana parametrów w ramach pozostałych wariantów analizy wrażliwości [REDAKTOWANE] wydatków płatnika względem wariantu podstawowego.

Przyjęty przez wnioskodawcę 2 letni horyzont czasowy wydaje się za krótki do przedstawienia możliwych obciążeń budżetu związanych z refundacją wnioskowanej terapii. [REDAKTOWANE]

W ramach oszacowań własnych założono arbitralnie w scenariuszu maksymalnym możliwość przeprowadzania immunoterapii CAR-T w 6 ośrodkach w Polsce w II roku analizy. Przyjmując założenie, że jeden ośrodek może leczyć jednego chorego na miesiąc, w II roku leczonych terapią AXI-CEL będzie 72 pacjentów. Dla wariantu maksymalnego (scenariusz maksymalny 1), w którym testowano wielkość populacji pacjentów kwalifikowanych do programu lekowego w II roku analizy tj. 72 osób wskazano na [REDAKTOWANE] wydatków inkrementalnych NFZ o [REDAKTOWANE] względem analizy podstawowej. Dodatkowo w scenariuszu maksymalnym 2, założono arbitralnie w II roku analizy możliwość przeprowadzania immunoterapii CAR-T dla 102 pacjentów, [REDAKTOWANE]

Dla wariantu maksymalnego (scenariusz maksymalny 2), w którym testowano wielkość populacji pacjentów kwalifikowanych do programu lekowego w II roku analizy tj. 102 osób wskazano na [REDAKTOWANE] wydatków inkrementalnych NFZ o ok. [REDAKTOWANE] względem analizy podstawowej. Agencja ma świadomość, że poczynione powyższe założenie w II roku analizy jest mało realne, jednakże może być prawdopodobne przy wydłużeniu horyzontu do III i IV roku.

W ramach uzupełnienia analizy, wnioskodawca przeprowadził porównanie z dodatkowym komparatorem – piksantronem (PIX). W analizie BIA nie uwzględniono zastępowania terapii PIX przez produkt Yescarta, z uwagi na koszty terapii piksantronem. Wnioskodawca przedstawił uzasadnienie: „W świetle przesłanek świadczących o znikomym, o ile nie zerowym, stopniu zastępowania terapii PIX przez terapię AXI-CEL w populacji docelowej oraz biorąc pod uwagę wyższe koszty stosowania PIX niż SoC jako maksymalne oszacowanie wzrostu wydatków płatnika publicznego w przypadku wprowadzenia refundacji Yescarta w rozważnym wskazaniu, także przy uwzględnieniu zastępowania PIX, można uznać wyniki inkrementalne oszacowane w analizie wpływu na budżet dla produktu Yescarta przy uwzględnieniu zastępowania przez AXI-CEL wyłącznie SoC.”

Uwagi do zapisów programu lekowego

Kryteria kwalifikacji do programu i kryteria wykluczenia z programu nie precyzują czy do leczenia lekiem Yescarta mogą być kwalifikowani pacjenci uprzednio leczeni za pomocą terapii anty-CD19. Jednocześnie w badaniu ZUMA-1 dla AXI-CEL wcześniejsze leczenie za pomocą terapii anty-CD19 stanowiło kryterium wykluczenia z badania.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 rekomendacji refundacyjnych: 6 pozytywnych (w tym 3 warunkowe) i 1 rekomendację negatywną warunkową.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 pozytywne rekomendacje (GBA 2020, SMC 2019, HAS 2018). Jednakże warto zaznaczyć, że w rekomendacjach wskazuje się na konieczność oceny skuteczności i bezpieczeństwa produktu Yescarta w dłuższym okresie obserwacji.

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

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

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

Tabela 45. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
W ramach wszystkich analiz		
<p>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).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> 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.</p>	?	<p>Wnioskodawca nie przedstawił danych ekspertów klinicznych a zmienił opis przyjętego założenia:</p> <p>„W analizie przyjęto założenie, że jeden ośrodek może leczyć jednego chorego na miesiąc. Przyjęte założenie jest założeniem arbitralnym, przyjętym na bazie doświadczeń zgromadzonych w trakcie działania programu wczesnego dostępu (Early Access Program, EAP) do leczenia z zastosowaniem produktu Yescarta. W toku prac i konsultacji z klinicystami w ośrodkach w Poznaniu i Gliwicach, które obecnie posiadają konieczny certyfikat, wypracowano model organizacyjny, zgodnie z którym optymalne jest leczenie AXI-CEL 1 pacjenta na miesiąc (dla kolejnego ośrodka planowane jest podjęcie procesu uzyskania certyfikacji)”.</p>

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

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

Informacje wstępne:

Brak

Analiza problemu decyzyjnego:

Brak

Analiza kliniczna:

Brak

Analiza ekonomiczna:

- ponieważ wniosek dotyczy choroby rzadkiej zgodnie z wytycznymi HTA należy w takim przypadku załączyć uzasadnienie ceny, czego nie przedstawiono;
- w przypadku uwzględnienia w modelu kluczowych danych wejściowych, dla których nie uzyskano różnic istotnych statystycznie, konieczne jest przeprowadzenie w ramach analizy wrażliwości obliczeń, w których wykorzystane zostaną tylko parametry o wykazanej znamienności statystycznej; pozostałe parametry powinny być wykluczone z modelowania lub też powinny mieć neutralny wpływ na wynik modelu.

Analiza wpływu na budżet:

- wnioskodawca nie przetestował różnych wariantów cenowych wnioskowanej technologii;

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Borchmann 2003** Borchmann P, Morschhauser F, Parry A, Schnell R, Harousseau JL, Gisselbrecht C, Rudolph C, Wilhelm M, Günther H, Pfreundschuh DM, Camboni G, Engert A. (2003) Phase-II study of the new aza-anthracenedione, BBR 2778, in patients with relapsed aggressive non-Hodgkin's lymphomas. *Haematologica* 88(8):888–894.
- Crump 2017** Crump M, Neelapu S, S, Farooq U, et al., Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study, *Clinical trials and observations*, The American Society of Hematology, 2017.
- Jaeger 2020** Jaeger U, Bichop M, R, Salles G, Myc Expression and Tumor-Infiltrating T Cells Are Associated with Response in Patients (Pts) with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (r/r DLBCL) Treated with Tisagenlecleucel in the Juliet Trial, 2020.
- Jacobson 2020** Jacobson 2020, abstract 1187. Long-Term Survival and Gradual Recovery of B Cells in Patients with Refractory Large B Cell Lymphoma Treated with Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel). 62nd ASH Annual Meeting, December 5-6, 2020.
- Kochenderfer 2017a** Kochenderfer JN, Somerville RPT, Lu T, Shi V, Bot A, Rossi J, Xue A, Goff SL, Yang JC, Sherry RM, Klebanoff CA, Kammula US, Sherman M, Perez A, Yuan CM, i in. (2017) Lymphoma Remissions Caused by Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T Cells Are Associated With High Serum Interleukin-15 Levels. *J. Clin. Oncol.* 35(16):1803–1813
- Kochenderfer 2017b** Kochenderfer JN, Somerville RPT, Lu T, Yang JC, Sherry RM, Feldman SA, McIntyre L, Bot A, Rossi J, Lam N, Rosenberg SA. (2017) Long-Duration Complete Remissions of Diffuse Large B Cell Lymphoma after Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy. *Mol. Ther.* 25(10):2245–2253.
- Locke 2017a** Locke FL, Neelapu SS, Bartlett NL, Siddiqi T, Chavez JC, Hosing CM, Ghobadi A, Budde LE, Bot A, Rossi JM, Jiang Y, Xue AX, Elias M, Aycock J, Wieszorek J, i in. (2017) Phase 1 Results of ZUMA-1: A Multicenter Study of KTE-C19 Anti-CD19 CAR T Cell Therapy in Refractory Aggressive Lymphoma. *Mol. Ther.* 25(1):285–295.
- Locke 2019** Jacobson 2020, abstract 1187. Long-Term Survival and Gradual Recovery of B Cells in Patients with Refractory Large B Cell Lymphoma Treated with Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel). 62nd ASH Annual Meeting, December 5-6, 2020. <https://ash.confex.com/ash/2020/webprogram/Paper134362.html>
- Neelapu 2017a** Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, Braunschweig I, Oluwole OO, Siddiqi T, Lin Y, Timmerman JM, Stiff PJ, Friedberg JW, Flinn IW, Goy A, i in. (2017) Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 377(26):2531–2544.
- Neelapu 2020a** Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Reagan P, Miklos D, Jacobson CA, Braunschweig I, Oluwole O, Siddiqi T, Lin Y, Crump M, Kuruvilla J, Den Neste E vsn, Farooq U. (2020) A Comparison of Two-Year Outcomes in ZUMA-1 (Axicabtagene Ciloleucel) and SCHOLAR-1 in Patients with Refractory Large B Cell Lymphoma. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 26:S232
- Neelapu 2020b** Neelapu SS, Jacobson CA, Caron A, Oluwole O, Olalekan O. (2020) Outcomes of older patients in ZUMA-1, a pivotal study of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma. *Blood* 135(23):2106–2109.
- Oluwole 2020** Oluwole O, O, Jansen, J, P, Lin, V, W, et al., Comparing Efficacy, Safety, and Pre-Infusion Period of Axicabtagene Ciloleucel vs Tisagenlecleucel in Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma, 2020.
- Pettengell 2012** 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.
- Pettengell 2016** Pettengell R, Sebban C, Zinzani PL, Derigs HG, Kravchenko S, Singer JW, Theocharous P, Wang L, Pavlyuk M, Makhloufi KM, Coiffier B. (2016) Monotherapy with pixantrone in histologically confirmed relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma: post-hoc analyses from a phase III trial. *Br. J. Haematol.* 174(5):692–699.
- Riedell 2020** Riedell, P. A., Walling, C., Nastoupil, L. J., Pennisi, M., Maziarz, R. T., McGuirk, J. P., Oluwole, O. O., Bachanova, V., Hwang, W. T., Schuster, S. J., Perales, M., Bishop, M. R. and Porter, D. L. A Multicenter Retrospective Analysis of Outcomes and Toxicities with Commercial Axicabtagene Ciloleucel and Tisagenlecleucel for Relapsed/Refractory Aggressive B-Cell Lymphomas. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2020. 26(3):S41-S42.
- Schuster 2019b** Schuster S, Bishop MR, Tam C, Borchman P, Jaeger U, Waller EK. (2019) Updated Analysis of the JULIET Trial: A global, pivotal, phase 2 study of tisagenlecleucel in adult patients with relapsed or refractory diffused large b-cell lymphoma. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 25:11–12.
- Schuster 2019a** Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, Jäger U, Jaglowski S, Andreadis C, Westin JR, Fleury I, Bachanova V, Foley SR, Ho PJ, Mielke S, i in. (2019) Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine* 380(1):45–56.
- Schuster 2019c** Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Borchmann P, Jaeger U, Waller EK, Holte H, McGuirk J, Jaglowski S, Tobinai K, Andreadis C, Fleury I, Mie ke S, Teshima T, Westin JR, i in. (2019) Long-Term Follow-up of Tisagenlecleucel in Adult Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Updated Analysis of Juliet Study. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 25(3, Supplement):S20–S21.
- Schuster 2017** Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, Nasta SD, Mato AR, Anak O, Brogdon JL, Pruteanu-Malinici I, Bhoj V, Landsburg D, Wasik M, Levine BL, Lacey SF, Melenhorst JJ, Porter DL, June CH Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas *N Engl J Med.* 2017; 377(26): 2545 – 2554 (A2101J)
- Schuster 2018a** chuster SJ, Bishop MR, Tam C, Borchmann P, Jaeger U, Waller EK, Holte H, McGuirk JP, Jaglowski S, Tobinai K, Andreadis C, Fleury I, Mie ke S, Teshima T, Westin JR, i in. (2018) Sustained Disease Control for Adult Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: An Updated Analysis of Juliet, a Global Pivotal Phase 2 Trial of Tisagenlecleucel. *Blood* 132(Suppl 1):1684–1684.
- Bachanova 2019** Bachanova V, Westin J, Tam C, Borchmann P, Jaeger U, McGuirk J, Holte H, Waller E, Jaglowski S, Bishop M. (2019) Correlative analyses of cytokine release syndrome and neurological events in tisagenlecleucel-treated relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma patients. *Hematological Oncology*. 37:308–310

Rekomendacje kliniczne i finansowe

CADTH 2019	CADTH. Axicabtagene Ciloleucel for Large B-Cell Lymphoma: Recommendations https://www.cadth.ca/axicabtagene-ciloleucel-large-b-cell-lymphoma-recommendations
G-BA 2019	Nutzenbewertung. Dossierbewertung für Orphan Drugs, Gemeinsamer Bundesausschuss, Berlin 2019 von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/406/#nutzenbewertung
NICE 2019	NICE. Axicabtagene ciloleucel for treating diffuse large B-cell lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma after 2 or more systemic therapies; www.nice.org.uk/guidance/ta559
ESMO 2015	Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, et al., Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, <i>Annals of Oncology</i> 26, v116–v125, 2015
ESMO 2020	ESMO management and treatment adapted recommendations in the COVID-19 era: Diffuse large B-cell lymphoma, mantle cell lymphoma and aggressive T-cell lymphomas, <i>ESMO Recommendations</i> 2020.
HAS 2018	COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis 5 décembre 2018. YESCARTA 0,4 - 2 x 108 cellules, dispersion pour perfusion.
NCCN 2020	NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology (NCCN Guidelines®), B-Cell Lymphomas version 4.2020-August 13, 2020. National Comprehensive Cancer Network®
NCCN 2021	NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology (NCCN Guidelines®), B-Cell Lymphomas version 1.2021-January 20, 2021. National Comprehensive Cancer Network®
NCPE 2020	The National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) - Axicabtagene Ciloleucel (Yescarta®) http://www.ncpe.ie/drugs/axicabtagene-ciloleucel-yescarta/#:~:text=Axicabtagene Ciloleucel (Yescarta®) Axi-cel is indicated for the,after two or more lines of systemic therapy.
PTOK 2020	Warzocha K, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Chłoniaki rozlane z dużych komórek B, <i>PTOK</i> 2020 Ewa Lech-Marańda, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Chłoniaki grudkowy, <i>PTOK</i> 2020
SMC 2019	SMC 2189; Axicabtagene ciloleucel 0.4 – 2 x 108 cells dispersion for infusion dispersion for infusion (Yescarta®)
Zorginstituut Nederland 2018	https://www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/publicaties/adviezen/2019/03/07/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-axicabtagene-ciloleucel-yescarta

Pozostałe publikacje

ChPL Kymriah	Charakterystyka Produktu Leczniczego Kymriah https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu 28.01.2021]
ChPL Yescarta	Charakterystyka Produktu Leczniczego Yescarta https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu 28.01.2021]
ChPL Pixuvri	Charakterystyka Produktu Leczniczego Pixuvri https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu 28.01.2021]

15. Załączniki

- Załącznik 1. [redacted] Aksykabtagen cyloleucel (Yescarta®) w terapii nawrotowych lub opornych na leczenie chłoniaków rozlanych z dużych komórek B – analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.0. HTA Consulting, Kraków - październik 2020
- Załącznik 2. [redacted] Aksykabtagen cyloleucel (Yescarta®) w terapii nawrotowych lub opornych na leczenie chłoniaków rozlanych z dużych komórek B – analiza kliniczna. Wersja 2.0. HTA Consulting, Kraków - październik 2020
- Załącznik 3. [redacted] Aksykabtagen cyloleucel (Yescarta®) w terapii nawrotowych lub opornych na leczenie chłoniaków rozlanych z dużych komórek B – analiza ekonomiczna. Wersja 2.0. HTA Consulting, Kraków - październik 2020
- Załącznik 4. [redacted] Aksykabtagen cyloleucel (Yescarta®) w terapii nawrotowych lub opornych na leczenie chłoniaków rozlanych z dużych komórek B – analiza wpływu na budżet. Wersja 2.0. HTA Consulting, Kraków - październik 2020
- Załącznik 5. [redacted] Aksykabtagen cyloleucel (Yescarta®) w terapii nawrotowych lub opornych na leczenie chłoniaków rozlanych z dużych komórek B – analiza racjonalizacyjna. Wersja 2.0. HTA Consulting, Kraków - październik 2020
- Załącznik 6. [redacted] Porównanie aksykabtagenu cyloleucel (Yescarta®) z piksantronem (Pixuvri) w terapii nawrotowych lub opornych na leczenie chłoniaków rozlanych z dużych komórek B – analiza dodatkowo. Wersja 1.0. HTA Consulting, Kraków - październik 2020
- Załącznik 7. Pismo przewodnie z dnia 10 lutego 2021 w sprawie uzupełnienia wymagań minimalnych;