



Tisagenlecleucel (Kymriah®) w terapii nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka grudkowego

Odpowiedź na pismo
nr OT.423.1.30.2023.2.PZ

Warszawa, 2023

Autorzy



Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Spis treści

| | |
|---------------------------|-----------|
| Spis treści | 3 |
| Uwaga 1. | 4 |
| Uwaga 2. | 6 |
| Uwaga 3. | 8 |
| Uwaga 4. | 9 |
| Uwaga 5. | 25 |
| Uwaga 6. | 26 |
| Uwaga 7. | 27 |
| Uwaga 8. | 29 |
| Uwaga 9. | 30 |
| Uwaga 10. | 31 |
| Uwaga 11. | 32 |
| Uwaga 12. | 33 |
| Uwaga 13. | 34 |
| Uwaga 14. | 36 |
| Uwaga 15. | 37 |
| Uwaga 16. | 38 |
| Bibliografia | 39 |

Uwaga 1.

- „Przedłożone analizy nie odpowiadają w pełni aktualnym zapisom zaakceptowanego programu lekowego (data ukończenia analiz: luty 2023 r., natomiast data ostatniej aktualizacji projektu programu lekowego: czerwiec 2023 r.).

Zgodnie z zaktualizowanym programem lekowym „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”, lek Kymriah będzie dostępny dla pacjentów dorosłych z potwierdzonym histologicznie chłoniakiem grudkowym [REDACTED]

[REDACTED] Natomiast zgodnie z treścią przedłożonych analiz populacja docelowa została zdefiniowana jako pacjenci z nawrotowym/opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego [REDACTED]

[REDACTED] W definicji populacji docelowej nie uwzględniono dodatkowych kryteriów wymienionych w PL, [REDACTED]

[REDACTED] Uwzględniając powyższe, populacja zdefiniowana w ramach PICO jest zawężona względem wnioskowanej i uwzględnionej w badaniach włączonych do AKL. ”

Odpowiedź:

Złożone analizy zostały zaktualizowane o zapisy zaakceptowanego programu lekowego. Poniżej przedstawiono fragmenty różniące wersję programu lekowego, obowiązującą po konsultacjach z Ministrem Zdrowia względem programu lekowego złożonego we wniosku o objęcie refundacją wraz z analizami farmakoekonomicznymi.

W ramach kryteriów kwalifikacji pacjentów do omawianego programu lekowego doprecyzowano zapisy następującej treści:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zapisy zaakceptowanego programu lekowego mają charakter porządkujący treść w stosunku do wersji programu lekowego, która została złożona we wniosku o objęcie refundacją wraz z analizami. **Zmiany te nie mają wpływu na część merytoryczną analiz i pozostają one zgodne z ich założeniami oraz definicją populacji docelowej.**

Zgodnie z przedstawioną w analizach definicją populacji docelowej, [REDACTED]

[REDACTED] Informacja ta została sprecyzowana na etapie PICO. We wszystkich złożonych analizach schemat PICO definiuje populację docelową jako dorosłych pacjentów z nawracającym/opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (ang. *relapsed/refractory follicular lymphoma*, R/R FL), którzy otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego [REDACTED]

[REDACTED] Szczegółowe informacje dotyczące charakterystyki wybranej populacji docelowej, w tym POD24, zostały opisane w Analizie problemu decyzyjnego (rozdział 2.2 „Wybór populacji docelowej”).

We wszystkich złożonych analizach definicję populacji docelowej (schemat PICO) doprecyzowano o kryteria wymienione w programie lekowym, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Uwaga 2.

- „Wnioskodawca jako komparatory dla produktu Kymriah w analizowanym wskazaniu obrat terapię standardową (SoC) scharakteryzowaną w APD jako obejmującą schematy chemioterapii wymienione [REDACTED]: jako stosowane w III linii leczenia nawrotowego/opornego chłoniaka grudkowego [REDACTED]. Jednocześnie w AKL oraz AE nie wskazano konkretnie dla jakich rodzajów chemioterapii/substancji przedstawiona jest skuteczność komparatora, stąd należy uzupełnić analizy w tym zakresie.”
- „Analiza podstawowa AE nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przyjął założenia, które nie zostały w sposób wystarczający uzasadnione:

- w analizie podano informacje, że wyniki OS z podgrupy DR badania ReCORD-FL zostały zważone w taki sposób, aby odpowiadały wynikom podgrupy DR z badania ELARA. Nie ograniczono się wyłącznie do schematów chemioterapii ze względu na wielkość próby (60,2% pacjentów otrzymało chemioterapię). Brak jest jednak informacji dla jakich konkretnie terapii zostały uwzględnione dane dot. skuteczności komparatora.”

Odpowiedź:

Należy podkreślić, że dla pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego [REDACTED] [REDACTED] dostępna obecnie terapia ma charakter paliatywny i nie stanowi opcji stwarzającej szansę na wyleczenie. Wymienione powyżej schematy chemioterapii ([REDACTED]), o ile wcześniej nie były stosowane w ramach I i II linii leczenia, stanowią obecnie jedyne dostępne leczenie docelowej grupy chorych. Eksperti kliniczni nie wskazują na inne schematy terapii, które zgodnie z aktualną praktyką kliniczną mogłyby być stosowane w III linii leczenia FL. Zgodnie z opinią [REDACTED], jeśli pacjenci ramach III i kolejnej linii leczenia nie są kwalifikowani do leczenia w postaci chemioterapii, kierowani są do udziału w badaniach klinicznych. [REDACTED]

Odsetki schematów chemioterapii wskazane przez ekspertów należy interpretować w ten sposób, że tylko taka część pacjentów kwalifikuje się do leczenia schematami chemioterapii (schematy ██████████), natomiast dla pozostałej części chorych brak jest innych opcji leczenia. Możliwe jest ewentualne skierowanie pacjenta do udziału w badaniach klinicznych. Stąd też w analizach (CUA, BIA) odsetki procentowe wskazane przez ekspertów zostały przeliczone proporcjonalnie tak, aby dopełniały udziały leczenia do 100%.

W obliczu wykorzystania dostępnych opcji leczenia (schematów chemioterapii, które wcześniej nie zostały zastosowane), brak jest innych refundowanych substancji, które mogłyby stanowić komparator w trzeciej i kolejnych liniach leczenia. Wytyczne polskie (PTOK 2020) wymieniają nowoczesne opcje leczenia: kopanlizyb, duwelisyb, jednak nie są to terapie refundowane w Polsce.

Analiza kliniczna została uzupełniona o dane dotyczące konkretnych rodzajów chemioterapii stosowanych w ramach komparatora. Informacje te pochodzą z rejestru ReCORD-FL, w ramach którego zebrano dane dotyczące pacjentów z R/R FL leczonych różnymi schematami chemioterapii w latach 1998-2020 (Salles 2022a). Wśród schematów odnotowanych w rejestrze znalazły się: schemat BR (bendamustyna + rytuksymab), R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon), R-DHAP (rytuksymab, deksametazon, cytarabina, cisplatyna), DHAP (deksametazon, cytarabina, cisplatyna), R-CVP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon), R-EPOCH (rytuksymab, etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna), EPOCH (etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna), RICE (rytuksymab, ifosfamid, karboplatyna, etopozyd). ██████████
██████████

Uwaga 3.

- „Zgodnie z APD Wnioskodawcy wytyczne kliniczne we wnioskowanym wskazaniu zalecają również m.in. auto-SCT (autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych), radioimmunoterapię, oraz zastosowanie allo-SCT (allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych (ESMO 2020). Z uwagi na powyższe należy uwzględnić w analizach jako komparator obok schematów chemioterapii, również pozostałe opcje oraz przedstawić odpowiednie analizy porównawcze w tym zakresie.

Biorąc pod uwagę powyższe niespełnione są również zapisy:

§ 4 ust. 1-3 Rozporządzenia,

§ 5 ust. 1-12 Rozporządzenia,

§ 6 ust. 1-6 Rozporządzenia.

Proszę o dostosowanie wszystkich analiz farmakoeconomicznych tak, aby odpowiadały aktualnym zapisom projektu programu lekowego i zachowały spójność w zakresie uwzględnionych dowodów skuteczności oraz bezpieczeństwa, populacji i komparatorów. Proszę również o aktualizację wyszukiwania przeprowadzonego w analizie klinicznej.”

Odpowiedź:

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi *European Society for Medical Oncology* z 2020 roku (ESMO 2020), zarówno autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych, jak i radioimmunoterapia **mogą być zastosowane w wybranych przypadkach**. W nawrotowym chłoniaku grudkowym, radioimmunoterapia może stanowić skuteczne podejście terapeutyczne u pacjentów w podeszłym wieku, u których choroby współistniejące stanowią przeciwwskazanie do chemioterapii (IV, B). U wybranych młodszych pacjentów z późniejszymi nawrotami z profilem wysokiego ryzyka lub nawrotem po auto-SCT, zastosowanie allo-SCT może zostać rozważone zwłaszcza u pacjentów z wczesnym nawrotem i chorobą oporną na leczenie, podczas gdy allo-SCT zastosowane w pierwszym nawrocie choroby może wpływać na pogorszenie przeżycia całkowitego pacjentów (IV, B). [REDACTED]

[REDACTED] W modelu ekonomicznym uwzględniono przeprowadzenia przeszczepów allo- i auto-SCT jako kolejną linię leczenia, do której (zgodnie z wynikami badania ELARA oraz oceną z raportu Batlevi 2020) kwalifikowało się tylko ok. 5% populacji (por. Uwaga 11). W związku z powyższym ani radioimmunoterapia, ani przeszczep komórek krwiotwórczych nie stanowi komparatora we wnioskowanym wskazaniu.

Uwaga 4.

- „Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet do oszacowania kosztów wykorzystano nieaktualne na dzień złożenia wniosku dane NFZ, m.in. Zarządzenie Prezesa NFZ nr 1/2022/DOZ, Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do października 2022 r. oraz raport refundacyjny za okres styczeń-październik 2022 r. Ponadto w analizach nie uwzględniono danych z Krajowego Rejestru Nowotworów z 2020 r. Proszę o wykorzystanie w analizach najbardziej aktualnych danych.

Dodatkowo proszę o uwzględnienie wytycznych klinicznych NCCN 2023 oraz publikacji Potnis 2023 opublikowanych po dacie złożenia wniosku.”

- „Proszę o zaimplementowanie ww. uwag do dedykowanych modeli tak, aby zaktualizowane wersje analiz były zgodne z założeniami i wynikami przedstawianymi w modelach farmakoekonomicznych.

Proszę również o aktualizację analiz względem aktualnego Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującego w momencie składania uzupełnień oraz aktualnych komunikatów DGL.”

Odpowiedź:

Obliczenia przeprowadzone na potrzeby zarówno analizy ekonomicznej, jak i analizy wpływu na budżet, zostały zaktualizowane o wskazane powyżej aktualne dane. Do pisma dołączono odpowiednie pliki xls zawierające zaktualizowane wyliczenia. Analizy zaktualizowano o dane z nowego obwieszczenia MZ (aktualnego na dzień 1 lipca 2023 r.), dane z komunikatu DGL o średnim koszcie rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do maja 2023 r., dane z raportu refundacyjnego za okres styczeń - maj 2023 r. oraz o aktualne zarządzenia NFZ (Zarządzenie 100/2023/DSOZ, Zarządzenie 109/2023/DGL, Zarządzenie 117/2023/DGL, Zarządzenie 103/2023/DSOZ, Zarządzenie 45/2023/DSOZ).

Wyniki dla poszczególnych scenariuszy analizy wpływu na budżet przedstawiono w tabelach poniżej (■■■■ - ■■■■). ■■■■

The table content is completely redacted with black bars.The table content is completely redacted with black bars.

[REDACTED]

W analizach nie uwzględniono danych z Krajowego Rejestru Nowotworów z 2020 r. ze względu na fakt, że są to dane zaburzone przez epidemię - stan epidemii COVID-19 ogłoszono w Polsce w marcu 2020 roku. Prognoza przygotowana w oparciu o trend liniowy wyznaczony na podstawie danych KRN z lat 2019 - 2020 wskazuje, że w horyzoncie analizy liczba zachorowań na chłoniaka grudkowego w Polsce zmniejszyłaby się z 558 do 554 w I roku analizy oraz z 574 do 570 w II roku analizy. Zmiana ta nie ma wpływu na wydatki płatnika publicznego.

Analiza problemu decyzyjnego została uzupełniona o najnowsze wytyczne kliniczne *National Comprehensive Cancer Network* z 2023 roku (NCCN 2023).

Do przeglądu analiz ekonomicznych nie zakwalifikowano publikacji Potnis 2023 z uwagi na fakt, że nie spełniała ona przyjętych kryteriów włączenia (leczenie tisagenlecleucelem). Dotyczyła ona terapii CAR-T, ale z zastosowaniem innej opcji - axicabtagene ciloleucelu, w związku z powyższym nie spełniała kryteriów dot. rodzaju interwencji (Potnis 2023).

[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] | [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] | [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] | [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] |

| | Kymriah® | | Tisagenlecleucel | | Kymriah® | |
|----------------------|----------|--------------|------------------|--------------|----------|--------------|
| | Wzrost | Ciężar ciała | Wzrost | Ciężar ciała | Wzrost | Ciężar ciała |
| ████████████████████ | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| ████████████████████ | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| ████████████████████ | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| ████████████████████ | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| ████████████████████ | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| ████████████████████ | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| ████████████████████ | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| ████████████████████ | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| ████████████████████ | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| ████████████████████ | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| ████████████████████ | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| ████████████████████ | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| ████████████████████ | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| ████████████████████ | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| ████████████████████ | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| ████████████████████ | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| ████████████████████ | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| ████████████████████ | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| ████████████████████ | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| ████████████████████ | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| ████████████████████ | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| ████████████████████ | █ | █ | █ | █ | █ | █ |

| | Kymriah® | | Tisagenlecleucel | | Kymriah® | |
|----------------------|----------|--------------|------------------|--------------|----------|--------------|
| | Wzrost | Ciężar ciała | Wzrost | Ciężar ciała | Wzrost | Ciężar ciała |
| ████████████████████ | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| ████████████████████ | █ | █ | █ | █ | █ | █ |

| | Wiek | | Płeć | | Złoty standard | |
|------------|------------|------------|------------|------------|----------------|------------|
| | Wiek | Wiek | Wiek | Wiek | Wiek | Wiek |
| [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] | [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] | [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] | [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] | [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] | [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] |
| [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] |
| [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] | [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 header text]

| [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] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text]

| [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 text]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text]

| [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] | [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] | [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] | [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 header text]

| [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] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

Uwaga 5.

- „AKL nie zawiera prawidłowego, pełnego wskazania opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria selekcji określone dla przeglądu badań pierwotnych w zakresie populacji i interwencji (§ 4. ust.1 pkt 5 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Nie przedstawiono oceny jakości badań wtórnych: Salles 2022, Hao 2021, w ramach których przedstawiono porównanie MAIC: tisagenlecleucelu (dane z badania ELARA) z SoC (odpowiednio dane na podstawie badań ReCORD-FL i Flatiron). Ponadto nie przedstawiono ich charakterystyki, w szczególności brak jest danych dot. okresów obserwacji, z których wykorzystano dane w ramach porównań, kryteriów włączenia/wykluczenia pacjentów do badania, opisu rodzaju stosowanych substancji wraz z odsetkami w ramieniu terapii standardowej po dopasowaniu populacji, nie omówiono również w sposób wystarczający procesu ważenia dostosowującego różnice w zmiennych wyjściowych pacjentów z badań.

Należy scharakteryzować w sposób tabelaryczny wszystkie badania włączone do analizy.”

Odpowiedź:

Ocena jakości badań wtórnych nie została przeprowadzona ze względu na fakt, że opracowania te nie spełniają kryteriów Cook’a. Wspomniane opracowania to analizy, w ramach których przeprowadzono porównanie pośrednie terapii tisagenlecleucelem z chemioterapią. W wymienionych opracowaniach autorzy z góry zakładają jakie schematy terapii zostaną ze sobą porównane - nie wskazano zastosowanej strategii wyszukiwania ani kryteriów kwalifikacji badań klinicznych włączanych do opracowania.

Analiza kliniczna została uzupełniona o charakterystykę wymienionych badań. Wszystkie badania włączone do analizy zostały skrótowo scharakteryzowane w postaci tabelarycznej (rozdział 4.2 „Wyniki przeglądu badań pierwotnych”).

Uwaga 6.

- „Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W AKL nie przeprowadzono porównania bezpieczeństwa terapii wnioskowanej i komparatora. Należy podkreślić, iż w ramach AE przedstawiono zestawienie danych w tym zakresie. Częstość zdarzeń niepożądanych w ramieniu tisagenlecleucelu pochodziła z badania ELARA, natomiast dla chemioterapii z przeglądu literatury przeprowadzonego przez autorów modelu farmakoekonomicznego (Zinzani 2020, van Oers 2006, Sehn 2016). Należy uzupełnić analizę kliniczną o przegląd systematyczny dla komparatora oraz porównanie wyników dot. bezpieczeństwa wnioskowanej terapii z komparatorem.”

Odpowiedź:

Analiza kliniczna została uzupełniona o przegląd systematyczny badań dla komparatora oraz porównanie wyników dotyczących bezpieczeństwa wnioskowanej terapii z komparatorem (rozdział 4.4.2 „Bezpieczeństwo terapii tisagenlecleucelem w porównaniu z terapią standardową (zestawienie wyników)”).

Uwaga 7.

- „Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W analizie ekonomicznej wnioskodawca wskazuje, że dane dotyczące skuteczności, które stanowiły podstawę do modelowania farmakoekonomicznego, zostały oparte na wynikach dla subpopulacji pacjentów z podwójną opornością (ang. *double refractory subgroup*) (data odcięcia: marzec 2022 r.). Wskazano również, że użyteczności stanów zdrowia przed i po progresji zostały oszacowane na podstawie wyników oceny jakości życia poszczególnych pacjentów w badaniu ELARA (data odcięcia: marzec 2022 r.) przeprowadzonej z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D-3L. Należy jednak zaznaczyć, że w analizie klinicznej nie przedstawiono wyników dotyczących skuteczności stosowania tisagenlecleucelu oraz komparatorów w subpopulacji pacjentów z podwójną opornością. Nie przedstawiono również szczegółowej charakterystyki tej populacji. Ponadto w AKL brak jest wyników dot. jakości życia pacjentów ocenionej przy pomocy kwestionariusza EQ-5D-3L. Zaprezentowane wyniki w analizie klinicznej dotyczą jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariuszy FACT-Lym i SF-36.”

- „AE nie zawiera prawidłowo przeprowadzonej analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach analizy uwzględniono dane dot. skuteczności dla populacji z podwójną opornością z badania ELARA dla wnioskowanej interwencji oraz badania ReCORD-FL dla komparatora, w którym populacja została zważona w taki sposób, aby odpowiadała wynikom z badania ELARA. Należy zaznaczyć, że dane te nie znajdują odzwierciedlenia w AKL Wnioskodawcy. Biorąc powyższe pod uwagę należy uzupełnić AKL w powyższym zakresie.”

- „Analiza podstawowa nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii (§ 5 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Wykorzystane w modelu ekonomicznym dane dotyczące skuteczności tj.: liczba pacjentów z podwójną opornością (ang. *double refractory subgroup*) nie pokrywają się z danymi przedstawionymi w ramach analizy klinicznej.”

Odpowiedź:

W analizie klinicznej nie przedstawiono wyników dotyczących skuteczności stosowania tisagenlecleucelu oraz komparatorów w subpopulacji pacjentów z podwójną opornością ze względu na fakt, że dane te nie zostały opublikowane. Analiza kliniczna została przygotowana w oparciu o ogólnodostępne publikacje pełnotekstowe.

Na potrzeby modelowania ekonomicznego autorzy modelu mieli dostęp do nieopublikowanych danych pojedynczych pacjentów z badania ELARA (z datą odcięcia: marzec 2022 r.), w tym danych dotyczących subpopulacji z podwójną opornością oraz danych o wynikach oceny jakości życia związanej ze zdrowiem przeprowadzonej z użyciem

generycznego kwestionariusza EQ-5D-3L. Z uwagi na objętość tych danych nie są one dostępne w zakresie danych opublikowanych, których przegląd jest z kolei przedmiotem analizy klinicznej. Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych w ocenie użyteczności preferowanym narzędziem do pomiaru jakości życia u dorosłych jest kwestionariusz EQ-5D (wersja EQ-5D-3L lub EQ-5D-5L), który ze względu na powszechność jego wykorzystania zapewnia największą porównywalność wyników analiz ekonomicznych (AOTMiT 2016). Wobec możliwości dostępu do takich danych w badaniu ELARA autorzy modelu zdecydowali się wykorzystać te dane nieopublikowane. Szczegółowe dane z badania ELARA zostały udostępnione przez Wnioskodawcę wyłącznie na potrzeby budowania modelu ekonomicznego, ale nie zostały umieszczone w domenie publicznej. Pozyskanie zatem szczegółowych danych z badania ELARA miało na celu odzwierciedlenia kosztów i efektów zdrowotnych tej subpopulacji w sposób jak najbardziej wiarygodny.

Uwaga 8.

- „Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie:

Ponadto w analizie klinicznej nie przedstawiono tabelarycznie wyników z badania ELARA dot. skuteczności terapii tisagenlecleucelem (rozdz. 4.3.1.2 - 4.3.1.4 oraz 6.4.3 AKL).”

Odpowiedź:

Analiza kliniczna została uzupełniona o wspomniane powyżej tabelaryczne zestawienie wyników.

Uwaga 9.

- „Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia), BIA nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach analizy ekonomicznej i wpływu na budżet przyjęto, iż część kosztów związanych z terapią Kymriah oparto o wycenę kosztów rozliczanych w ramach PL B.93 „Leczenie chorych na chłoniaki rozlane z dużych komórek B oraz inne chłoniaki B-komórkowe”. W związku z wycofaniem z refundacji programu lekowego B.93 proszę o uwzględnienie w obliczeniach aktualnych danych.”

Odpowiedź:

W dołączonych do pisma plikach xls ze zaktualizowanymi oszacowaniami dotyczącymi kosztów związanych z terapią Kymriah® (koszt hospitalizacji związanej z wykonaniem programu), przeprowadzonymi w ramach analizy ekonomicznej i wpływu na budżet, uwzględniono aktualne dane pochodzące z Zarządzenia 117/2023/DGL w oparciu o program lekowy B.12.FM „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”.

Uwaga 10.

- „AE nie zawiera prawidłowo przeprowadzonej analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W celu oszacowania użyteczności, w modelu wykorzystano wyniki z kwestionariusza EQ-5D-3L, które przekalkulowano z wykorzystaniem zestawu norm z Wielkiej Brytanii (Dolan 1997). Istnieje konieczność przeprowadzenia obliczeń na podstawie polskich norm.”

Odpowiedź:

Zgodnie z zapisem wytycznych oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016) warto przeprowadzić adaptację uzyskanych wartości użyteczności do preferencji społeczeństwa polskiego (polskiego zestawu użyteczności stanów zdrowia, ang. *value set*), ale tylko wtedy, gdy ma się dostęp do danych indywidualnych pacjentów i gdy pozwala na to funkcjonalność modelu. W przypadku niniejszej analizy ekonomicznej dostęp do takich danych posiadali wyłącznie autorzy modelu ekonomicznego, którzy wykorzystując wyniki oceny jakości życia związanej ze zdrowiem uzyskane na podstawie kwestionariusza EQ-5D-3L, obliczyli wartości użyteczności stanów zdrowia w oparciu o brytyjskie normy *value set*. W modelu ekonomicznym zaimplementowano następnie oszacowane wyniki użyteczności, natomiast nie wprowadzano danych indywidualnych pacjentów. Model nie ma zatem możliwości pozwalającej implementować jakiegokolwiek inne zestawy norm *value set*.

Uwaga 11.

- „AE nie zawiera prawidłowo przeprowadzonej analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Ponadto w modelu nie uwzględniono w ramach skuteczności długoterminowej wpływu zastosowania w kolejnych liniach przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych. Skuteczność długoterminową w obu ramionach oparto na tym samym źródle danych tj. podgrupie DR z badania ReCORD-FL. Należy podkreślić, że nie przedstawiono jego wyników w zakresie wpływu przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych stosowanego w kolejnych liniach na OS, PFS.”

Odpowiedź:

W modelu ekonomicznym w ramach wprowadzenia skuteczności długoterminowej zaimplementowano w obu ramionach skuteczność opartą na tym samym źródle danych tj. podgrupie DR z badania ReCORD-FL. Uznano, że takie założenie będzie założeniem konserwatywnym (jednakowa skuteczność obu ramion), nie różnicującym obu ramion w przypadku danych o mniejszej wiarygodności (z uwagi na długi horyzont analizy i tym samym mniejszą liczebność analizowanej populacji w badaniu). Zastosowanie w kolejnych liniach przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych miało swoje odzwierciedlenie w przebiegach krzywych OS i PFS. Niemniej jednak nie analizowano bezpośredniego wpływu zastosowania przeszczepu na wyniki analizy z uwagi na fakt, że przeszczep w kolejnych liniach leczenia (jak zaimplementowano w modelu ekonomicznym na podstawie badania ELARA i Batlevi 2020) był stosowany tylko u 4,1% odsetka pacjentów w ramieniu Kymriah® (allo-SCT) oraz u 5,69% i 3,34% odsetka pacjentów w ramieniu chemioterapii (allo-SCT i auto-SCT).

Uwaga 12.

- „Analiza podstawowa AE nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przyjął założenia, które nie zostały w sposób wystarczający uzasadnione:

- w modelu AE skuteczność komparatora zaimplementowano na podstawie wyników badania ReCORD-FL dla podgrupy z podwójną opornością, a nie badania Flatiron. Nie uzasadniono takiego wyboru źródła danych;”

Odpowiedź:

Rzeczywiście w opisie analizy ekonomicznej nie uzasadniono zastosowania wyłącznie badania ReCORD-FL jako jedyne źródła danych o skuteczności komparatora. Komparatorem [REDACTED] są najczęściej stosowane schematów chemioterapii w tej populacji docelowej w Polsce tj. [REDACTED]

[REDACTED]

Uwaga 13.

- „Analiza ekonomiczna nie zawiera kalkulacji urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt. 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt. 2 (§ 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Ze względu na brak RCT dowodzących przewagi technologii wnioskowanej nad komparatorami zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Wnioskodawca nie przedstawił oszacowania urzędowej ceny zbytu netto wnioskowanej technologii względem komparatora SoC (terapia standardowa rozumiana jako powszechnie stosowane schematy chemioterapii). Niezbędne jest przeprowadzenie oszacowań urzędowej ceny zbytu netto wynikającej z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, przy których koszt technologii wnioskowanej jest równy kosztowi najtańszej refundowanej technologii alternatywnej o najkorzystniejszym współczynniku CER wchodzącej w skład komparatora.”

Odpowiedź:

Na potrzeby niniejszej odpowiedzi na uwagę analityków Agencji przeprowadzono oszacowanie urzędowej ceny zbytu netto wynikającej z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, przy której koszt technologii wnioskowanej (Kymriah®) jest równy kosztowi najtańszej refundowanej technologii alternatywnej o najkorzystniejszym współczynniku CER wchodzącej w skład komparatora (przeprowadzono osobne porównania dla wszystkich trzech chemioterapii stanowiących komparator, tj. [REDACTED]). Wyniki przedstawiono w [REDACTED] i [REDACTED]. Oszacowanie przeprowadzono w oparciu o dane kosztowe zamieszczone w modelu ekonomicznym (uwzględniono koszty leczenia i koszty przed leczeniem w rocznym horyzoncie analizy) oraz [REDACTED]. Należy jednak mieć na uwadze, że ze względu na istnienie danych o skuteczności technologii wnioskowanej oraz danych o skuteczności chemioterapii w III linii leczenia FL, w której skład wchodzi schematy leczenia stosowane w polskiej praktyce klinicznej, a która zgodnie z wytycznymi klinicznymi traktowana jest jako chemioterapia paliatywna, porównanie kosztów technologii wnioskowanej i alternatywnej powinno być interpretowane z ostrożnością.

| [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] |

Uwaga 14.

- „BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit a Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Wnioskodawca przyjął, że populacja rejestracyjna jest tożsama z populacją docelową BIA (chłoniak grudkowy) oraz m.in. oszacowaną na podstawie danych NFZ populacją pacjentów aktualnie leczonych w PL B.65 „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10: C91.0)”. Należy podkreślić, że populacje te są zawężone kryteriami włączenia/wykluczenia programów lekowych, w związku z tym należy przedstawić dane dotyczące całej populacji określonej w ChPL.”

Odpowiedź:

Analiza wpływu na budżet została uzupełniona o oszacowania dotyczące liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (rozdział 2.1.1). Zaktualizowane oszacowania przygotowano dla wskazania ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) oraz chłoniaka grudkowego (FL). Przedstawione oszacowania wskazują na liczebność populacji docelowej, która nie została zawężona kryteriami włączenia/wykluczenia poszczególnych programów lekowych.

Uwaga 15.

- „BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit b Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach oszacowań nie uwzględniono pacjentów aktualnie leczonych obinutuzmabem (PL B.12) lub chemioterapią z rytuksymabem. Wątpliwości analityków budzi fakt braku wykorzystania w oszacowaniach danych dot. populacji polskiej w zakresie odsetków pacjentów leczonych poszczególnymi liniami. Ponadto liczebność populacji docelowej oszacowana przez wnioskodawcę jest znacznie niższa niż wskazana w raporcie Agencji nr 5/2022, w którym populację pacjentów z chłoniakiem grudkowym po co najmniej dwóch terapiach układowych oszacowano na 150 osób rocznie. W obliczeniach należy wykorzystać polskie dane oraz uwzględnić także dane NFZ dot. populacji już leczonej.”

Odpowiedź:

Oszacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku oparto o dane pochodzące z Krajowego Rejestru Nowotworów, na które nałożono poszczególne kryteria zgodne z zapisami programu lekowego, zawężające liczebność populacji docelowej. Ze względu na brak danych epidemiologicznych dotyczących odsetka pacjentów z chłoniakiem grudkowym leczonych poszczególnymi liniami leczenia, wykorzystano inne dostępne dane pochodzące z krajów europejskich - głównie Wielkiej Brytanii.

W przytoczonym raporcie Agencji nr 5/2022, przedstawiony sposób szacowania liczebności populacji docelowej oparto na podstawie liczby aktualnie leczonych chemioterapią z zastosowaniem schematów zawierających rytuksymab. Wskazana populacja docelowa dotyczy chorych, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby. W związku z powyższym tak oszacowana liczebność populacji docelowej różniła się od wartości uzyskanych w przedłożonych analizach.



Uwaga 16.

- „Przedłożone analizy nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8 ust. 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W przedłożonych analizach występują odwołania do źródeł, których nie można zweryfikować: dane niepublikowane Wnioskodawcy z badania ELARA, dane kliniczne wykorzystane w modelowaniu AE dot. populacji z podwójną opornością dla daty odcięcia danych marzec 2022 r. z badania ELARA oraz dostosowanej subpopulacji DR z badania ReCORD-FL. Ponadto z uwagi na korzystanie w przedłożonych analizach z opinii ekspertów klinicznych należy przedstawić ankiety, w celu umożliwienia ich weryfikacji.”

Odpowiedź:

Odnosnie danych nieopublikowanych, dostępnych w modelu ekonomicznym, odpowiedziano w Uwadze 7. [REDACTED]

Bibliografia

| | |
|---|---|
| AOTMiT 2016 | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 3,0. 2016. |
| Batlevi 2020 | Batlevi CL, Sha, F., Alperovich, A. et al. Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. <i>Blood Cancer J.</i> 2020;10. |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| ESMO 2020 | Dreyling M, Ghielmini M, Rule S et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol.</i> 2021 Mar;32(3):298-308. |
| Hao 2021 | Hao Y, Hsu WC, Parzynski CS et al. Comparison of clinical outcomes among patients with relapsed/refractory follicular lymphoma treated with tisagenlecleucel in the Elara trial versus a real-world external control arm of patients treated with standard of care. <i>Blood.</i> 2021;138(SUPPL 1):2419. |
| Hao 2023 | Hao Y, Hsu WC, Parzynski CS, et al. Effectiveness of tisagenlecleucel versus real-world standard of care in relapsed/refractory follicular lymphoma. <i>J Comp Eff Res.</i> 2023 Jul;12(7):e220173. |
| Potnis 2023 | Potnis KC, Di M, Isufi I, et al. Cost-effectiveness of chimeric antigen receptor T-cell therapy in adults with relapsed or refractory follicular lymphoma. <i>Blood Adv.</i> 2023 Mar 14;7(5):801-810. |
| Salles 2022 | Salles GA, Schuster SJ, Dreyling M et al. Efficacy comparison of tisagenlecleucel vs usual care in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma. <i>Blood Adv.</i> 2022 Aug 16:bloodadvances.2022008150. |
| Salles 2022a | Salles G, Schuster SJ, Fischer L et al. A Retrospective Cohort Study of Treatment Outcomes of Adult Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (ReCORD-FL). <i>Hemasphere.</i> 2022 Jun 21;6(7):e745. |
| Zarządzenie 100/2023/DSOZ ujedn. | Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 100/2023/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/zarzadzania-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1002023dsoz,7675.html [dostęp: 09.08.2023] |
| Zarządzenie 103/2023/DSOZ ujedn. | Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 103/2023/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1905/Zarządzenie-103_2023_DSOZ [dostęp: 09.08.2023] |
| Zarządzenie 109/2023/DGL ujedn. | Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 109/2023/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1928/Zarządzenie-109_2023_DGL [dostęp: 09.08.2023] |
| Zarządzenie 117/2023/DGL | Zarządzenia Prezesa NFZ. Zarządzenie nr 117/2023/DGL zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe. https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1944/ [dostęp: 09.08.2023] |
| Zarządzenie 45/2023/DSOZ | Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 45/2023/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1723/Zarządzenie-45_2023_DSOZ [dostęp: 09.08.2023] |