

Rekomendacja nr 27/2021

z dnia 12 marca 2021 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Yescarta (axicabtagene ciloleucel) w ramach programu lekowego: „Leczenie aksykabtagenem cyloleucel chorych na chłoniaki z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)”

Prezes Agencji **nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego Yescarta (axicabtagene ciloleucel) w ramach programu lekowego: „Leczenie aksykabtagenem cyloleucel chorych na chłoniaki z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)” na dotychczas proponowanych warunkach.

Uzasadnienie rekomendacji

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

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

Pod uwagę wzięto fakt, że lek jest oceniany we wskazaniu chłoniak z dużych komórek B (DLBCL), który obejmuje: chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) pierwotnego chłoniaka śródpiersia z dużych komórek B (PMBCL), chłoniaka z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (HGBCL) oraz stransformowanego w DLBCL chłoniaka grudkowego (TFL). Populację docelową stanowią chorzy z ww. podtypami chłoniaka po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego.

Odnosząc się do przedmiotowej terapii należy wyszczególnić, że w ocenie klinicznej wykazano efekt w postaci prawdopodobieństwa 3-letniego przeżycia, które wyniosło 47% (badanie ZUMA-1). Uzyskano ponadto medianę OS na poziomie 25,8 miesiąca oraz odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) w zakresie 68-74% (badania: ZUMA-1, Kochenderfer 2017). Jednakże siłę wnioskowania o skuteczności terapii osłabia jakość przedstawionych dowodów naukowych. Powyższe wyniki pochodzą z badań jednoramiennych, bez grupy kontrolnej z losowym doborem, co uniemożliwia oszacowanie dokładnej wielkości efektu w postaci korzyści ze stosowania aksykabtagenu cyloleucel w porównaniu ze standardową terapią. Dopiero randomizowane badanie kontrolowane wyznacza standard dowodu naukowego w ocenie

efektywności klinicznej. Dodatkowo na poziom niepewności wpływa ograniczony okres obserwacji w badaniach oraz fakt, że dane z badania ZUMA-1 dotyczące najdłuższego okresu obserwacji (mediana 51,1 mies.) dostępne są jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego i tylko dla wybranych punktów końcowych.

Ponadto nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących produkt leczniczy Yescarta (aksykabtagen cyloleucel, AXI-CEL) ze wskazanymi komparatorami (leczenie standardowe, piksantron, tisagenlecleucel) we wnioskowanym wskazaniu. Nie odnaleziono również badań, które umożliwiłyby przeprowadzenie porównania pośredniego AXI-CEL z terapią standardową. Analizę kliniczną przeprowadzono zatem jedynie w oparciu o jakościowe zestawienie wyników badań dla AXI-CEL (ZUMA-1, Kochenderfer 2017) oraz komparatorów (badania SCHOLAR-1, PIX301, JULIET). Należy zaznaczyć, że wiarygodność takiego porównania jest ograniczona z uwagi na charakter samej metody i jest obciążona niepewnością wynikającą z heterogeniczności badań.

Zwrócono również uwagę na efekty zdrowotne dotyczące bezpieczeństwa. Zgodnie z wynikami badania ZUMA-1 zdarzenia niepożądane wystąpiły u wszystkich poddanych analizie pacjentów (108 osób), przy czym zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia nasilenia dotyczyły 98% chorych.

Zgodnie z analizą ekonomiczną przeprowadzoną przez wnioskodawcę stosowanie produktu leczniczego Yescarta w miejsce terapii standardowej [redacted]

W ocenie wzięto również pod uwagę wyniki analizy wpływu na budżet, które wykazały, że objęcie refundacją produktu leczniczego Yescarta w analizowanym wskazaniu wiązałyby się ze [redacted]

Należy jednak zwrócić uwagę na niepewności w zakresie przyjętej wielkości populacji docelowej oraz fakt, że dwuletni horyzont czasowy wydaje się za krótki do przedstawienia możliwych obciążeń budżetu związanych z refundacją wnioskowanej terapii.

Wśród 7 odnalezionych rekomendacji refundacyjnych, 3 rekomendacje są pozytywne warunkowe (ze względu na wątpliwości względem skuteczności i bezpieczeństwa produktu w dłuższym okresie obserwacji), 3 są pozytywne (pochodzą z krajów o PKB wyższym niż Polska), a jedna z nich jest rekomendacją warunkowo negatywną (decyzja wskazuje głównie na konieczność obniżenia kosztów terapii).

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

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

Przedmiot wniosku

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

- Yescarta, Axicabtagene ciloleucel, dyspersja do infuzji, 0,4 – 2 x 10⁸ komórek, 68, ml, kod EAN: 05909991438487, proponowana cena zbytu netto [REDACTED]

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

Problem zdrowotny

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 wywodzą się z dojrzałych obwodowych limfocytów B, pochodzących z ośrodków rozmnażania.

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).

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. Więcej niż 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).

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 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 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 u 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.

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 przeszczepieniu komórek macierzystych zastosowanym w ramach drugiej linii w wyniku agresywnego i opornego na chemioterapię charakteru choroby.

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 nieziarnicznych 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 nieziarnicznych (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).

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparator dla wnioskowanej technologii wskazano:

- chemioterapię i immunochemioterapię standardowo stosowaną w terapii DLBCL, HGBCL, TFL i PMBCL (terapia standardowa, SoC);
- terapię piksantronem (PIX);
- terapię CAR-T – tisagenlecleucelem (TIS), (aktuanie nierefundowana).

Opis wnioskowanego świadczenia

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

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) terapia Yescarta jest wskazana w leczeniu:

- 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.

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Populację docelową we wniosku stanowią dorośli chorzy z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), chłoniakiem z komórek B o dużym stopniu złośliwości (HGBCL), DLBCL powstałym w wyniku transformacji chłoniaka grudkowego (TFL) albo pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B (PMBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących produkt Yescarta (akcykabtagen cyloleucel, AXI-CEL) ze wskazanymi komparatorami. Nie odnaleziono również badań dla AXI-CEL, które umożliwiłyby przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem (metaanaliza sieciowa, porównanie metodą Büchera przez wspólną grupę referencyjną).

Do analizy włączono badania:

- oceniające skuteczność i bezpieczeństwo akcykabtagenu cyloleucel (AXI-CEL):
 - badanie ZUMA-1 (NCT02348216), wieloośrodkowe, jednoramienne badanie 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);
 - badanie Kochenderfer 2017 (NCT00924326), jednoośrodkowe, jednoramienne badanie kliniczne II fazy (Kochenderfer 2017a, Kochenderfer 2017b);

- oceniające skuteczność i bezpieczeństwo chemioterapii standardowej (SoC):
 - badanie SCHOLAR-1, retrospektywne opracowanie bazujące na połączonych danych z dwóch 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);
- oceniające skuteczność i bezpieczeństwo piksantronu (PIX):
 - jednoramienne badanie kliniczne II fazy (Borchmann 2003);
 - badanie PIX301 (NCT00088530) randomizowane, wieloośrodkowe badanie 3 fazy, open-label (6 publikacji w tym Pettengell 2012 i 2016) dotyczące porównania PIX vs SoC;
- oceniające skuteczność i bezpieczeństwo tisagenlecleucelu (TIS):
 - badanie JULIET (NCT02445248), wieloośrodkowe, jednoramienne badanie kliniczne II fazy (11 publikacji w tym publikacja Schuster 2019a i abstrakty konferencyjne Schuster 2019b, Schuster 2019c, Schuster 2018, Bachanova 2019, Jaeger 2020);
 - badanie A2101J (NCT02030834), opis serii przypadków (3 publikacje w tym Schuster 2017).

Ponadto do analizy włączono:

- badania odnoszące się do skuteczności praktycznej:
 - 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;
- publikację Oluwole 2020 zawierającą wyniki 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).

W analizie przedstawiono jakościowe zestawienie wyników powyższych badań dla AXI-CEL i komparatorów: SoC, PIX i TIS.

Punktami końcowymi ocenianymi w badaniach były: całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie ogółem (ORR), przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. progression-free survival) i przeżycie całkowite (OS, ang. overall survival), a także jakość życia i bezpieczeństwo stosowania terapii.

Ocenę wiarygodności badań jednoramiennych dla AXI-CEL przeprowadzono z wykorzystaniem kryteriów skali NICE. Badanie ZUMA-1 oceniono na 7/8 pkt, natomiast Kochenderfer 2017 na 5/8 pkt.

Skuteczność

Jakościowe zestawienie głównych wyników z badań dla AXI-CEL, SoC, PIX i TIS

Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego:

- aksykabtagen cyloleucel (AXI-CEL)
 - 59% po roku,
 - 50,5% po 2 latach,
 - 47% po 3 latach (badanie ZUMA-1)

- standardowa terapia (SoC)
 - 28% po roku,
 - 20% po 2 latach (badanie SCHOLAR-1)
- piksantron (PIX)
 - bd.
- tisagenlecleucel (TIS)
 - 48,2% po 12 miesiącach,
 - 40,4% po 2 latach,
 - 36,2% po 3 latach (badanie JULIET)

Mediana przeżycia całkowitego (OS):

- aksykabtagen cyloleucel (AXI-CEL)
 - 25,8 miesiąca (badanie ZUMA-1)
 - 17,4 miesiąca (populacja ITT, badanie ZUMA-1)
- standardowa chemioterapia (SoC)
 - 6 miesięcy (badanie SCHOLAR-1)
- piksantron (PIX)
 - 10,2 miesiąca (badanie PIX-301)
- tisagenlecleucel (TIS)
 - 11,1 miesiąca (badanie JULIET)
 - 8,3 miesiąca (populacja ITT, badanie JULIET)
 - 22,2 miesiąca (badanie A2101J)

Odpowiedź na leczenie (ORR):

- aksykabtagen cyloleucel (AXI-CEL)
 - 74% (badanie ZUMA-1)
 - 68% (badanie Kochenderfer 2017)
- standardowa chemioterapia (SoC)
 - 26% (badanie SCHOLAR-1)
- piksantron (PIX)
 - 40% (badanie PIX-301)
 - 27% (badanie Borchmann 2013)
- tisagenlecleucel (TIS)
 - 52% (badanie JULIET)
 - 50% (badanie A2101J)

Dodatkowa analiza MAIC (porównanie AXI-CEL i TIS)

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 leukaferazie 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.

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.

Skuteczność praktyczna

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

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

Bezpieczeństwo

Yescarta (aktykabetagen cyloleucel) – badanie ZUMA-1

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u wszystkich poddanych analizie pacjentów (108 osób), przy czym 98% to zdarzenia 3. i 4. stopnia. W badaniu zaraportowano 50% zgonów.

Jakościowe zestawienie najczęstszych AE z badań dla AXI-CEL, SoC, PIX i TIS

Najczęściej raportowane działania niepożądane (AE) w badaniach:

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

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa leku Yescarta opiera się na badaniu fazy I/II ZUMA-1, w którym 108 pacjentów z nawrotowym/opornym chłoniakiem nieziarniczym (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%).

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

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

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem wiarygodności przedstawionej analizy jest brak badań z randomizacją bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z wybranymi komparatorami (leczenie standardowe, pitoksantron, TIS) we wnioskowanej populacji.

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

- brak badań porównawczych umożliwiających przeprowadzenie klasycznej analizy pośredniej (metodą Bucher'a) przez wspólną grupę referencyjną dla wnioskowanej populacji;
- głównymi źródłami na temat skuteczności omawianych technologii lekowych były jednoramienne próby kliniczne (w tym dla ocenianego produktu leczniczego Yescarta);
- jakościowe zestawienie wyników z badań dla AXI-CEL oraz komparatorów niesie za sobą ograniczenia wynikające z heterogeniczności uwzględnionych prób;
- dane z badania ZUMA-1 (główne badanie AXI-CEL) dotyczące najdłuższego okresu obserwacji (mediana 51 mies.) dostępne są jedynie w postaci abstraktu (Jacobson 2020) i tylko dla wybranych punktów końcowych;
- wyniki prezentowane są przede wszystkim dla populacji pacjentów którzy otrzymali terapię AXI-CEL a nie dla populacji chorych, którzy zostali zakwalifikowani do badania (populacja ITT);

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

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

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

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA) w dożywotnym horyzoncie czasowym (44 lata) z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Przyjęto, że ze względu na sposób finansowania porównywanych technologii wyniki z perspektywy wspólnej będą tożsame z wynikami z perspektywy płatnika publicznego.

W analizie uwzględniono bezpośrednie 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.

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



Ograniczenia

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

- parametry kliniczne uwzględnione w analizie ekonomicznej zostały oparte na wynikach przedstawionych w ramach analizy skuteczności, zatem ograniczenia powyższego porównania mają zastosowania również dla modelu CUA;

- założenie stałej remisji u chorych po infuzji AXI-CEL w świetle braku długoterminowych badań, które mogłyby to założenie potwierdzić (najdłuższy okres obserwacji wynosi 51,1 miesiąca – badanie ZUMA-1);
- schematy chemioterapii, których skuteczność uwzględniono w ramieniu komparatora nie są tożsame ze schematami dla których szacowano koszty.

Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

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

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

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

Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Yescarta (aktykabanten cykloleucel), przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu komparatora wynosi:

[REDAKCYJNE]

[REDAKCYJNE]

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

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

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

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

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

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

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

Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, zgodnie z CUA.

Wnioskodawca oszacował populację pacjentów, którzy będą stosować wnioskowaną technologię

[REDAKCYJNE]

Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Yescarta (aktykabtagen cyloleucel) we wnioskowanym wskazaniu wiązać się będzie [REDAKTOWANE]

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- dane kosztowe zaczerpnięto z analizy ekonomicznej, wobec tego ograniczenia analizy CUA są także ograniczeniami analizy wpływu na budżet;
- przyjęty przez wnioskodawcę dwuletni horyzont czasowy wydaje się za krótki do przedstawienia możliwych obciążeń budżetu związanych z refundacją wnioskowanej terapii;

Obliczenia własne Agencji

W ramach oszacowań własnych przyjęto alternatywne wielkości populacji docelowej w scenariuszu maksymalnym [REDAKTOWANE]

Dla wariantów maksymalnych, w których testowano wielkość populacji pacjentów kwalifikowanych do programu lekowego w II roku analizy [REDAKTOWANE]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[REDAKTOWANE]

Uwagi do programu lekowego

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi

kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

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



Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

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

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2020);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2020);
- European Society for Medical Oncology (ESMO 2015/2016/2020).

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. U pacjentów z transformacją chłoniaka grudkowego w chłoniaka rozlanego z dużych komórek B PTOK 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.

W zaleceniach ESMO z 2020 r. adaptowanych w związku z pandemią wirusa SARS-COV-2, w opornym na leczenie chłoniaku DLBCL eksperci rekomendują terapię CAR-T u pacjentów z wysokim priorytetem,

tzn. gdy stan pacjenta jest bezpośrednio zagrażający życiu, niestabilny klinicznie lub gdy oczekiwana korzyść z zastosowania interwencji kwalifikuje ją jako priorytet.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono łącznie 7 rekomendacji refundacyjnych. Trzy z nich rekomendowały finansowanie produktu Yescarta (GBA 2020, SMC 2019, HAS 2018), wskazywano jednak na konieczność oceny skuteczności i bezpieczeństwa produktu w dłuższym okresie obserwacji.

Wśród trzech warunkowo pozytywnych rekomendacji (CADTH 2019, NICE 2019, Zorginstituut 2019) w uzasadnieniach wskazano 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) podniesiono 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 zaleciła finansowania produktu leczniczego Yescarta ze środków publicznych, chyba że podmiot odpowiedzialny poprawi efektywność kosztową terapii w stosunku do obecnie stosowanego leczenia poprzez obniżenie ceny.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Yescarta jest finansowany w [] krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), w tym [] o zbliżonym PKB do Polski.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 23.12.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.1107.2020.11.AP), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Yescarta (axicabtagene ciloleucel) w ramach programu lekowego: „Leczenie aksykabtagenem cyloleucel chorych na chłoniaki z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2020 poz. 357 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 27/2021 z dnia 8 marca 2021 roku w sprawie oceny leku Yescarta (axicabtagene ciloleucel) w ramach programu lekowego: „Leczenie aksykabtagenem cyloleucel chorych na chłoniaki z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 27/2021 z dnia 8 marca 2021 roku w sprawie oceny leku Yescarta (axicabtagene ciloleucel) w ramach programu lekowego: „Leczenie aksykabtagenem cyloleucel chorych na chłoniaki z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)”
2. Raport nr OT.4331.53.2020 Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Yescarta (axicabtagene ciloleucel) w ramach programu lekowego: „Leczenie aksykabtagenem cyloleucel chorych na chłoniaki z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)”