



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Kymriah (tisagenlecleucel)  
w ramach programu lekowego:  
„Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe  
(ICD-10: C82, C83, C85)”  
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.423.1.30.2023

Data ukończenia: 14 września 2023 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r. poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r. poz. 1233).

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r. poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r. poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r. poz. 1233).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy)

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy)

## Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHS	Cancer Care Alberta
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
Bd	brak danych
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
CUA	analiza kosztów użyteczności
CUR	współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>Cost-Utility Ratio</i> )
CZN	cena zbytu netto
DFS	przeżycie bez objawów choroby (ang. <i>disease-free survival</i> )
DLBCL	chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. <i>diffuse large B-cell lymphoma</i> )
DOR	czas trwania odpowiedzi na leczenie
ECOG	Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> )
EMA	Europejska Agencja Leków ( <i>European Medicines Agency</i> )
EORTC QLQ-C30	kwestionariusz oceny jakości życia (ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Version 3.0</i> )
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardu (ang. <i>hazard ratio</i> )
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
ICER	inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> )
ICUR	inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> )
IS	istotność statystyczna
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2022 r. poz. 2301 z późn zm.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	liczebność osób ogółem w grupie
n	liczba zdarzeń
NALT	nowe leczenie przeciwchłoniakowe

<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>OS</b>	czas przeżycia całkowitego
<b>OUN</b>	ośrodkowy układ nerwowy
<b>PBAC</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
<b>PD</b>	progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i> )
<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival</i> )
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PSA</b>	probabilistyczna analiza wrażliwości
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i> )
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
<b>RP</b>	Rada Przejrzystości
<b>SAE</b>	ciężkie zdarzenia niepożądane
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>8</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	8
2.2. Kompletność dokumentacji .....	8
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>9</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	9
3.1.1. Informacje podstawowe .....	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	16
3.2. Problem zdrowotny .....	17
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	18
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	20
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	20
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	26
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	26
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	26
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>28</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	28
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	28
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	29
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	29
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	30
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	33
4.1.3.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	35
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	36
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	36
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	36
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	40
4.2.3. Informacje na podstawie innych źródeł .....	43
4.2.3.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	43

4.2.3.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	44
4.3.	Komentarz Agencji .....	47
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>50</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	50
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy .....	50
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	51
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	56
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	56
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	57
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	57
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	59
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	60
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	61
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	62
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	62
5.4.	Komentarz Agencji.....	62
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>64</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	64
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	64
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	64
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	66
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	67
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	68
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	69
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	70
6.4.	Komentarz Agencji .....	70
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>72</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>73</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>75</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>79</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>80</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>87</b>
<b>13.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>89</b>
<b>14.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>91</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 05.07.2023 r.  
PLR.4500.307.2023.19.PRU

---

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
  - Kymriah, tisagenlecleucelum, dyspersja do infuzji,  $1,2 \times 10^6$  –  $6 \times 10^8$  komórek, 1 worek, kod GTIN: 05909991384388.

- Wnioskowane wskazanie:

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”

---

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- 
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- 
- 

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny:

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlandia

---

Wnioskodawca:

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Marynarska 15  
02-674 Warszawa  
Polska

---





### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Kymriah, tisagenlecleucelum, dyspersja do infuzji, $1,2 \times 10^6$ – $6 \times 10^8$ komórek, 1 worek, kod GTIN: 05909991384388
<b>Kod ATC</b>	L01XL04 <sup>1</sup> Przeciwnowotworowa terapia komórkowa i genowa
<b>Substancja czynna</b>	Tisagenlecleucel
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	W ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”
<b>Dawkowanie</b>	<p>Produkt leczniczy Kymriah musi być podawany w kwalifikowanym ośrodku leczniczym. Terapię należy rozpocząć pod nadzorem fachowego personelu medycznego doświadczonego w leczeniu nowotworów układu krwiotwórczego i przeszkolonego w zakresie podawania produktu leczniczego i postępowaniu z pacjentami leczonymi takim produktem.</p> <p>W związku z możliwością wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (CRS) przed rozpoczęciem infuzji należy przygotować co najmniej jedną dawkę tocilizumabu oraz sprzęt ratunkowy. Ośrodek prowadzący leczenie musi mieć możliwość uzyskania dostępu do dodatkowych dawek tocilizumabu w ciągu 8 godzin. W wyjątkowym przypadku, gdy tocilizumab nie jest dostępny z powodu braku wymienionego w katalogu niedoborów Europejskiej Agencji Leków, przed infuzją muszą być dostępne odpowiednie alternatywne środki leczenia CRS inne niż tocilizumab.</p> <p>Wytworzenie i przekazanie produktu leczniczego Kymriah zazwyczaj trwa około 3-4 tygodni.</p> <p>Produkt leczniczy Kymriah jest przeznaczony wyłącznie do użytku autologicznego.</p> <p>Leczenie obejmuje pojedynczą dawkę do infuzji, zawierającą żywotne limfocyty T CAR+ w postaci dyspersji do infuzji w jednym a bo większej liczbie worków infuzyjnych.</p> <p><u>Dawka stosowana u dorosłych pacjentów z DLBCL i FL</u></p> <p>Dawka mieści się w zakresie od 0,6 do <math>6 \times 10^8</math> żywotnych CAR-dodatnich limfocytów T (nie w oparciu o masę ciała).</p> <p><u>Leczenie wstępne (chemioterapia limfodeplecyjna) (kondycjonowanie)</u></p> <p>Przed rozpoczęciem schematu leczenia limfodeplecyjnego należy koniecznie potwierdzić dostępność produktu leczniczego Kymriah. (...) W przypadku FL, zaleca się, by infuzję produktu Kymriah wykonywać po 2 do 6 dniach od ukończenia chemioterapii limfodeplecyjnej.</p> <p>W przypadku FL, zaleca się, by infuzję produktu Kymriah wykonywać po 2 do 6 dniach od ukończenia chemioterapii limfodeplecyjnej. Chemioterapię limfodeplecyjną można pominąć, jeśli u pacjenta występuje istotna cytopenia, liczba białych krwinek (WBC) wynosi <math>\leq 1\ 000</math> komórek/<math>\mu\text{l}</math> w okresie jednego tygodnia poprzedzającego infuzję.</p> <p>Jeśli pomiędzy ukończeniem chemioterapii limfodeplecyjnej a infuzją upłyną ponad 4 tygodnie, a liczba WBC wynosi <math>&gt;1\ 000</math> krwinek/<math>\mu\text{l}</math>, wówczas należy ponowić chemioterapię limfodeplecyjną u pacjenta przed podaniem produktu leczniczego Kymriah.</p> <p>Zalecany schemat chemioterapii limfodeplecyjnej to:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fludarabina (<math>25\ \text{mg}/\text{m}^2</math> pc. dożylnie na dobę przez 3 dni) i cyklofosfamid (<math>250\ \text{mg}/\text{m}^2</math> pc. dożylnie przez 3 dni począwszy od pierwszej dawki fludarabiny).</li> </ul> <p>Jeśli u pacjenta podczas uprzedniego stosowania cyklofosfamidu wystąpiło krwotoczne zapalenie pęcherza w 4. stopniu nasilenia lub pacjent wykazywał stan oporności na chemioterapię schematem zawierającym cyklofosfamid podawanym na krótko przed chemioterapią limfodeplecyjną, należy zastosować następujący schemat:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bendamustyna (<math>90\ \text{mg}/\text{m}^2</math> pc. dożylnie na dobę przez 2 dni).</li> </ul> <p><u>Premedykacja</u></p> <p>Aby zminimalizować potencjalne ostre reakcje na infuzję zaleca się zastosowanie u pacjentów premedykacji paracetamolem i difenhydraminą lub innym lekiem przeciwhistaminowym H1 w czasie około 30 do 60 minut przed infuzją produktu leczniczego Kymriah. Nie należy na żadnym etapie stosować kortykosteroidów, z wyjątkiem stanów nagłego zagrożenia życia.</p> <p><u>Ocena kliniczna przed infuzją</u></p>

<sup>1</sup> [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=L01XL04](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01XL04)

	<p>Leczenie produktem Kymriah należy opóźnić w niektórych grupach pacjentów podlegających ryzyku.</p> <p><u>Monitorowanie pacjenta po infuzji</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacjentów należy monitorować codziennie przez pierwsze 10 dni po infuzji, pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów potencjalnego zespołu uwalniania cytokin, zdarzeń neurologicznych i innych działań toksycznych. Lekarze powinni rozważyć hospitalizowanie pacjenta przez pierwsze 10 dni po infuzji lub po wystąpieniu pierwszych przedmiotowych lub podmiotowych objawów zespołu uwalniania cytokin i (lub) zdarzeń neurologicznych.</li> <li>- Po pierwszych 10 dniach po infuzji pacjent powinien być monitorowany według uznania lekarza.</li> <li>- Należy pouczyć pacjentów, by pozostawali w bliskiej odległości (do 2 godzin podróży) od wykwalifikowanego ośrodka klinicznego przez co najmniej 4 tygodnie po infuzji.</li> </ul>
<b>Droga podania</b>	Podanie dożylnie
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Tisagenlecleucel to autologiczna, immunokomórkowa terapia przeciwnowotworowa, polegająca na przeprogramowaniu własnych limfocytów T pacjenta za pomocą transgeny kodującego chimeryczny receptor antygenowy (CAR), w celu zidentyfikowania i wyeliminowania komórek z ekspresją CD19. CAR składa się z fragmentu mysiego przeciwciała o pojedynczym łańcuchu, który rozpoznaje CD19 i łączy się z wewnątrzkomórkowymi domenami sygnałowymi z 4-1BB (CD137) i CD3 zeta. Element CD3 zeta ma krytyczne znaczenie dla rozpoczynania aktywacji limfocytów T i aktywności przeciwnowotworowej, natomiast 4-1BB nasila rozprzestrzenianie i utrzymywanie się tisagenlecleucelu. Po związaniu z komórkami wykazującymi ekspresję CD19, CAR transmituje sygnał sprzyjający rozprzestrzenianiu limfocytów T i utrzymywaniu się tisagenlecleucelu.</p>

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; DLBCL – chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*); pc – powierzchnia ciała; FL – chłoniak grudkowy

Źródło: ChPL Kymriah

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	<p>EU/1/18/1297/001</p> <p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 sierpnia 2018 r.</p> <p>Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: bd</p> <p>Data wydania pozwolenia do obrotu dla chłoniaka grudkowego (FL): 29 kwietnia 2022 r.</p>
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<p>Produkt leczniczy Kymriah jest wskazany w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu.</li> <li>• Dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego.</li> <li>• Dorosłych pacjentów z chłoniakiem grudkowym (ang. follicular lymphoma, FL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia.</li> </ul>
<b>Status leku sierocego</b>	<p>EU/3/21/2464</p> <p>Data wydania decyzji (dla chłoniaka grudkowego (FL): 19 lipca 2021 r.</p>
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	<p>Produkt leczniczy oznaczony symbolem czarnego trójkąta.</p> <p><b>Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)</b></p> <p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p> <p><b>Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)</b></p> <p>Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.</p> <p>Uaktualniony RMP należy przedstawiać:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• na żądanie Europejskiej Agencji Leków;</li> <li>• w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.</li> </ul>

ALL – ostra białaczka limfoblastyczna (ang. acute lymphocytic leukemia), DLBCL – chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. diffuse large B-cell lymphoma), FL – chłoniak grudkowy (ang. follicular lymphoma), PSUR – raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. periodic safety update report), RMP – plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan)

Źródło: ChPL Kymriah

Produkt leczniczy Kymriah został zarejestrowany jako produkt terapii zaawansowanej, w oparciu o opinię Komitetu ds. Terapii Zaawansowanych (CAT, ang. Committee for Advanced Therapies) działającego w ramach EMA. Ponadto produkt Kymriah został zakwalifikowany do grupy leków terapii genowej (GTMPs, ang. Gene-Therapy Medicines). Terapia genowa lekiem Kymriah oparta jest na modyfikacji genetycznej limfocytów T pobranych od pacjenta.

W ChPL w zakresie warunków lub ograniczeń dotyczących bezpieczeństwa i skutecznego stosowania produktu leczniczego, wskazano, iż aby zminimalizować ryzyko związane z leczeniem produktem Kymriah, podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, by szpitale i powiązane z nimi ośrodki wydające produkt Kymriah posiadały szczególne kwalifikacje, zgodnie z ustalonym programem kontroli dystrybucji.

Przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić w ośrodku natychmiastowy dostęp do tocilizumabu dla każdego pacjenta jako leku wymaganego w postępowaniu z CRS. Szpitale powinny mieć dostęp do dodatkowych dawek tocilizumabu w ciągu 8 godzin.

Produkt Kymriah będzie dostarczany wyłącznie do wykwalifikowanych szpitali i powiązanych z nimi ośrodków i tylko, jeśli fachowy personel medyczny uczestniczący w leczeniu pacjenta ukończył edukacyjny program szkoleniowy.

Źródło: ChPL Kymriah

W Polsce, wśród ośrodków, które uzyskały certyfikację podmiotu odpowiedzialnego i mogą prowadzić leczenie z zastosowaniem tisagenlecleucelu w leczeniu DLBCL i FL osób dorosłych znajdują się:

- Klinika Hematologii i Transplantologii Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku, ul. Mariana Smoluchowskiego 17, 80-952 Gdańsk;
- Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy, Klinika Transplantacji Szpiku i Onkohematologii, ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15, 44-102 Gliwice;
- Klinika Hematologii Wojewódzkiego Wielospecjalistycznego Centrum Onkologii i Traumatologii im. M. Kopernika, ul. Pabianicka 62, 93-513 Łódź;
- Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. Andrzeja Mielęckiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, ul. Francuska 20-24, 40-027 Katowice;
- Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, Szpital Kliniczny im H. Święcickiego, ul. A. Szamarzewskiego 84, 61-569 Poznań;
- Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, ul. Indiry Gandhi 14, 02-776 Warszawa;
- Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Centralny Szpital Kliniczny, Klinika Hematologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa;
- Uniwersytecki Szpital Kliniczny, Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku, wybrzeże Ludwika Pasteura 4, 50-367 Wrocław.

Źródło: APD wnioskodawcy

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Terapia produktem leczniczym Kymriah (tisagenlecleucel) we wskazaniu: chłoniak grudkowy po dwóch lub większej liczbie linii leczenia nie była przedmiotem oceny Agencji.

Produkt Kymriah był natomiast oceniany dwukrotnie w 2020 r. w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL):

- we wskazaniu ostra białaczka limfoblastyczna z komórek B (ICD-10: C91.0)<sup>2</sup> – opinia Rady Przejrzystości (8/2020 z dnia 20 stycznia 2020 r.) była pozytywna, Opinia Prezesa AOTMiT (6/2020 z dnia 22 stycznia 2020 r.) była natomiast negatywna (zwrócono uwagę na małą wiarygodność dowodów naukowych tj.: jednoramienny charakter badania ELIANA oraz niepewność kosztów terapii);
- we wskazaniu nawrotowy, oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużej komórki B (ICD-10: C85.7)<sup>3</sup> – opinia Rady Przejrzystości (6/2020 z dnia 13 stycznia 2020 r.) była negatywna (zwrócono na brak pełnotekstowych dowodów naukowych udowadniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii u pacjentów z DLBCL i wysoki koszt terapii), Opinia Prezesa AOTMiT (5/2020 z dnia 15 stycznia 2020 r.)

<sup>2</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6532-312-2019-zlc>

<sup>3</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6489-303-2019-zlc>

była negatywna (podkreślono warunkowe dopuszczenie do obrotu produktu Kymriah, małą wiarygodność dowodów naukowych i wysoki koszt terapii).

W 2020 r. produkt Kymriah był oceniany dwukrotnie:

- w ramach programu lekowego „Leczenie tisagenlecleucelem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)” w populacji pacjentów dorosłych z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego (AWA Kymriah nr OT.4331.38.2020<sup>4</sup>) oraz
- w ramach programu lekowego „Leczenie tisagenlecleucelem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B (ICD-10 C91.0)” w populacji pacjentów dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B oporną na leczenie; która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu (AWA Kymriah nr OT.4331.40.2020<sup>5</sup>).

Stanowisko Rady Przejrzystości nr 11/2021 (z dnia 1 lutego 2021 r.) ws. finansowania leku Kymriah w ramach PL „Leczenie tisagenlecleucelem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)”<sup>6</sup> było pozytywne. Rada Przejrzystości uznała, że ze względu na wątpliwości dot. efektywności kosztowej nowej, słabo poznanej procedury, należałoby rozważyć finansowanie programu w ramach środków z Funduszu Medycznego, przeznaczonych na innowacyjne technologie i specjalny nadzór Ministra Zdrowia nad tym programem. Jednocześnie Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 11/2021 (z dnia 5 lutego 2021 r.) była negatywna. W negatywnej rekomendacji zaznaczono, że przez wielkość uzyskiwanego efektu zdrowotnego, efektywność kosztową oraz prognozowany wpływ na budżet płatnika, a także znaczenie problemu zdrowotnego i niepewność oszacowań, finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii na dotychczas proponowanych warunkach uważa za niezasadne.

Natomiast ws. finansowania leku Kymriah w ramach PL „Leczenie tisagenlecleucelem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B (ICD-10 C91.0)”<sup>7</sup> stanowisko Rady Przejrzystości nr 7/2021 (z dnia 25 stycznia 2021 roku) było negatywne m.in. ze względu na niskiej jakości dowody naukowe. W negatywnej rekomendacji Prezesa AOTMiT (nr 7/2021 z dnia 7 stycznia 2021 r.) zaznaczono, że przez 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 2021 r. technologia Kymriah była oceniana ponownie w tych samych wskazaniach w ramach wykazu TLK<sup>8</sup>. W ocenie Rady Kymriah uznano za technologię lekową o wysokiej wartości klinicznej.

We wnioskowanym wskazaniu ocenie podlegały również dwie inne terapie innowacyjne tj.: Copiktra (duwelisyb) oraz Lunsumio (mosunetuzumab). Copiktra (duwelisyb) podlegał ocenie Agencji w ramach wykazu TLI<sup>9</sup> we wskazaniu chłoniak grudkowy (FL) oporny na leczenie co najmniej dwiema wcześniejszymi terapiami układowymi – Rada Przejrzystości nie zarekomendowała uwzględnienia leku Copiktra w wykazie TLI. Lunsumio (mosunetuzumab) podlegał ocenie Agencji w ramach wykazu TLI<sup>10</sup> w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym (ang. follicular lymphoma, FL), którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe – lek na etapie oceny przez Agencję nie został zakwalifikowany do wykazu technologii lekových o wysokim poziomie innowacyjności.

<sup>4</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7015-237-2020-zlc>

<sup>5</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7019-239-2020-zlc>

<sup>6</sup> Lek Kymriah od 1 maja 2022 r. był refundowany w ramach programu lekowego B.93 „Leczenie chorych na chłoniaki rozlane z dużych komórek B oraz inne chłoniaki B-komórkowe”, który od 01.01.2023 został dołączony do programu lekowego B.12 „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe”

<sup>7</sup> Lek Kymriah od 1 września 2021 r. jest refundowany w ramach PL B.65 „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10 C91.0)”

<sup>8</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/wykaz-tlk>

<sup>9</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/tli/7669-wykaz-tli-2022>

<sup>10</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/tli/8010-wykaz-tli-2023>

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa „1226.0, Tisagenlecleucel”
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”: I.B. LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKA GRUDKOWEGO (ICD-10: C82) – Terapia CAR-T
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

	<p>[Redacted]</p>
[Redacted]	<p>[Redacted]</p>
[Redacted]	<p>[Redacted]</p>
[Redacted]	<p>[Redacted]</p>
[Redacted]	<p>[Redacted]</p>
[Redacted]	<p>[Redacted]</p>
[Redacted]	<p>[Redacted]</p>

<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

#### Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zarejestrowane dla technologii lekowej Kymriah obejmuje m.in. leczenie dorosłych pacjentów z chłoniakiem grudkowym (ang. follicular lymphoma, FL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia.

Wskazanie wnioskowane jest zgodne z zarejestrowanym i zostało dodatkowo [REDAKTOWANE] poprzez kryteria kwalifikacji i wykluczenia z programu lekowego, które zostały opisane szerzej w Tabeli 4.

#### Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją technologii Kymriah będzie ona dostępna dla pacjentów bezpłatnie w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”.

Poziom odpłatności wnioskowanego leku jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji.

#### Grupa limitowa

Zgodnie z wnioskiem, technologia lekowa Kymriah ma być refundowana w ramach istniejącej grupy limitowej. W uzasadnieniu wnioskodawca wskazuje, że „(...) Tisagenlecleucel jest obecnie refundowany w ramach grupy limitowej „1226.0, Tisagenlecleucel” w dwóch programach lekowych:

- B.65 „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10: C91.0)” oraz
- B.12 „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”.

W związku z tym nie będzie konieczne tworzenie nowej grupy limitowej w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dotyczącej tisagenlecleucelu.”

Przedmiot wniosku obejmuje rozszerzenie refundacji Kymriah o leczenie dorosłych pacjentów z chłoniakiem grudkowym po dwóch lub większej liczbie linii leczenia (w ramach obecnego PL B.12.FM „Leczenie chorych na chłoniaki B komórkowe (ICD 10: C82, C83, C85)”).

#### Instrument dzielenia ryzyka



## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

Chłoniak grudkowy (syn. guzkowy; ang. follicular lymphoma FL) jest jednym z częstszych podtypów przewlekłych chłoniaków nieziarnicznych (INHL, Indolent Non-Hodgkin Lymphoma). Wywodzi się on z komórek B, które pochodzą z ośrodków rozmnażania grudek chłonnych. Chłoniak grudkowy jest chorobą związaną z wydłużonym przeżyciem komórek, a nie z ich nadprodukcją.

Źródło: OT.4220.28.2022 (Zmiana PL B.93+B.12)

### Klasyfikacja

#### Klasyfikacja patomorfologiczna

W patomorfologicznej definicji określa się FL jako nowotwór składający się z komórek linii B, czyli centrocytów i centroblastów/dużych transformowanych komórek, których naciek przypomina swym układem grudki chłonne. Komórki obu typów tworzą naciek nowotworowy, a stosunek ilości centrocytów do centroblastów określa stopień złośliwości histologicznej FL. Dominującymi komórkami nacieku nowotworowego są centrocyty, ale obecność centroblastów jest patognomiczna dla prawidłowego rozpoznania. Wyróżniono FL o stopniu złośliwości niskim (G1 i G2) lub wysokim (G3a i G3b) w zależności od liczby centroblastów widocznych w preparacie histologicznym w dużym powiększeniu mikroskopu świetlnego.

#### Klasyfikacja wg Ann Arbor (zaawansowanie kliniczne)

Stopień zaawansowania klinicznego (ang. clinical stage, CS) choroby ocenia się na podstawie klasyfikacji Ann Arbor:

- CS I – zajęcie 1 grupy węzłów chłonnych;
- CS II – zajęcie  $\geq 2$  grup węzłów chłonnych po jednej stronie przepony;
- CS III – zajęcie  $\geq 2$  grup węzłów chłonnych po obu stronach przepony;
- CS IV – zajęcie szpiku lub rozległe zajęcie narządu pozalimfatycznego.

Dodatkowo stosuje się skróty opisujące inne istotne czynniki: A (objawy ogólne nieobecne); B (obecne objawy ogólne: gorączka ( $>38^{\circ}\text{C}$ ) bez uchwytnej przyczyny, poty nocne lub utrata  $>10\%$  masy ciała w ciągu ostatnich 6 m-cy); E (zlokalizowane zajęcie pozawęzłowe – stadium IE, IIE, IIIE); X (duża masa nowotworu – bulky disease); S (przerzuty w śledzionie). W tej klasyfikacji śledziona jest traktowana jak węzły chłonne.

Do określenia stopnia zaawansowania choroby stosuje się natomiast międzynarodowy wskaźnik prognostyczny dla chłoniaka grudkowego FLIPI (ang. Follicular Lymphoma International Prognostic Index: wiek  $> 60$  lat; stadium III-IV; hemoglobina  $< 12,0$  g/dl; liczba zajętych okolic węzłowych  $> 4$ ; LDH (dehydrogenaza mleczanowa)  $>$  górnej granicy normy) i FLIPI2 (wiek  $> 60$  lat; zajęcie szpiku kostnego; hemoglobina  $< 12,0$  g/dl; węzły chłonne  $> 6$  cm;  $\beta 2$ -mikroglobulina  $>$  górnej granicy normy).

Źródło: OT.4220.28.2022 (Zmiana PL B.93+B.12)

### Epidemiologia

Chłoniak grudkowy jest drugim (po chłoniaku rozlanym z dużych komórek B, DLBCL) pod względem częstości występowania chłoniakiem nie-Hodgkina (NHL) w Stanach Zjednoczonych i Europie Zachodniej. Stanowi około 20-25% wszystkich nowych rozpoznań chłoniaków w Stanach Zjednoczonych. W Polsce FL rozpoznawany jest rzadziej. Roczną liczbę nowych przypadków FL szacuje się na ok. 250-450. Według publikacji Deptała 2010 FL rozpoznawany jest u 4-5% chorych na chłoniaki w Polsce. Mediana wieku przy rozpoznaniu wynosi 60 lat, częściej chorują kobiety niż mężczyźni (1,7:1).

Źródło: OT.4220.28.2022 (Zmiana PL B.93+B.12)

<sup>11</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7015-237-2020-zlc>

<sup>12</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7019-239-2020-zlc>



Rok realizacji	Liczba pacjentów w programie B.12*	Liczba pacjentów, u których zastosowano leczenie TIS	Wartość rozliczonych jednostek rozliczeniowych [PLN]	W tym wartość rozliczonych jednostek rozliczeniowych TIS [PLN]
2023				

\* PL B.12. Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (przed 1 stycznia 2023 r. w programie B.93. Leczenie chorych na chłoniaki rozlane z dużych komórek B oraz inne chłoniaki B-komórkowe)

nd – nie dotyczy



## 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 05.09.2023 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia dorosłych pacjentów z chłoniakiem grudkowym (FL) po niepowodzeniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego. Przeszukano następujące źródła:

- strony internetowe wybranych polskich organizacji:
  - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) (<https://ptok.pl/>),
  - Polska Unia Onkologii (PUO) (<http://www.puo.pl/>),
- strony internetowe wybranych zagranicznych organizacji:
  - European Society for Medical Oncology (ESMO) (<https://www.esmo.org/>),
  - National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (<https://www.nccn.org/>),
  - American Society of Hematology (ASH) (<https://www.hematology.org/>)
  - American Society of Clinical Oncology (ASCO) (<https://www.asco.org/>),
  - American Journal of Managed Care (<https://www.ajmc.com/>),
  - Cancer Therapy Advisor (<https://www.cancertherapyadvisor.com/>)
  - National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<https://nice.org.uk/>),
  - National Cancer Institute (NCI) (<https://www.cancer.gov/>),
  - European Organization for Research and Treatment of Cancer (<https://www.eortc.org/guidelines/>),
  - National Health and Medical Research Council (<https://www.nhmrc.gov.au/>),
  - Guidelines International Network (G-I-N) (<https://g-i-n.net/>).

Korzystano również z wyszukiwarki Google. Do analizy włączono opracowania najnowszych wytycznych opublikowanych w latach 2018-2023, ze względu na fakt, że pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla produktu Kymriah zostało wydane w 2018 r. Data wydania pozwolenia do obrotu dla chłoniaka grudkowego (FL): 29 kwietnia 2022 r.

Odnaleziono 6 dokumentów wytycznych dotyczących leczenia dorosłych pacjentów z chłoniakiem grudkowym po niepowodzeniu dwóch lub więcej linii leczenia: Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2020 r. (PTOK), National Comprehensive Cancer Network z 2023 r. (NCCN), European Society for Medical Oncology z 2020 r. (ESMO), Cancer Care Alberta z 2023 r. (AHS), British Society for Haematology z 2020 r. (BSH) oraz Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie z 2023 r. (DGHO). Należy zaznaczyć, że nie we wszystkich dokumentach wytycznych wyodrębniono populację pacjentów z podwójną opornością.

Terapia genowa CAR-T jako opcja leczenia nawrotowego/opornego chłoniaka grudkowego (r/r FL) po dwóch wcześniejszych liniach leczenia wymieniana jest przez amerykańskie wytyczne NCCN 2023 (z siłą zaleceń 2A) oraz wytyczne niemieckie DGHO 2023. Obok terapii tisagenlecleucelem (TIS) na równi wymieniana jest terapia Axi-cel (aksykabtagen cyloleucel) (NCCN 2023, DGHO 2023). W europejskich wytycznych ESMO 2020 wspomniano, że leczenie technologią CAR-T może prowadzić do długotrwałych remisji w nawrotowym, transformowanym chłoniaku grudkowym, a w brytyjskich wytycznych BSH 2020 zaznaczono, że terapia CAR-T jest innowacyjnym i ważnym postępem terapeutycznym dla osób z różnymi typami chłoniaków B-komórkowych, w tym FL. Terapii CAR-T nie wymieniono jednak jako rekomendowanej opcji leczenia (ESMO 2020, BSH 2020). Terapia CAR-T nie jest wymieniana przez pozostałe wytyczne (AHS 2023 i PTOK 2020).

Zgodnie z polskimi wytycznymi PTOK 2020, w leczeniu choroby odpornej/nawrotowej (nawrót/oporność po 2 wcześniejszych liniach leczenia) rekomendowane jest zastosowanie kopanlizybu lub duwelisybu. W przypadku oporności na rytuksymab i leki alkilujące PTOK 2020 rekomenduje zastosowanie idelalizybu.

NCCN 2023 w przypadku III i kolejnych linii leczenia oprócz terapii genowej CAR-T wymienia kopanlizyb, tazemetostat oraz mosunetuzumab.

W kanadyjskich wytycznych ASH 2023 podkreślono konieczność indywidualizacji terapii nawrotowego chłoniaka grudkowego. Wytyczne wskazują, że opieka paliatywna, objawowa jest zwykle najlepszą opcją dla pacjentów, którzy byli oporni na dwa ostatnie schematy leczenia, z zajęciem OUN lub z wynikiem 3-4 w skali ECOG.

Niemieckie wytyczne DGHO 2023 wskazują, że u pacjentów z nawrotem lub opornością na leczenie po jednej lub kilku wcześniejszych terapiach, skojarzenie lenalidomidu z rytuksymabem prowadzi do dłuższego przeżycia bez progresji choroby w porównaniu z monoterapią rytuksymabem. Wśród opcji leczenia oprócz terapii CAR-T wytyczne wymieniają inhibitory PI3K (idelalizyb). Przeszczep wskazany jest jako opcja leczenia u młodszych pacjentów w dobrym stanie ogólnym, szczególnie w przypadku wznowy po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych.

Europejskie wytyczne ESMO 2020 w przypadku chorych z dużym obciążeniem chorobą po niepowodzeniu co najmniej 2 linii leczenia, u osób w wieku < 65 r.ż., rekomendują zastosowanie immunochemioterapii (preferowana u osób z nawrotem po leczeniu rytuksymabem), terapii skojarzonej rytuksymabem i lenalidomidem, a w wybranych przypadkach zastosowanie auto-SCT/allo-SCT, radioimmunoterapia i terapia delalizybem.

Brytyjskie wytyczne BSH 2020 u sprawnych osób z nawrotem FL, które osiągają drugą lub kolejną remisję rekomendują rozważenie HDT-ASCR (ang. high-dose therapy with autologous stem cell rescue).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Rekomendacje polskie</b>	
<p><b>PTOK 2020 (Polska)</b>            Konflikt interesów: brak informacji            Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p><b>Zalecenia postępowania terapeutycznego w chłoniaku grudkowym</b>  <u>Leczenie choroby odpornej lub nawrotowej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chemioimmunoterapia (jak w pierwszej linii leczenia) oraz leczenie podtrzymujące rytuksymabem w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> co 3 mies. przez 2 lata,</li> <li>• bendamustyna + obinutuzumab oraz leczenie podtrzymujące obinutuzumabem (w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup>) co 2 mies. x 12,</li> <li>• bendamustyna + rytuksymab,</li> <li>• lenalidomid ± rytuksymab,</li> <li>• radioimmunoterapia,</li> <li>• idelalizyb (w przypadku oporności na rytuksymab i leki alkilujące),</li> <li>• kopanlizyb, duwelisyb (nawrót / oporność po 2 wcześniejszych liniach leczenia),</li> <li>• schematy jak w 2. linii leczenia DLBCL (R-CHOP, związki platyny i/lub ifosfamid np.: R-DHAP, RICE),</li> <li>• leczenie konsolidujące auto-HSCT lub u wybranych pacjentów allo-HSCT</li> </ul> <p><u>Poziomy jakości dowodów naukowych:</u> nie określono  <u>Kategorie rekomendacji:</u> nie określono</p>
<b>Rekomendacje zagraniczne</b>	
<p><b>NCCN 2023 (USA)</b>            Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów            Źródło finansowania: brak zewnętrznych źródeł finansowania</p>	<p><b>Zalecenia postępowania terapeutycznego w chłoniaku grudkowym</b>  <u>Wszystkie rekomendacje są oznaczone kategorią 2A, chyba, że zaznaczono inaczej.</u>  <u>Leczenie choroby odpornej lub nawrotowej – III i kolejne linie leczenia (terapię sugerowane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibitory PI3K – kopanlizyb,</li> <li>• inhibitory EZH2 – tazemetostat (dodatnia mutacja EXH, EZH2 typu dzikiego lub nieznaną chorobą nawrotową/oporną u pacjentów, u których nie ma zadowalających alternatywnych opcji leczenia)</li> <li>• <b>terapia T-komórkowa (CD-19) – CAR-T</b> (aksykabtagen cyloleucel, <b>tisagenlecleucel</b>),</li> <li>• biospecyficzna terapia angażująca komórki T (mosunetuzumab-axgb).</li> </ul> <p>Późniejsze opcje leczenia systemowego obejmują schematy leczenia drugiego rzutu, które nie były wcześniej stosowane.</p> <p><u>Siła zaleceń:</u>            2A – w oparciu o dowody niższej jakości, istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa.</p>
<p><b>AHS 2023 (Kanada)</b>            Konflikt interesów: brak informacji            Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p><b>Konsensus Zespołu ds. Nowotworów Alberta Health Services – chłoniak grudkowy</b>  <u>Choroba nawrotowa</u>            Zalecenia terapeutyczne w przypadku nawrotowego chłoniaka grudkowego muszą być zindywidualizowane i żadne z zaleceń nie jest odpowiednie dla wszystkich pacjentów. Przed zaleceniem leczenia nawrotowego chłoniaka grudkowego należy wziąć pod uwagę wiele czynników, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• charakterystykę pacjenta: wiek, choroby współistniejące, objawy, cele krótko- i długoterminowe, zachowanie przyszłych opcji, refundacja/zdolność do płacenia za drogie leczenie, akceptacja ryzyka/toksyczności opcji leczenia w stosunku do potencjalnej korzyści (RR, PFS, OS).</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• charakterystykę choroby: etap, miejsca zajęcia, stopień, transformacja, wcześniejsza terapia, czas od poprzedniej terapii (okres wolny od choroby).</li> </ul> <p>U pacjentów w wieku poniżej 70 lat bez poważnej choroby współistniejącej, którzy odpowiadają na leczenie ratunkowe, należy rozważyć zastosowanie chemioterapii wysokodawkowej i autologicznego (nawrót 1-2) lub allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych (nawrót 3).</p> <p>Niektórzy pacjenci mogą być leczeni powtarzając chemoimmunoterapię, jeśli osiągnęli długą remisję po pierwszej terapii. Schematy chemioterapii w standardowych dawkach (bendamustyna, chlorambucyl, CVP, fludarabina, etopozyd, CEPP, GDP, FND, PEC lub MEP) można uznać za drugą linię. W przypadku pacjentów otrzymujących rytuksymab uzasadnione jest ponowne leczenie samym rytuksymabem lub chemioterapią, o ile pacjent osiągnął co najmniej 6-miesięczną remisję po wcześniejszym leczeniu opartym na rytuksymabie. Terapię podtrzymującą rytuksymabem należy stosować tylko raz w przebiegu choroby pacjenta (pierwsza remisja lub pierwszy nawrót).</p> <p>Rekomendowane jest rozważenie chemoimmunoterapii obinutuzumabem u pacjentów opornych na rytuksymab.</p> <p>W przypadku nawrotu FL opornego na rytuksymab zalecana jest radioimmunoterapia z wykorzystaniem 90Y-tiuksetanem brytomomabu (Zevalin).</p> <p>Opieka paliatywna, objawowa (prawdopodobnie obejmująca paliatywne frakcje IFRT 4Gy/2) jest zwykle najlepszą opcją dla pacjentów, którzy byli oporni na dwa ostatnie schematy leczenia, tych z zajęciem OUN lub tych z wynikiem 3-4 w skali ECOG.</p> <p><u>Poziomy jakości dowodów naukowych</u>: brak informacji <u>Kategorie rekomendacji</u>: brak informacji</p>
<p><b>DGHO 2023 (Niemcy)</b></p> <p><u>Konflikt interesów</u>: autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: brak informacji</p>	<p><b>Leczenie chłoniaka grudkowego</b></p> <p><u>Postępowanie w chorobie nawrotowej</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Immunochemioterapia</li> </ul> <p>Immunochemioterapia jest często standardem leczenia w przypadku nawrotów choroby. Wybór schematu zależy od schematu podstawowej terapii. W przypadku nawrotu &gt; 2 lat po zakończeniu terapii, terapię początkową można powtórzyć. Alternatywnie preferowana jest zmiana schematu chemioterapii. Jeśli nawrót po początkowym leczeniu rytuksymabem/chemioterapią wystąpi w ciągu 6 miesięcy od ostatniej dawki rytuksymabu, skojarzenie obinutuzumabu/bendamustyny, a następnie leczenie podtrzymujące obinutuzumabem prowadzi do dłuższego czasu przeżycia bez progresji choroby w porównaniu z monoterapią bendamustyną.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rytuksymab/lenalidomid</li> </ul> <p>U pacjentów z nawrotem lub opornością na jedną lub więcej wcześniejszych terapii, połączenie lenalidomidu z rytuksymabem w porównaniu z monoterapią rytuksymabem prowadziło do dłuższego przeżycia wolnego od progresji i całkowitego czasu przeżycia.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Terapia CAR-T</b></li> </ul> <p><b>Terapie CAR-T: Tisagenlecleucel (TIS)</b> i aksykabtagen cykloleucel (Axi-cel) wykazały wysoką skuteczność w leczeniu r/r FL z tolerowaną toksycznością w badaniach II fazy i są dostępne dla pacjentów z FL od drugiego (TIS) lub od trzeciego nawrotu (Axi-cel). Istotnym skutkiem ubocznym technologii CAR-T jest długo utrzymująca się neutropenia.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibitory PI3K</li> </ul> <p>Idelalizyb jest zatwierdzony jako monoterapia dla pacjentów, którzy nie zareagowali na dwie poprzednie terapie. Ze względu na zwiększoną śmiertelność z powodu zakażeń oportunistycznych podczas leczenia skojarzonego zaleca się, aby wszyscy pacjenci leczeni idelalizybem przechodzili regularne badania w kierunku zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) i przerwali leczenie idelalizybem w przypadku podejrzenia zakażenia lub wirerii. Ponadto wszyscy pacjenci powinni otrzymać profilaktykę przeciwko zapaleniu płuc wywołanemu przez <i>Pneumocystis jirovecii</i>.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeszczep</li> </ul> <p>W ramach konsolidacji, leczenie mieloablacyjne dużymi dawkami z późniejszym autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych jest opcją leczenia młodszych pacjentów i wczesnych nawrotów (w ciągu 2 lat). Allogeniczny przeszczep komórek macierzystych nie jest standardem u pacjentów z pierwszą wznową. Można je jednak rozważyć w późniejszym czasie u młodszych pacjentów w dobrym stanie ogólnym, szczególnie w przypadku wznowy po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych. Najlepiej przeprowadzić je w warunkach badań klinicznych.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie podtrzymujące</li> </ul> <p>Terapia podtrzymująca rytuksymabem po skutecznej reindukcji (wlew 375 mg/m<sup>2</sup> co 3 miesiące przez 2 lata) znacząco wydłuża czas przeżycia wolny od progresji. Brak jest jednak danych dotyczących skuteczności leczenia podtrzymującego rytuksymabem u pacjentów, którzy otrzymali już leczenie podtrzymujące przeciwciałami anti-CD20 po chemoimmunoterapii pierwszej linii.</p> <p><u>Poziomy jakości dowodów naukowych</u>: brak informacji <u>Kategorie rekomendacji</u>: brak informacji</p>
<p><b>ESMO 2020</b></p>	<p><b>Nowo zdiagnozowany i nawrotowy chłoniak grudkowy – wytyczne postępowania</b></p>

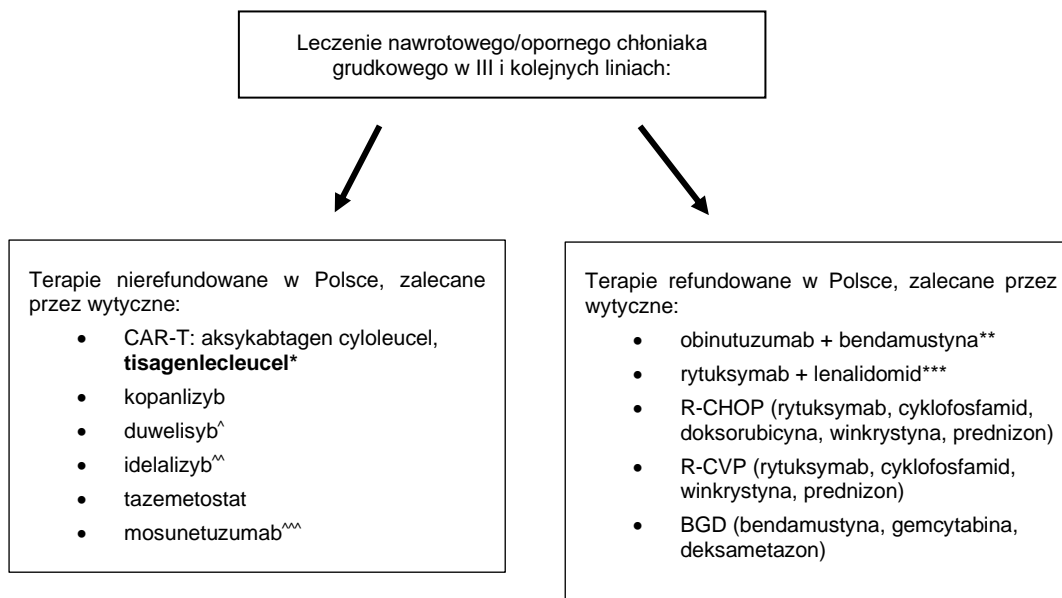
Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>Europa</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznego źródła finansowania</p>	<p><b>Duże obciążenie nowotworem (stopień III/IV) po niepowodzeniu co najmniej 2 linii leczenia</b></p> <p>W przypadku kolejnych nawrotów zaleca się leczenie inne niż ChT [III, C]: lenalidomid plus rytuksymab [II, B]; idelalizyb w przypadkach pacjentów z podwójną opornością, wyłącznie z profilaktyką przeciwniektocyczną (kotrimoksazol/acyklowir) i monitorowaniem CMV. U wybranych, młodszych pacjentów z późniejszymi nawrotami choroby o profilu wysokiego ryzyka lub z nawrotem po ASCT, można rozważyć alloSCT [IV, B].</p> <p><u>Osoby w wieku &lt;65 r.ż.:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– immunochemioterapia - preferowane osoby z nawrotem po leczeniu rytuksymabem (III,C)</li> <li>– rytuksymab (III, C)</li> <li>– rytuksymab + lenalidomid (II,B)</li> <li>• w wybranych przypadkach: <ul style="list-style-type: none"> <li>– auto-SCT - wczesny nawrót lub transformacja (II,B),</li> <li>– radioimmunoterapia (III,C),</li> <li>– idelalizyb (III,C) – inh bitor PI3K</li> <li>– allo-SCT (III,C).</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Osoby w wieku &gt;65 r.ż.:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– immunochemioterapia – preferowane osoby z nawrotem po leczeniu rytuksymabem (III,C)</li> <li>– rytuksymab (III, C)</li> <li>– rytuksymab + lenalidomid (II,B)</li> <li>• w wybranych przypadkach: <ul style="list-style-type: none"> <li>– radioimmunoterapia (III,C),</li> <li>– idelalizyb (III,C) – pacjenci z podwójną opornością.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Terapie innowacyjne</u></p> <p>Leczenie terapią CAR-T może prowadzić do długotrwałych remisji w nawrotowym FL, ale podejście to jest obecnie zarezerwowane dla transformowanego chłoniaka grudkowego ze względu na toksyczność. Zastosowanie terapii CAR-T w chłoniakach indolentnych jest ograniczone do badań klinicznych dotyczących opornej choroby lub nawracających pacjentów ze złymi cechami prognostycznymi [IV, B].</p> <p>Siła dowodów:</p> <p>II – dowody naukowe z ki ku randomizowanych badań klinicznych z niską próbą z ryzykiem występowania błędów metodologicznych (niska jakość badań) lub z metaanaliz opartych na takich badaniach ze stwierdzoną ich heterogenicznością;</p> <p>III – dowody naukowe z prospektywnych badań kohortowych;</p> <p>IV – dowody naukowe z retrospektywnych badań kohortowych lub badań z grupą kontrolną.</p> <p>Poziom rekomendacji:</p> <p>B – rekomendacja oparta na dowodach o średniej lub wysokiej jakości wykazującymi ograniczone korzyści kliniczne – ogólnie rekomendowane;</p> <p>C – rekomendacja oparta na dowodach niewystarczających do wykazania skuteczności lub korzyści, które nie przeważają nad ryzykiem/wadami (zdarzenia niepożądane, koszty itp.) – opcjonalnie rekomendowane</p>
<p><b>BSH 2020 (Wielka Brytania)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> żaden z autorów nie zgłasza konfliktu interesów.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznego finansowania</p>	<p><b>Leczenie chłoniaka grudkowego</b></p> <p><u>Postępowanie w chorobie nawrotowej</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zawsze należy rozważyć włączenie do badania klinicznego; jest to szczególnie ważne w przypadku osób z wczesną progresją po leczeniu pierwotnym, ponieważ grupa ta stanowi poważną, niezaspokojoną potrzebę w zakresie FL.</li> <li>• Immunochemioterapia rekomendowana jest osobom z nawrotem FL wymagającym leczenia.</li> <li>• Należy rozważyć powtórny rytuksymabem w połączeniu z tą samą chemioterapią, która była stosowana wcześniej przez maksymalnie 2 lata u osób, u których wystąpił nawrót choroby, które odpowiedziały na terapię reindukcyjną, nie otrzymały wcześniej leczenia podtrzymującego przeciwciałami i nie kwalifikują się do leczenia dużymi dawkami.</li> <li>• W przypadku osób, u których czas trwania remisji jest krótszy, należy rozważyć zastosowanie rytuksymabu w połączeniu z alternatywnym schematem chemioterapii w stosunku do stosowanego wcześniej. Nie ma wystarczających danych, aby wypowiedzieć się na temat skuteczności tego podejścia u osób z krótką remisją po terapii opartej na bendamustynie.</li> <li>• Rekomendowana jest terapia bendamustyną w połączeniu z obinutuzumabem, dla tych osób, które są odporne na rytuksymab.</li> <li>• Rekomendowane jest rozważenie HDT-ASCR u sprawnych osób z nawrotem FL, które osiągają drugą lub kolejną remisję.</li> <li>• Rekomendowane jest rozważenie terapii podtrzymującej rytuksymabem (lub obinutuzumabem, jeśli ten środek był stosowany do indukcyjnej) u osób z nawrotem choroby, które odpowiedziały na terapię reindukcyjną, nie otrzymały wcześniej terapii podtrzymującej przeciwciałami i nie są kandydatami do terapii wysokodawkowej.</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rekomendowane jest rozważenie rytuksymabu (jeśli jest dostępny) lub monoterapię idelalizybem u osób wymagających leczenia. (Należy pamiętać, że idelalasis nie posiada dopuszczenia do obrotu w Wielkiej Brytanii w tym wskazaniu i nie jest obecnie zalecany przez NHS England w tym celu).</li> <li>Rekomendowane jest rozważenie radioterapii o niskiej dawce dla osób z nawrotem choroby, w celu kontroli objawów.</li> </ul> <p><u>Terapia eksperymentalna</u> Zastosowanie terapii chimerycznymi receptorami antygenowymi (CAR) komórek T jest innowacyjnym i ważnym postępowaniem terapeutycznym dla osób z różnymi typami chłoniaków B-komórkowych, w tym FL.</p> <p><u>Poziomy jakości dowodów naukowych:</u> brak informacji <u>Kategorie rekomendacji:</u> brak informacji</p>

ASCT – autologiczny przeszczep komórek (ang. autologous stem cell transplant); auto-HSC – przeszczep autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. autologous hematopoietic stem cell transplantation); Axi-cel – aksykabtagen cyloleucel; BSH – British Society for Haematology; CAR-T – terapia wykorzystująca zmodyfikowane (chimeryczne) limfocyty T (ang. chimeric antigen receptor T-cell therapy); CEPP – cyklofosfamid, etopozyd, prokarbazyna i prednizon; ChT – chemioterapia; CVP – cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon; DGHO – Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; DLBCL – chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. diffuse large B-cell lymphoma); ECOG – skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych (ang. Eastern Cooperative Oncology Group); ESMO – European Society for Medical Oncology; FND – fludarabina, mitoksantron, deksametazon; GDP – gemcytabina, deksametazon, cisplatyna; HDCT – wysokodawkowa terapia (ang. high-dose therapy); MEP – metotreksat, etopozyd i cisplatyna; NCCN – National Comprehensive Cancer Network; PI3K – inhibitory 3-kinazy fosfoinozytydowej; PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; OS – przeżycie całkowite; PFS – przeżycie wolne od progresji; PEC – cisplatyna, epirubicyna i cyklofosfamid; TIS – tisagenlecleucel

Na poniższym diagramie zaprezentowano ścieżkę postępowania u dorosłych pacjentów w ramach III i kolejnych linii leczenia chłoniaka grudkowego opracowaną na podstawie wytycznych klinicznych oraz aktualnego obwieszczenia MZ<sup>13</sup> dot. finansowania terapii w tym wskazaniu. Na diagramie znajdują się terapie, które są refundowane w Polsce na dzień 1 września 2023 r. Przedstawiono również umiejscowienie wnioskowanej terapii.

**Rysunek 1. Postępowanie w przypadku III i kolejnych linii leczenia chłoniaka grudkowego z uwzględnieniem umiejscowienia wnioskowanej terapii**



\* terapia CAR-T (aksykabtagen cyloleucel oraz tisagenlecleucel) podlegają refundacji w leczeniu chorych na chłoniaki z dużych komórek B w ramach PL B.12, tisagenlecleucel jest dodatkowo refundowany w populacji pacjentów w wieku do 25 lat z nawrotową/oporną ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) w ramach PL B.65

\*\* w II i kolejnych liniach leczenia, skojarzenie obinutuzumabu z chemioterapią (CHOP, CVP lub bendamustyną), w I linii leczenia

<sup>13</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r.



\*\*\* dorośli pacjenci z uprzednio nieleczonym chłoniakiem grudkowym w stopniu 1-3a (refundacja od maja 2023 r.<sup>14</sup>)

dorośli pacjenci z uprzednio leczonym chłoniakiem grudkowym w stopniu 1-3a (refundacja od stycznia 2023 r.<sup>15</sup>)

<sup>^</sup> Copiktra (duvelisyb) podlegał ocenie Agencji w ramach wykazu TLI<sup>16</sup> w dwóch wskazaniach: chłoniak grudkowy (FL) oporny na leczenie co najmniej dwiema wcześniejszymi terapiami układowymi oraz przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch terapii – Rada Przejrzystości nie zarekomendowała uwzględnienia leku Copiktra w wykazie TLI (ocena dla obu wskazań)

<sup>^^</sup> Zydelig (idelalizyb) podlegał ocenie Agencji w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej idelalizybem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 91.1)” – stanowisko Rady Przejrzystości oraz Rekomendacja Prezesa były negatywne

<sup>^^^</sup> Lunsumio (mosunetuzumab) podlegał ocenie Agencji w ramach wykazu TLI<sup>17</sup> w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym (ang. follicular lymphoma, FL), którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe – lek nie został zakwalifikowany do wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności

---

<sup>14</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2023 r.

<sup>15</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r.

<sup>16</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/tii/7669-wykaz-tii-2022>

<sup>17</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/tii/8010-wykaz-tii-2023>

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. W ramach prac nad raportem do dnia przekazania materiałów nie otrzymano żadnej opinii eksperckiej.

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2023 poz. 73), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu chłoniaka grudkowego (ICD-10: C82) są:

- w ramach programu lekowego B.12 „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82; C83; C85)” – w I linii leczenia – obinutuzmab w skojarzeniu z chemioterapią (CHOP, CVP lub bendamustyną), w II i kolejnych liniach leczenia – obinutuzmab w skojarzeniu z bendamustyną;
- w ramach katalogu C (chemioterapii) – siarczan bleomycyny, karboplatyna, chlorambucyl, cisplatyna, kładrybina, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna, epirubicyna, etopozyd, fludarabina, gemcytabina<sup>18</sup>, ifosfamid, lenalidomid<sup>19</sup>, melfalan, merkaptopuryna, metotreksat, oksaliplatyna, pegaspargas, rytuksymab, tioguanina, winkrystyna, hydrochlorek bendamustyny<sup>20</sup>, pleryksafor.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla tisagenlecleucelu (Kymriah) wskazał terapię standardową (ang. standard of care, SoC). W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz Agencji.

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Terapia standardowa (SoC) rozumiana jako powszechnie stosowane schematy chemioterapii, [redacted]	<p>Zaktualizowane w 2020 roku wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, w leczeniu choroby opornej/nawrotowej rekomendują zastosowanie kopanlizybu lub duwelisybu w sytuacji nawrotu/oporności po 2 wcześniejszych liniach leczenia. Obecnie substancje te nie są finansowane w Polsce. (...)</p> <p>Europejskie wytyczne kliniczne wskazują, że w przypadku chorych z dużym obciążeniem chorobą stopnia III - IV w skali Ann Arbor po niepowodzeniu co najmniej 2 linii leczenia, u osób w wieku &lt; 65 r.ż. rekomendowane jest zastosowanie immunochemioterapii, leczenia rytuksymabem, terapii skojarzonej rytuksymabem + lenalidomidem, a w wybranych przypadkach zastosowanie auto-SCT (wczesny nawrót lub transformacja), radioimmunoterapii, terapii idelalizybem oraz zastosowania allo-SCT (ESMO 2020). Rekomendowane jest także rozważenie HDT-ASCR (high-dose therapy with autologous stem cell rescue) u sprawnych osób z nawrotem FL, które osiągają drugą lub kolejną remisję (BSH 2020).</p> <p>Amerykańskie wytyczne kliniczne przypisują poziom rekomendacji 2a dotyczący zastosowania w trzeciej i kolejnych liniach leczenia inhibitorów PI3K - kopanlizybu, inhibitorów EZH2 – tazemetostatu (dodatnia mutacja EXH, EZH2 typu dzikiego lub nieznaną chorobą nawrotową/oporna u pacjentów, u których nie ma zadowalających alternatywnych opcji leczenia) oraz terapii CD-19 CAR-T (aktykaptagen cyloleucel, tisagenlecleucel) i biospecyficznej terapii angażującej komórki T (mosunetuzumab-axgb) (NCCN 2023).</p> <p>W opinii ekspertów u pacjentów w III linii leczenia R/R FL stosowane są następujące schematy chemioterapii: R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid,</p>	Wybór komparatorów dokonany przez wnioskodawcę jest zgodny z aktualną praktyką kliniczną w Polsce.

<sup>18</sup> w przypadku pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe

<sup>19</sup> w przypadku: leczenia w skojarzeniu z rytuksymabem dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczonym / uprzednio leczonym chłoniakiem grudkowym w stopniu 1-3a

<sup>20</sup> w przypadku powolnego przebiegu chłoniaka nieziarnicznego i wystąpienia: oporności na rytuksymab lub wznowy lub progresji choroby po upływie 6 miesięcy od zakończenia leczenia poprzedniej linii lub przeciwskażań do podawania schematów leczenia zawierających antracykliny – leczenie I linii

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
	doksorubicyna, winkrystyna, prednizon), R-CVP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) i BGD (bendamustyna, gemcytabina, deksametazon).	

allo-SCT – allogeniczne przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych; [redacted] BSH – British Society for Haematology; CAR-T – terapia wykorzystująca zmodyfikowane (chimeryczne) limfocyty T (ang. chimeric antigen receptor T-cell therapy); ESMO – European Society for Medical Oncology, NCCN – National Comprehensive Cancer Network; [redacted]

Wnioskodawca jako komparatory dla produktu Kymriah w analizowanym wskazaniu obrał terapię standardową (SoC) scharakteryzowaną w APD jako obejmującą schematy chemioterapii [redacted]

[redacted] Wnioskodawca w odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych przez analizy wskazał, że wymienione przez ekspertów schematy „(...) stanowią obecnie jedyne dostępne leczenie docelowej grupy chorych (...). Odsetki schematów chemioterapii wskazane przez ekspertów należy interpretować w ten sposób, że tylko taka część pacjentów kwalifikuje się do leczenia schematami chemioterapii (schematy [redacted]), natomiast dla pozostałej części chorych brak jest innych opcji leczenia.” Dodatkowo zgodnie z [redacted], wynika, że jeśli pacjenci ramach III i kolejnej linii leczenia nie są kwalifikowani do leczenia w postaci chemioterapii, kierowani są do udziału w badaniach klinicznych. Wybór komparatorów dokonany przez wnioskodawcę jest zgodny z wytycznymi klinicznymi. Analitycy Agencji nie uzyskali opinii eksperckiej, która pozwoliłaby na pełną weryfikację założeń przedstawionych przez wnioskodawcę.

Potencjalny komparator dodatkowy dla leku Kymriah może stanowić auto-SCT (autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych), radioimmunoterapia, oraz zastosowanie allo-SCT (allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych), które są wymieniane w wytycznych klinicznych jako opcja leczenia pacjentów młodych w dobrym stanie sprawności, u których choroba charakteryzuje się wysokim ryzykiem nawrotu (ESMO 2020). Wnioskodawca w odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych przez analizy wskazał, że [redacted]

## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę było wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa leku Kymriah (tisagenlecleucel) stosowanego w terapii nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka grudkowego u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego

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

**Tabela 9. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z nawracającym/opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (ang. relapsed/refractory follicular lymphoma, R/R FL), którzy otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego	Niespełnienie kryteriów włączenia.	Populacja zgodna z wnioskowaną
Interwencja	Kymriah (tisagenlecleucel) (TIS)	Niespełnienie kryteriów włączenia.	Brak uwag.
Komparator	Terapia standardowa (ang. standard of care, SoC)	Niespełnienie kryteriów włączenia.	Komentarz w rozdz. 3.6
Punkty końcowe	<u>Skuteczność:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie według oceny niezależnej komisji,</li> <li>• czas trwania odpowiedzi na leczenie,</li> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby,</li> <li>• przeżycie całkowite.</li> </ul> <u>Bezpieczeństwo:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach.</li> </ul>	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia	Brak uwag.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>• prospektywne, kontrolowane, badania kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych,</li> <li>• badania jednoramienne,</li> <li>• badania efektywności praktycznej,</li> <li>• przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• opisy przypadków, serie przypadków,</li> <li>• przeglądy wykonane w sposób niesystematyczny,</li> <li>• analizy post hoc,</li> <li>• artykuły przeglądowe i poglądowe.</li> </ul>	Brak uwag.
Status publikacji	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania opublikowane w formie pełnotekstowej,</li> <li>• w uzasadnionych przypadkach abstrakty/doniesienie konferencyjne itp.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• doniesienia konferencyjne zawierające jedynie wyniki częściowe,</li> <li>• raporty badań klinicznych,</li> <li>• listy do redakcji</li> </ul>	Brak uwag.

R/R FL – nawracający/oporny na leczenie chłoniak grudkowy (ang. relapsed/refractory follicular lymphoma), SoC – terapia standardowa (ang. standard of care)

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dokonano przeszukania baz: Medline przez PubMed, EMBASE, the Cochrane Library. Ponadto w celu wyszukiwania istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz przeszukano strony internetowe wybranych agencji rządowych HTA oraz Center for Reviews and Dissemination. Przeszukano także strony internetowe wybranych agencji rządowych EMA, FDA oraz URPL. Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 09.02.2023 r.

Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził przeszukiwanie baz (21.08.2023 r.) po dacie złożenia wniosku celem uzupełnienia analiz w odpowiedzi na pismo Agencji OT.423.1.30.2023.2.PZ ws. niespełnienia wymagań minimalnych).

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

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w dniu 01.09.2023 r. W wyniku wyszukiwań własnych nie odnaleziono nowych publikacji, które spełniałyby kryteria włączenia do raportu.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno jednoramienne, wieloośrodkowe badanie ELARA (publikacje: Fowler 2022, EMA 2022, NCT03568461) dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa tisagenlecleucelu w leczeniu pacjentów z chłoniakiem grudkowym (N=98), u których nastąpiła wznowa po autologicznym HSCT, lub u których wystąpiła oporność na ostatnią linię leczenia (tj. brak odpowiedzi lub wznowa  $\leq 6$  miesięcy po zakończeniu terapii drugiej lub kolejnej linii).

Nie odnaleziono natomiast badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z terapią standardową (SoC) w docelowej populacji pacjentów. W związku z tym, w ramach analizy klinicznej wnioskodawcy przedstawiono wyniki porównania pośredniego zaprezentowanego w ramach publikacji Salles 2022 (wykorzystującego dane pacjentów z rejestru Re-CORD-FL) abstr. konferencyjnego Hao 2021, publikacja Hao 2023 (dane pacjentów z rejestru Flatiron). Porównanie pośrednie przedstawione w publikacjach Salles 2022 oraz Hao 2021, Hao 2023 przeprowadzono wykorzystując dane dotyczące poszczególnych pacjentów leczonych terapią standardową, które pochodziły z retrospektywnych badań wykorzystujących dane z rejestru ReCORD-FL oraz Flatiron, które zestawiono z danymi dotyczącymi chorych leczonych tisagenlecleucelem w jednoramiennym badaniu ELARA. Współczynnik ryzyka obliczono za pomocą ważonego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa w celu pośredniego porównania ELARA i ReCORD-FL / Flatiron.

Rejestr ReCORD-FL obejmował dane dotyczące 187 pacjentów z 10 ośrodków onkologicznych zlokalizowanych w Europie i Ameryce Północnej. Populacja rejestru obejmowała dorosłych pacjentów z potwierdzonym histologicznie (stopień 1, 2 lub 3A) nawracającym/opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym, po dwóch lub większej liczbie linii leczenia obejmujących przeciwciała anti-CD20 i związki alkilujące. Leczenie pacjentów obejmowało terapię standardową, w której skład zaliczono: przeciwciała anti-CD20 + związek alkilujący, przeciwciała anti-CD20 w monoterapii, przeciwciała anti-CD20 + związek niealkilujący, idelalizyb, związek alkilujący w połączeniu z substancją inną niż przeciwciała anti-CD20 oraz leczenie z zastosowaniem substancji czynnych innych niż przeciwciała anti-CD20 i związki alkilujące. 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). Mediana follow-up wyniosła 57 miesięcy. Rejestr Flatiron obejmował dane dotyczące 98 pacjentów z 280 klinik onkologicznych w Stanach Zjednoczonych. Populacja rejestru obejmowała dorosłych pacjentów z potwierdzonym histologicznie (stopień 1, 2 lub 3A) nawracającym/opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym, po dwóch lub większej liczbie

linii leczenia obejmujących przeciwciało anti-CD20 i związki alkilujące. Leczenie pacjentów obejmowało terapię standardową, w której skład zaliczono: przeciwciało anti-CD20 (rytuksymab, obinutuzumab lub ofatumumab) i leki alkilujące (cyklofosamid, karmustyna, bendamustyna, ifosfamid, karboplatyna, oksaliplatyna, cisplatyna, melfalan, chlorambucyl, busulfan, dakarbazyna lub prokarbazyna). Mediana follow-up wyniosła 12,2 mies.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono także badanie Van Oers 2006 – randomizowane badanie III fazy (porównanie schematów R-CHOP vs CHOP), które posłużyło do zestawienia wyników dot. analizy bezpieczeństwa TIS z terapią standardową (schematy CHOP i R-CHOP).

Zidentyfikowano również jednoośrodkowe badanie jednoramienne A2101J (NCT02030834; publikacja Schuster 2017) typu *case-series*. Badanie przeprowadzono w celu określenia skuteczności, bezpieczeństwa i farmakokinetyki tisagenlecleucelu stosowanego u pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) lub z chłoniakiem grudkowym (FL) (u których przewidywana długość przeżycia została określona na < 2 lata oraz którzy osiągnęli częściową odpowiedź lub stabilizację choroby po ostatniej zastosowanej linii leczenia).

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W tabelach poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę badania ELARA. Szczegółowa charakterystyka badań włączonych do analizy znajduje się w rozdz. 4.2.1 analizy klinicznej wnioskodawcy, natomiast charakterystyka badania A2101J w rozdz. 6.3 AKL wnioskodawcy.

**Tabela 10. Skrótowa charakterystyka badania ELARA włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>ELARA</b> (publikacje: Fowler 2022, EMA 2022, NCT03568461) <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharmaceuticals</p>	<p><u>Typ badania:</u> wieloośrodkowe (30 ośrodków z 12 krajów Europy, Japonii, Australii i USA), jednoramienne, otwarte badanie kliniczne II fazy. <u>Hipoteza:</u> brak <u>Okres obserwacji [mies.], mediana (zakres/IQR) analiza okresowa:</u> Mediana 16,6 (IQR 13,80-20,21) mies. dla pacjentów po infuzji (n=97) – analiza bezpieczeństwa; Mediana 16,9 (IQR 13,8-20,2) mies. dla 94 pacjentów (96%), którzy podlegali ocenie skuteczności terapii. <u>Interwencja:</u> tisagenlecleucel (TIS) w pojedynczej infuzji (<math>0,6 \times 10^8</math> - <math>6,0 \times 10^8</math> żywych limfocytów T posiadających receptor CAR) Populację ITT stanowili pacjenci zrekrutowani, natomiast ocena skuteczności była przeprowadzona w populacji mITT. EMA<sup>23</sup> zaznaczyła, że między populacjami mITT i ITT różnicę stanowił tylko 1 pacjent, tym samym populację mITT można uznać za dopuszczalną. <u>Populacja pacjentów (mITT):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci, u których przeprowadzono infuzję TIS (<i>tisagenlecleucel infused set</i>): N=97*** <ul style="list-style-type: none"> <li><i>safety set</i> – wszyscy pacjenci, którzy otrzymali tisagenlecleucel; populacja ta została poddana ocenie we wszystkich analizach bezpieczeństwa: n=97;</li> <li>pacjenci, którzy otrzymali tisagenlecleucel i zgodnie z</li> </ul> </li> </ul>	<p><u>Wybrane kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dorośli (w wieku <math>\geq 18</math> lat) z potwierdzonym histologicznie FL (stopień 1, 2 lub 3A),</li> <li>oporność na drugą lub kolejną linię leczenia systemowego (w tym przeciwciało anti-CD20 i środek alkilujący) lub nawrót choroby w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu drugiej lub kolejnej linii leczenia systemowego,</li> <li>nawrót choroby podczas terapii podtrzymującej przeciwciałem anti-CD20 (po co najmniej dwóch liniach terapii) lub w ciągu 6 mies. po zakończeniu leczenia podtrzymującego,</li> <li>nawrót choroby po auto-HSCT,</li> <li>choroba mierzalna radiograficznie,</li> <li>status ECOG 0 lub 1,</li> <li>spełnienie określonych wartości parametrów laboratoryjnych bez transfuzji w momencie screeningu (...)</li> <li>prawidłowa czynność płuc zdefiniowana jako brak lub łagodna duszność (<math>\leq 1</math> stopnia), wysycenie tlenem &gt; 90% mierzone pulsoksymetrią w pomieszczeniu.</li> </ul> <p><u>Wybrane kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>transformacja histologiczna,</li> <li>FL stopnia 3B,</li> <li>wcześniejsza terapia anti-CD19, terapia genowa, adoptywna terapia komórkami T, allo-HSCT,</li> <li>aktywne zajęcie ośrodkowego układu nerwowego przez nowotwór, aktywne neurologiczne zaburzenia autoimmunologiczne lub zapalne (np. zespół Guillain-Barré, stwardnienie zanikowe boczne),</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>CRR – wskaźnik całkowitej odpowiedzi na leczenie.</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PFS – przeżycie wolne od progresji;</li> <li>OS – przeżycie całkowite;</li> <li>DOR – czas trwania odpowiedzi;</li> <li>ORR – wskaźnik ogólnej odpowiedzi na leczenie;</li> <li>PROs – wyniki jakości życia zgłaszane przez pacjentów</li> <li>Profil bezpieczeństwa;</li> <li>Analiza kinetyki TIS.</li> </ul>

<sup>23</sup> European Medicines Agency. Assessment report. Kymriah. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kymriah-h-c-4090-ii-0044-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kymriah-h-c-4090-ii-0044-epar-assessment-report-variation_en.pdf)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>oceną Independent Review Committee (IRC) mieli mierzalną chorobę na początku badania (EAS, efficacy analysis set): n=94;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– podgrupa pacjentów EAS, u których rozpoznano R/R FL na początku badania i którzy otrzymali zalecaną dawkę leku, u których nie zanotowano żadnego z odchyień protokołu (PPS, per-protocol set): n=85</li> </ul> <p><u>9 pacjentów zostało wyłączonych z podgrupy EAS ze względu na odchylenia protokołu:</u> u 4 pacjentów nie przeprowadzono oceny szpiku kostnego, ale przeprowadzono pełną ocenę radiologiczną na początku badania, a u 1 pacjenta nie wykonano badania PET, ale przeprowadzono tomografię komputerową na początku badania. 4 pacjentów otrzymało dawkę niższą niż zalecana.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• obecność aktywnego lub przebytego zapalenia wątroby typu B lub C,</li> <li>• HIV lub niekontrolowane, ostre, zagrażające życiu zakażenie bakteryjne, wirusowe lub grzybicze,</li> <li>• zaburzenia repolaryzacji serca, w tym przebyty zawał mięśnia sercowego, dusznica bolesna lub pomostowanie aortalno-wieńcowe w ciągu 6 miesięcy przed infuzją TIS, klinicznie istotne zaburzenia rytmu serca,</li> <li>• LVEF &lt;45%, NYHA III lub IV,</li> <li>• wcześniejszy lub współistniejący nowotwór złośliwy z wyjątkiem odpowiednio leczonego raka podstawonokomórkowego lub raka płaskonabłonkowego, raka in situ szyjki macicy lub piersi, leczonego i bez cech nawrotu choroby przez ≥3 lata przed włączeniem do badania, pierwotnego nowotworu złośliwego, który został całkowicie wycięty i który pozostawał w całkowitej remisji przez ≥3 lata w momencie włączenia do badania,</li> <li>• kobiety ciężarne, karmiące piersią, w wieku rozrodczym (to znaczy wszystkie kobiety zdolne fizjologicznie do zajścia w ciążę, chyba że stosowały wysoce skuteczne metody antykoncepcji ≥12 miesięcy po infuzji i do czasu, gdy komórki CAR-T nie były już obecne w qPCR w dwóch kolejnych testach),</li> </ul> <p><u>Pacjenci z chorobą oporną na leczenie ostatniej linii, n (%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nawrót w ciągu 6 miesięcy: 22 (22,7)</li> <li>• wcześniejszy auto-HSCT: 35 (36,1)</li> <li>• nawrót ≤12 miesięcy po HSCT: 15 (15,5)</li> <li>• oporność* na co najmniej dwa schematy leczenia: 69 (71,1)</li> <li>• <b>pacjenci z podwójną opornością**:</b> <b>66 (68,0) – populacja najbardziej zbliżona do wnioskowanej, dane nieopublikowane</b></li> <li>• <u>Mediana wieku (IQR):</u> 57,0 (49-64)</li> </ul>	

\* oporność definiuje się jako brak odpowiedzi na poprzednie leczenie (SD/PD jako najlepsza odpowiedź) lub PD w ciągu 6 miesięcy od zakończenia poprzedniego leczenia;

\*\* podwójna oporność jest definiowana jako brak odpowiedzi lub nawrót w ciągu 6 miesięcy po leczeniu środkami anti-CD20 i środkami alkilującymi, w dowolnym schemacie;

\*\*\* wszyscy pacjenci, którzy otrzymali tisagenlecleucel; populacja ta została poddana ocenie we wszystkich analizach bezpieczeństwa

allo-HSCT – allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych (ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplant); auto-HSCT – autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych (ang. autologous hematopoietic stem cell transplant); CRR – wskaźnik całkowitej odpowiedzi na leczenie (ang. complete response rate), DOR – czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. duration of response), ECOG – skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group; eGFR - szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. estimated glomerular filtration rate); FL – chłoniak grudkowy (ang. follicular lymphoma); HIV - ludzki wirus niedoboru odporności (ang. human immunodeficiency virus); LVEF - frakcja wyrzutowa lewej komory serca (ang. left ventricle ejection fraction); NYHA - klasyfikacja niewydolności serca wg New York Heart Association, ORR – wskaźnik ogólnej odpowiedzi na leczenie (ang. overall response rate), OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival), PFS – przeżycie bez progresji choroby (ang. progression free survival), PROs – wyniki zgłaszane przez pacjentów (ang. patient-reported outcomes), TIS – tisagenlecleucel

### Charakterystyka punktów końcowych

W poniższych tabelach przedstawiono definicje analizowanych punktów końcowych badania ELARA, rejestru ReCORD-FL i Flatiron, oraz charakterystykę kwestionariuszy wykorzystanych do oceny jakości życia pacjentów w badaniu ELARA.

Tabela 11 Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (Źródło: AKL wnioskodawcy)

Odowiedź	Definicja
<b>Przeżycie bez progresji choroby (PFS)</b>	<p>Przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival, PFS) było drugorzędowym punktem końcowym w badaniu ELARA. PFS był definiowany jako czas od pierwszej infuzji tisagenlecleucelu (w populacji EAS, N=94) lub czas od włączenia do badania w populacji wszystkich pacjentów włączonych do badania (enrolled set, N=98), do pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.</p> <p>W rejestrze ReCORD-FL oraz Flatiron w przypadkach, dla których brakowało dat dotyczących progresji klinicznej lub nie były one rejestrowane w rutynowej praktyce, rozpoczęcie nowej terapii przeciwnowotworowej było uważane za zdarzenie związane z progresją choroby.</p>
<b>Przeżycie całkowite (OS)</b>	<p>Przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS) definiowane jako czas pomiędzy pierwszą dawką leku, a zgonem z dowolnej przyczyny było drugorzędowym punktem końcowym w badaniu ELARA.</p> <p>W rejestrze ReCORD-FL, przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS) zdefiniowano jako czas do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Jeśli nie zaobserwowano zgonu, wówczas OS cenzurowano w ostatnim dniu, w którym wiadomo było, że pacjent żyje.</p> <p>W rejestrze Flatiron zgon został oceniony przez Flatiron Health na podstawie wielu źródeł danych (EHR, indeks zgonów, ubezpieczenie społeczne i dane z nekrologów). Jeśli zgon nie został odnotowany, OS był cenzurowany w dniu ostatniej aktywności pacjenta w sieci Flatiron (odpowiadającej ostatniej wizycie pacjenta w klinice). Data aktywności została zdefiniowana jako punkt w czasie, w którym rekord został wprowadzony jako ustrukturyzowana aktywność wyodrębniona w EHR, wskazując, że pacjent żył w tym czasie.</p>
<b>Odpowiedź na leczenie</b>	<p>Całkowita odpowiedź na leczenie (ang. complete response rate, CRR) w badaniu ELARA została definiowana w oparciu o najlepszą odpowiedź określoną przez Independent Review Committee (IRC) zgodnie z kryteriami odpowiedzi Lugano 2014.</p> <p>W publikacji ReCORD wskaźnik całkowitej odpowiedzi (ang. complete response rate, CRR) na leczenie został zdefiniowany jako odsetek pacjentów osiągających całkowitą odpowiedź na zindeksowaną linię leczenia (ang. line of treatment, LoT). Ogólna odpowiedź na leczenie (ang. overall response rate, ORR) została zdefiniowana jako odsetek pacjentów, u których uzyskano całkowitą lub częściową odpowiedź na zindeksowaną LoT.</p> <p>W rejestrze Flatiron łączono skany radiologiczne w punkty czasowe oceny, które obejmują obrazowanie wykonane w oknie +14 dni. Jeśli w okresie 14 dni wykonano więcej niż jeden skan radiologiczny, został on wyodrębniony jako pojedyncza ocena odpowiedzi w świecie rzeczywistym, a data oceny została zarejestrowana jako najwcześniejsza data skanowania spośród tych ocen.</p>
<b>Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)</b>	<p>Czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response, DOR) definiowany jako czas od osiągnięcia całkowitej (CR) lub częściowej (PR) odpowiedzi na leczenie, do nawrotu choroby lub zgonu, na podstawie oceny niezależnej komisji (ang. Independent Review Committee, IRC) był drugorzędowym punktem końcowym w badaniu ELARA.</p>
<b>Czas do kolejnego leczenia lub zgonu</b>	<p>Czas do kolejnego leczenia lub zgonu (TNT-D) zdefiniowano jako czas do rozpoczęcia nowego leczenia przeciw chłoniakowi (w tym przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych) lub śmierci z jakiegokolwiek przyczyny. Pacjenci bez zdarzeń w trakcie obserwacji byli cenzurowani w dniu ostatniego kontaktu.</p>

CRR – wskaźnik całkowitej odpowiedzi na leczenie (ang. complete response rate), DOR – czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. duration of response), EAS – efficacy analysis set, OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival), PFS – przeżycie bez progresji choroby (ang. progression free survival)

Tabela 12 Charakterystyka kwestionariuszy dot. oceny jakości życia w badaniu ELARA

Nazwa kwestionariusz/skali	Krótką charakterystyka	Kierunek zmiany
<b>SF-36</b>	<p>Kwestionariusz składa się z 36 pytań, które podzielone są na 8 kategorii: funkcjonowanie fizyczne – ograniczenia z powodu zdrowia fizycznego (PF – ang. physical functioning), wpływ funkcjonowania fizycznego na życie codzienne, ból, ogólne postrzeganie zdrowia, wpływ stanu emocjonalnego na życie codzienne, funkcjonowanie społeczne – ograniczenia z powodu problemów emocjonalnych lub ze zdrowiem fizycznym, zdrowie psychiczne, witalność, osobno oceniane jest pytanie 2, jako tzw. „reported health transition” (HT – ang. health transition), czyli ocena aktualnego stanu zdrowia w porównaniu do stanu zdrowia sprzed roku.</p> <p>Wyniki można przedstawić w skali 0 do 100, gdzie 0 to najniższy możliwy wynik w danej kategorii, 100 – to wynik maksymalny dla tej kategorii</p>	<p>Każdy wynik równy 50 (dla wszystkich kategorii) oznacza wynik równy przyjętej normie, niższy niż 50 – wynik poniżej normy, wyższy niż 50 – wynik powyżej normy. Im wyższy wynik uzyskany z poszczególnych kategorii i skal, tym lepsza ocena HRQOL przez pacjenta.</p>
<b>FACT-Lym</b>	<p>Kwestionariusz FACT-Lym obejmuje pytania dot. dobrostanu fizycznego, dobrostanu społecznego /rodzinnego, dobrostanu emocjonalnego, dobrego samopoczucia funkcjonalnego.</p> <p>Formularz Lym zawiera pytania dotyczące objawów klinicznych (ból, obrzęk, gorączka, potliwość w nocy, świąd skóry, bezsenność, zmęczenie, zmniejszenie masy ciała, utrata apetytu, inne objawy niepokojące pacjenta).</p>	<p>Ocena objawów chłoniaka: im wyższy wynik, tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Ocena objawów chłoniaka: poprawa – wzrost o <math>\geq 3</math> punkty, pogorszenie – zmniejszenie o <math>\geq 3</math> punkty względem wartości początkowej.</p>
<b>EQ-5D-3L*</b>	<p>Część opisowa kwestionariusza zawiera 5 domen, takich jak: mobilność; samoobsługa; zwykle, codzienne czynności; ból/dyskomfort oraz lęk/depresja, ocenianych w przypadku EQ 5D-3L za pomocą 5-stopniowej skali „brak problemów” (poziom 1), „niewielkie problemy”</p>	<p>Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia.</p>



Nazwa kwestionariusz/skali	Krótką charakterystyka	Kierunek zmiany
	(poziom 2), „umiarkowane problemy” (poziom 3), „poważne problemy” (poziom 4) i „ekstremalne problemy” (poziom 5).	

\* wyniki oceny jakości życia poszczególnych pacjentów w badaniu ELARA (data odcięcia: marzec 2022 r.) zostały wykorzystane przez wnioskodawcę do oszacowania użyteczności stanów zdrowia w modelu ekonomicznym. W AKL wnioskodawcy nie przedstawiono jednak wyników dot. jakości życia pacjentów ocenionej przy pomocy kwestionariusza EQ 5D 3L

FACT-Lym – kwestionariusz do oceny objawów chłoniaka (ang. Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma), SF-36 – Short Form-36 Health Survey

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości włączonego do przeglądu jednoramiennego badania ELARA z wykorzystaniem skali NICE. Badanie ELARA uzyskało siedem punktów na osiem możliwych do zdobycia. Punkt został odjęty za to, że w opisie badania nie odnaleziono stwierdzenia wskazującego na fakt, że pacjenci byli włączani do badania kolejno.

Badanie A2101J również zostało ocenione w skali NICE na 6/8 pkt. – punkty odjęto ze względu na brak inf. dot. włączania pacjentów do badania oraz na fakt, że badanie było prowadzone w jednym ośrodku badawczym. Zdaniem analityków Agencji przeprowadzona przez wnioskodawcę ocena badania została przeprowadzona w sposób prawidłowy.

Wnioskodawca nie dokonał oceny jakości publikacji Salles 2022, abstr. Hao 2021 i Hao 2023.

#### Ocena heterogeniczności badań

W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy przedstawiono wyniki 3 publikacji: Salles 2022 (wykorzystującego dane pacjentów z rejestru Re-CORD-FL) i abstr. konferencyjny Hao 2021, Hao 2023 (dane pacjentów z rejestru Flatiron) prezentujących wyniki porównania pośredniego terapii tisagenlecleucelem z terapią standardową (zgodnie z rejestrem Re-CORD-FL pacjenci przyjmowali schematy SoC: BR, R-CHOP, DHAP, R-CVP, R-EPOCH, EPOCH oraz RICE. Terapia standardowa w rejestrze Flatiron obejmowała przeciwciała anti-CD20 (rytuksymab, obinutuzumab lub ofatumumab) i leki alkilujące (cyklofosfamid, karmustyna, bendamustyna, ifosfamid, karboplatyna, oksaliplatyna, cisplatyna, melfalan, chlorambucyl, busulfan, dakarbazyna lub prokarbazyna).

Zgodnie z AKL wnioskodawcy: „Przeprowadzono porównanie pośrednie leczenia dla 97 pacjentów z badania ELARA i 143 pacjentów z rejestru ReCORD-FL z wykorzystaniem pełnych danych na temat odpowiednich, wstępnie zdefiniowanych zmiennych wyjściowych i czynników prognostycznych. Dla kohorty pacjentów leczonych terapią standardową wybrano jedną linię leczenia na pacjenta przy użyciu propensity score model w celu zidentyfikowania linii leczenia z najwyższymi szansami na włączenie do badania ELARA, w zależności od charakterystyki wyjściowej i czynników prognostycznych na początku leczenia. Po wybraniu linii leczenia przeprowadzono skorygowane porównanie pośrednie leczenia stosując metodę ważenia według prawdopodobieństwa. (...) W metodzie tej każdemu pacjentowi z badania ELARA przypisano wagę równą 1, podczas gdy pacjenci w kohorcie terapii standardowej byli ważeni według prawdopodobieństwa spełnienia kryteriów włączenia do badania ELARA. Wielkość kohorty terapii standardowej po ważeniu (tj. suma wag) wynosiła 99 (Salles 2022).”

Zgodnie z AKL wnioskodawcy: „Pacjenci z kohorty SoC, których wynik propensity score nie mieścił się w zakresie propensity score z kohorty badania ELARA, zostali wykluczeni z procesu ważenia. Zgodnie z podejściem ważenia według prawdopodobieństwa, pacjenci z kohorty SoC z dopasowanym PS większym niż 0,5 byli ważeni w górę (tj. przypisywano im wagę większą niż 1), podczas gdy pacjenci z dopasowanym PS mniejszym niż 0,5 byli ważeni w dół (przypisywano im wagę mniejszą niż 1). Ostateczna wielkość próby kohorty SoC po ważeniu mogła być większa lub mniejsza niż pierwotna (nieważona) wielkość próby, w zależności od liczby wykluczonych pacjentów i pierwotnej wielkości próby odpowiednio do populacji docelowej (z badania ELARA). W celu zmniejszenia systematycznych różnic w charakterystyce wyjściowej między kohortą z badania ELARA, a kohortą SoC, przyjęto podejście ważenia według wartości ujemnych. Wielkość kohorty terapii standardowej po ważeniu (tj. suma wag) wynosiła 88 (Hao 2023).”

Współczynnik ryzyka obliczono za pomocą ważonego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa w celu pośredniego porównania ELARA i ReCORD-FL / Flatiron.

Szczegółowa analiza homogeniczności badań znajduje się w AKL wnioskodawcy w rozdz. 4.3.2.1 (dla badania ELARA i ReCORD-FL) i 4.3.2.2. (dla badania ELARA i Flatiron).

**Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (rozdz. 5 AKL wnioskodawcy):**

- *Jedynym odnalezionym badaniem, na podstawie którego oceniano skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej interwencji było poprawnie zaprojektowane, niekontrolowane badanie drugiej fazy dotyczące nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka grudkowego po co najmniej dwóch liniach leczenia systemowego (ELARA). Populację włączoną do analizy skuteczności i bezpieczeństwa stanowiło 97 pacjentów, którzy otrzymali infuzję tisagenlecleucelu. Populacja EAS (Efficacy Analysis Set) obejmowała wszystkich pacjentów, którzy otrzymali wlew tisagenlecleucelu i mieli mierzalną chorobę zgodnie z oceną Independent Review Committee (IRC). Populacja per-protocol składała się z podgrupy pacjentów EAS, u których nie zanotowano żadnego z następujących odchyłeń protokołu: diagnoza choroby innej niż FL na początku badania, brak lub niepełna dokumentacja choroby na początku badania i otrzymywanie mniejszej niż zalecana dawki  $0,6 \times 10^8$  żywych komórek T CAR+.*

**Komentarz analityków Agencji:**

W analizie klinicznej nie przedstawiono wyników dotyczących skuteczności stosowania tisagenlecleucelu oraz komparatorów w subpopulacji pacjentów z podwójną opornością, która stanowi populację docelową wniosku (liczebność próby: 66 pacjentów). Do porównania pośredniego przeprowadzonego w ramach publikacji Salles 2022 (ReCORD-FL) i Hao 2021, Hao 2023 (Flatiron) wykorzystano wyniki badania ELARA dotyczące populacji wszystkich chorych, u których przeprowadzono infuzję Kymriah (liczebność próby: 97 pacjentów) (data odcięcia danych: marzec 2021 r. okres obs. 15 mies.). Populacja z podwójną opornością była jednak ujęta w protokole badania.



- *Kolejnym ograniczeniem analizy może być niewielka liczba oraz niska jakość dowodów dotyczących skuteczności komparatora (SoC) w ocenianym wskazaniu. Spowodowane może być to względami etycznymi, wynikającymi z kwestii podawania w kolejnych liniach leczenia terapii, które nie przynoszą korzyści terapeutycznych, a jedynie można uznać je za terapie paliatywne.*

**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:**

- Ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania tisagenlecleucelu (TIS) w badaniu ELARA przedstawiono w populacji pacjentów, którzy zgodnie z oceną Independent Review Committee (IRC) mieli mierzalną chorobę na początku badania (EAS, n=94). Natomiast ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa TIS przedstawiono w ramach porównania pośredniego przeprowadzonego wśród wszystkich pacjentów, którzy otrzymali infuzję TIS (n=97).

Dodatkowo należy zwrócić uwagę, iż u 9 z 94 pacjentów odnotowano znaczące odchylenia protokołu: 4 pacjentów otrzymało dawkę niższą niż zalecana, u 4 pacjentów nie przeprowadzono oceny szpiku kostnego, a u 1 pacjenta nie wykonano badania PET. Pomimo odchyłeń protokołu pacjenci ci zostali uwzględnieni w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa, co mogłoby wpływać na uzyskiwane wyniki.

- Należy podkreślić ograniczenia związane z porównaniem pośrednim przedstawionym w ramach publikacji Salles 2022 oraz Hao 2021 związane m.in.: z różnicami w wyjściowych czynnikach prognostycznych między kohortami ELARA i rejestrze ReCORD-FL. Ocena kliniczna progresji choroby w rejestrze ReCORD-FL nie była przeprowadzana zgodnie z wcześniej ustalonym harmonogramem lub zgodnie z wcześniej zdefiniowanymi kryteriami. Na powyższe ograniczenia zwrócili uwagę również autorzy porównania pośredniego. Ponadto przez jednoramienny charakter badania ELARA niemożliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator. Dodatkowo należy podkreślić, iż dokonano porównania wyników badania klinicznego, charakteryzującego się ścisłymi kryteriami włączenia i koniecznością stałego monitorowania pacjentów z wynikami pacjentów uzyskiwanymi w ramach praktyki klinicznej pozyskanymi z rejestrów. Sposób opieki nad pacjentami mógł znacznie od siebie odbiegać pomiędzy uwzględnionymi badaniami. Należy również zaznaczyć, że dane z rejestru ReCORD-FL i Flatiron stanowiły historyczną grupę kontrolną dla badania ELARA (dane z rejestru ReCORD dot. pacjentów u których rozpoznanie FL nastąpiło przed 2018 r., ale nie wcześniej niż 1 stycznia 1998 r., z rejestru Flatiron dane obejmowały lata: 2011-2020). Wątpliwości te zostały również poruszone w raporcie EMA 2022 i ocenach wniosków refundacyjnych G-BA 2022 oraz HAS 2022.

Należy również zaznaczyć, że w ramach porównania pośredniego przyjęto dane dla okresu obserwacji 15 mies., natomiast w publikacji głównej do badania ELARA (tj.: Fowler 2022) okres obserwacji wyniósł 16,9 mies. (analiza skuteczności). Mediany okresów obserwacji pacjentów rejestru ReCORD-FL wynosiła 22 mies. a rejestru Flatiron 14 mies. W ramach publikacji Salles 2022 (ReCORD-FL) oraz Hao 2021, Hao 2023 (Flatiron) nie przeprowadzono oceny profilu bezpieczeństwa terapii standardowych stosowanych u pacjentów z chłoniakiem grudkowym. Ponadto w ramach publikacji Salles 2022 (ReCORD-FL) oraz Hao 2021 (Flatiron) nie przeprowadzono oceny jakości życia pacjentów.

- Wyniki jakości życia w skali FACT-Lym oraz SF-36 badania ELARA zostały przedstawione w sposób opisowy, uniemożliwiający przeprowadzenie obliczeń statystycznych. Dodatkowo należy zaznaczyć, że nie wszyscy pacjenci wypełnili kwestionariusze QoL na początku badania (kwestionariusze zostały wypełnione przez 79 pacjentów (81%)), a liczba pacjentów wypełniających kwestionariusze QoL spadała z każdym pomiarem (po 3 mies. kwestionariusze wypełniło ok. 70% pacjentów, a po 6 mies. ok. 65%). W związku z powyższym analiza jakości życia obarczona jest znaczną niepewnością. Liczne ograniczenia oceny jakości życia pacjentów badania ELARA podkreśliła również niemiecka agencja G-BA w ocenie z 2022 r. Agencja G-BA zwróciła uwagę na ograniczenia związane z metodyką oceny jakości życia (brak komparatora w badaniu ELARA, ilość i czas pomiarów QoL). Ponadto ocena jakości życia powinna być przeprowadzona nie wcześniej niż 3 miesiące po podaniu Kymriah. G-BA nie wzięła pod uwagę wyników jakości życia przy ocenie wniosku.

#### 4.1.3.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

##### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (rozdz. 5 AKL wnioskodawcy):

- Efektywność zastosowania standardowej terapii (SoC) w III i kolejnych liniach leczenia nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka grudkowego przedstawiono w oparciu o wyniki pochodzące z dwóch badań – ReCORD-FL (Salles 2022) i Flatiron (Hao 2021). Dane dotyczące SoC uzyskano z badania ReCORD-FL - globalnego retrospektywnego badania kohortowego wyników klinicznych u chorych na r/r FL spełniających kryteria kwalifikacji do badania ELARA, którzy byli leczeni w ramach rutynowej praktyki w 10 ośrodkach akademickich w Ameryce Północnej i Europie. Do badania ReCORD-FL włączono łącznie 187 chorych leczonych wcześniej  $\geq 2$  liniami leczenia, z medianą obserwacji od trzeciej linii wynoszącą 57 miesięcy (Salles 2022). W badaniu Flatiron wykorzystano dane dotyczące SoC, pochodzące z amerykańskiej bazy Flatiron Health Research Database (Flatiron). Flatiron jest bazą danych pochodzącą z elektronicznej dokumentacji medycznej z ponad 280 klinik onkologicznych. Dane dotyczące poszczególnych pacjentów z Flatiron zostały wykorzystane do stworzenia zewnętrznego ramienia kontrolnego w celu przeprowadzenia pośredniego porównania z badaniem ELARA. Kryteria włączenia i wyłączenia z badania ELARA zostały zastosowane do zewnętrznego ramienia kontrolnego (Hao 2021).*

##### Komentarz Agencji:

Wnioskodawca jako komparatory dla produktu Kymriah w analizowanym wskazaniu obrał terapię standardową (SoC) scharakteryzowaną w APD jako obejmującą schematy chemioterapii:

Należy zwrócić uwagę, iż schematy leczenia, które stosowali

pacjenci w ramach terapii standardowej (SoC) z rejestru Re-CORD nie pokrywały się w pełni z komparatorami obranymi przez wnioskodawcę.

Wśród schematów odnotowanych w rejestrze Re-CORD-FL [redacted] znalazły się: schemat BR (bendamustyna + rytuksymab), R-DHAP (rytuksymab, deksametazon, cytarabina, cisplatyna), DHAP (deksametazon, cytarabina, cisplatyna), R-EPOCH (rytuksymab, etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna), EPOCH (etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna), RICE (rytuksymab, ifosfamid, karboplatyna, etopozyd). [redacted]

Leczenie pacjentów w rejestrze Flatiron obejmowało terapię standardową, w której skład zaliczono: przeciwciało anty-CD20 (rytuksymab, obinutuzumab lub ofatumumab) i leki alkilujące (cyklofosfamid, karmustyna, bendamustyna, ifosfamid, karboplatyna, oksaliplatyna, cisplatyna, melfalan, chlorambucyl, busulfan, dakarbazyna lub prokarbazyna). Nie przedstawiono dokładnych danych dotyczących stosowanych schematów.

Tym samym brak jest możliwości weryfikacji charakterystyki populacji włączonej do porównania pośredniego i nie można jednoznacznie stwierdzić, czy porównanie pośrednie zostało przeprowadzone względem odpowiedniego komparatora, stanowiącego praktykę kliniczną w Polsce.

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:**

- W analizie klinicznej wnioskodawcy nie przedstawiono niepublikowanych wyników odnoszących się do jakości życia ocenianej skalą EQ-5D-3L w populacji docelowej pacjentów, które zostały wykorzystane w analizie ekonomicznej. W związku z tym nie ma możliwości pełnej weryfikacji przyjętych w analizie ekonomicznej założeń dotyczących stanów użyteczności pacjentów.

## **4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa**

### **4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

W poniższych rozdziałach przedstawiono wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tisagenlecleucelu (TIS) w porównaniu z terapią standardową (SoC) w populacji nieznacznie [redacted] niż wnioskowana tj.: pacjentów z chłoniakiem grudkowym po co najmniej dwóch liniach leczenia systemowego. Wyniki przedstawiono w postaci porównania pośredniego wyników z badania ELARA dla tisagenlecleucelu oraz badań dla terapii standardowej (SoC): ReCORD-FL<sup>24</sup> i Flatiron<sup>25</sup>.

Wyniki, które osiągnęły istotność statystyczną oznaczono pogrubioną czcionką.

Szczegółowe wyniki badania: ELARA i rejestrów: Flatiron i ReCORD-FL wnioskodawca przedstawił w rozdz. 4.3.1 – 4.3.2.2 AKL.

#### **4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności**

##### **Porównanie pośrednie skuteczności tisagenlecleucelu (TIS, badanie ELARA) oraz terapii standardowej (SoC, badania Flatiron i ReCORD-FL) – populacja mITT tj.: wszyscy pacjenci, którzy otrzymali infuzję TIS**

##### **Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)**

Po okresie obserwacji o medianie równej 15 mies. w badaniu ELARA mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) nie została osiągnięta. Wśród pacjentów leczonych SoC, mediana PFS/EFS (rejestr ReCORD-FL) wyniosła 13,1 mies. Wśród pacjentów rejestru Flatiron mediana PFS wyniosła 9,9 mies.

W badaniu ELARA po dostosowaniu różnic danych wyjściowych nominalnie wyższy odsetek pacjentów osiągnął 12- i -24-miesięczny PFS w porównaniu do pacjentów badania ReCORD-FL i Flatiron.

<sup>24</sup> Pacjenci w badaniu ReCORD-FL przyjmowali schematy chemioterapii: 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)

<sup>25</sup> terapia standardowa obejmująca przeciwciało anty-CD20 (rytuksymab, obinutuzumab lub ofatumumab) i leki alkilujące (cyklofosfamid, karmustyna, bendamustyna, ifosfamid, karboplatyna, oksaliplatyna, cisplatyna, melfalan, chlorambucyl, busulfan, dakarbazyna lub prokarbazyna).

Oszacowany HR wskazał kolejno na o 40% i 55% niższe ryzyko progresji lub nawrotu choroby (PFS) w grupie TIS w porównaniu do terapii standardowej (SoC) stosowanej w ramach rejestru ReCORD-FL i Flatiron.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 13 Wyniki analizy skuteczności TIS vs SoC – przeżycie wolne od progresji (PFS) – porównanie pośrednie wyników badania ELARA i rejestrów: ReCORD-FL (Salles 2022) i Flatiron (Hao 2021, Hao 2023)**

Punkt końcowy	TIS	SoC	
	ELARA N=97	ReCORD-FL* N=99	Flatiron** N=89
Okres obserwacji (mies.) mediana	15 mies.	22 mies.	14 mies.
Przeżycie wolne od progresji (PFS), mediana (95% CI)	NO	13,1 (8,1; NO)	9,9 (8; 19,3)
PFS 12-mies. (%; 95% CI)	70,5 (61,4; 79,7)	51,9 (40,6; 63,3)	41,8 (20; 67,2)
PFS 24-mies. (%; 95% CI)	54,1 (41,2; 66,9)	42,2 (31,0; 53,5)	26,2 (8,1; 52,0)
HR (95% CI) dla PFS		<b>0,60 (0,34; 0,86)</b>	<b>0,45 (0,26; 0,88)</b>

\* wielkość próby po ważeniu (tj. suma wag) wyniosła 99 w badaniu ReCORD-FL, a efektywna wielkość próby wyniosła 95

\*\*wielkość próby po ważeniu (tj. sumie wag) wyniosła 88, a efektywna wielkość próby 29

CI – przedział ufności (ang. confidence interval), HR – hazard względny (ang. hazard ratio), PFS – przeżycie bez progresji choroby (ang. progression free survival), SoC – terapia standardowa (ang. standard of care), TIS – tisagenlecleucel, NO – nie osiągnięto

### Przeżycie całkowite (OS)

W żadnym z analizowanych badań mediana przeżycia całkowitego (OS) nie została osiągnięta. Oszacowany HR wskazał kolejno na 80% i 59% redukcję ryzyka zgonu dla pacjentów stosujących TIS w porównaniu do terapii standardowej (SoC) kolejno w badaniu ReCORD-FL i Flatiron. W badaniu ELARA po dostosowaniu różnic danych wyjściowych nominalnie wyższy odsetek pacjentów osiągnął 12- i 24-miesięczne przeżycie całkowite w porównaniu do pacjentów z rejestru ReCORD-FL i Flatiron.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 14 Wyniki analizy skuteczności TIS vs SoC – przeżycie całkowite (OS) – porównanie pośrednie wyników badania ELARA i rejestrów: ReCORD-FL (Salles 2022) i Flatiron (Hao 2021, Hao 2023)**

Punkt końcowy	TIS	SoC	
	ELARA N=97	ReCORD-FL* N=99	Flatiron** N=89
Okres obserwacji (mies.) mediana	15 mies.	22 mies. ^	14 mies.
Przeżycie całkowite (OS), mediana (95% CI)	NO	NO	NO
OS 12-mies. (%; 95% CI)	96,6 (92,9; 100)	71,7 (61,2; 82,2)	84,5 (64,9; 95,9)
OS 24-mies. (%; 95% CI)	87,8 (78,0; 97,6)	64,8 (53,3; 76,2)	79,1 (58,8; 92,5)
HR (95% CI) dla OS		<b>0,20 (0,02; 0,38)</b>	0,41 (0,11; 1,47)

\* wielkość próby po ważeniu (tj. suma wag) wyniosła 99 w badaniu ReCORD-FL, a efektywna wielkość próby wyniosła 95

\*\*wielkość próby po ważeniu (tj. sumie wag) wyniosła 88, a efektywna wielkość próby 29

^ okres obs. dla próby po ważeniu

CI – przedział ufności (ang. confidence interval), HR – hazard względny (ang. hazard ratio), OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival), SoC – terapia standardowa (ang. standard of care), TIS – tisagenlecleucel, NO – nie osiągnięto

### Czas do kolejnego leczenia lub zgonu (TNT-D)

Po okresie obserwacji o medianie równej 15 mies. w badaniu ELARA mediana czasu do kolejnego leczenia lub zgonu (TNT-D) nie została osiągnięta. W badaniu ReCORD-FL mediana TNT-D została osiągnięta w 14,4 miesiącu, natomiast w badaniu Flatiron mediana TNT-D została osiągnięta w 19 miesiącu. Oszacowany HR wskazał kolejno na 69% i 66% redukcję ryzyka konieczności podjęcia kolejnego leczenia lub zgonu dla

pacjentów stosujących TIS w porównaniu do terapii standardowej (SoC) stosowanej w ramach rejestru ReCORD-FL i Flatiron.

W badaniu ELARA po dostosowaniu różnic danych wyjściowych nominalnie wyższy odsetek pacjentów osiągnął 12- i 24 miesięczny TNT-D w porównaniu do pacjentów rejestru ReCORD-FL i Flatiron.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 15 Wyniki analizy skuteczności TIS vs SoC – czas do kolejnego leczenia/zgonu (TNT-D) – porównanie pośrednie wyników badania ELARA i rejestrów: ReCORD-FL (Salles 2022) i Flatiron (Hao 2021, Hao 2023)**

Punkt końcowy	TIS	SoC	
	ELARA N=97	ReCORD-FL* N=99	Flatiron** N=89
Okres obserwacji (mies.) mediana	15 mies.	22 mies. <sup>^</sup>	14 mies.
Czas do kolejnego leczenia/zgonu (TNT-D), mediana (95% CI)	NO	14,4 (9; NO)	19 (8,3; 22,1)
TNT-D 12-mies. (%; 95% CI)	85,9 (78,8; 92,9)	53,9 (42,5; 65,2)	54,2 (29,2; 75,5)
TNT-D 24-mies. (%; 95% CI)	68,4 (50,6; 86,2)	44,2 (32,8; 55,6)	45,5 (18,9; 68,1)
HR (95% CI) dla TNT-D		<b>0,31 (0,14; 0,49)</b>	<b>0,34 (0,15; 0,78)</b>

\* wielkość próby po ważeniu (tj. suma wag) wyniosła 99 w badaniu ReCORD-FL, a efektywna wielkość próby wyniosła 95

\*\*wielkość próby po ważeniu (tj. sumie wag) wyniosła 88, a efektywna wielkość próby 29

<sup>^</sup> okres obs. dla próby po ważeniu

CI – przedział ufności (ang. confidence interval), HR – hazard względny (ang. hazard ratio), SoC – terapia standardowa (ang. standard of care), TIS – tisagenlecleucel, TNT-D – czas do kolejnego leczenia/zgonu, NO – nie osiągnięto

## Odpowiedź na leczenie

Istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów uzyskał ogólną odpowiedź na leczenie (ORR) w badaniu ELARA niż w rejestrze ReCORD-FL, natomiast całkowitą odpowiedź na leczenie (CR) odnotowano IS częściej u pacjentów, u których zastosowano leczenie tisagenlecleucelem (TIS) w porównaniu do pacjentów, u których zastosowano terapię standardową (SoC) zarówno w porównaniu z populacją z rejestru ReCORD-FL, jak i Flatiron. Szczegóły dotyczące punktów końcowych z zakresu oceny odpowiedzi na leczenie zawarto w poniższej tabeli.

**Tabela 16 Wyniki analizy skuteczności TIS vs SoC – odpowiedź na leczenie (ORR, CR) – porównanie pośrednie wyników badania ELARA i rejestrów: ReCORD-FL (Salles 2022) i Flatiron (Hao 2021, Hao 2023)**

Punkt końcowy	TIS	SoC	
	ELARA N=97	ReCORD-FL* N=99	Flatiron** N=89
Okres obserwacji (mies.) mediana	15 mies.	22 mies. <sup>^</sup>	14 mies.
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) (%; 95% CI)	85,6 (78,7; 92,5)	63,6 (52,5; 74,7)	58,1 (21,3; 88,2)
Różnica w ORR (%; 95% CI)		<b>22,0 (9,4; 34,5)</b>	27,4 (-3; 65)
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR) (%; 95% CI)	69,1 (59,8; 78,3)	37,3 (26,4; 48,3)	17,7 (3,8; 46,9)
Różnica w CR (%; 95% CI)		<b>31,8 (18,1; 45,3)</b>	<b>51,4 (21,2; 68,8)</b>

\* wielkość próby po ważeniu (tj. suma wag) wyniosła 99 w badaniu ReCORD-FL, a efektywna wielkość próby wyniosła 95

\*\*wielkość próby po ważeniu (tj. sumie wag) wyniosła 88, a efektywna wielkość próby 29

<sup>^</sup> okres obs. dla próby po ważeniu

CI – przedział ufności (ang. confidence interval), HR – hazard względny (ang. hazard ratio), CR – odpowiedź całkowita (ang. complete response), ORR – ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie, SoC – terapia standardowa (ang. standard of care), TIS – tisagenlecleucel

## **Obserwacja długoterminowa – badanie ELARA (Dreyling 2022) – 2-letni okres obs. (mediana 28,9 mies.)**

Po okresie obserwacji o medianie równej 28,9 mies. mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS), mediana przeżycia całkowitego (OS) oraz mediana do następnego leczenia przeciwnowotworowego (TTNT) nie została

osiągnięta. Szacowany 24-miesięczny PFS wyniósł 57,4%, szacowany 24-mies. OS wyniósł natomiast 87,7%. Natomiast oszacowany 24-mies. DOR i TTNT wyniósł kolejno 64,6% oraz 70%.

Odnotowany wskaźnik odpowiedzi na leczenie (CR) wyniósł 68%, natomiast ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie 86,2%.

**Tabela 17 Obserwacje długoterminowe ELARA (Dreyling 2022) – okres obs. mediana 28,9 mies.**

Punkt końcowy	N	% (95% CI)
Mediana PFS (95% CI), mies.	94	NO (18; NO)
Mediana OS (95% CI), mies.*		NO (35; NO)
Mediana TTNT (95% CI), mies.*		NO (NO; NO)
24-mies. PFS		57,4 (46; 67)
24-mies. OS		87,7 (78; 93)
24-mies. DOR		64,6 (54; 76)
24-mies. TTNT*		70,0 (59; 78)
CR		68,0 (58; 77)
ORR		86,2 (78; 92)

\* źródło: Dreyling 2022 – dane nieprzedstawione w AKL wnioskodawcy

CI – przedział ufności (ang. confidence interval), CR – odpowiedź całkowita (ang. complete response), NO – nie osiągnięto; ORR – ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie, OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival); PFS – przeżycie bez progresji choroby (ang. progression free survival); TTNT – czas do kolejnego leczenia

#### **Jakość życia (QoL) – populacja mITT badania ELARA – brak analizy porównawczej z komparatorem**

Jakość życia w ocenie pacjenta mierzono za pomocą skal FACT-Lym (Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma) oraz SF-36 (Short Form-36 Health Survey) na początku badania oraz w 3. i 6. miesiącu po infuzji TIS. Wyniki obejmowały ocenę funkcjonowania emocjonalnego, zdrowia fizycznego, w tym m.in. ogólnego stanu zdrowia, witalności i funkcjonowania fizycznego. Należy zaznaczyć, że wyniki dotyczące jakości życia zostały przedstawione przez autorów badania jedynie w sposób opisowy i nie przeprowadzono obliczeń statystycznych w tym zakresie.

Kwestionariusze QoL zostały wypełnione na początku badania przez 79 pacjentów (81%). Kwestionariusze FACT-Lym i SF-36 zostały wypełnione odpowiednio przez 71 (74%) i 68 (71%) pacjentów w 3. mies. oraz odpowiednio przez 61 (65%) i 60 (64%) pacjentów w 6. mies. leczenia TIS.

Wykazano, że od ok. 40% do ok. 49% pacjentów odnotowało klinicznie znaczącą poprawę jakości życia ocenioną w oparciu o kwestionariusze FACT-Lym i SF-36 w 3. miesiącu trwania leczenia oraz 38% - 45% pacjentów w 6. mies. trwania leczenia. Pogorszenie jakości życia odnotowało od 17% do 32% pacjentów w 3. mies. trwania leczenia oraz 21% - 38% w 6. mies. trwania leczenia.

#### **Skuteczność TIS – badanie A2101J (Schuster 2017) – jednoramienne – pacjenci z chłoniakiem z chłoniakiem grudkowym (FL) (u których przewidywana długość przeżycia została określona na < 2 lata oraz którzy osiągnęli częściową odpowiedź lub stabilizację choroby po ostatniej zastosowanej linii leczenia**

Leczeniu TIS poddano 28 pacjentów w tym 14 pacjentów z chłoniakiem grudkowym (w tym 9 pacjentów z podwójną opornością). Mediana okresu obs. wyniosła 28,6 (zakres 3,5-37,9) mies.

W trzecim miesiącu po infuzji, 11 z 14 pacjentów z FL (79%) uzyskało odpowiedź na leczenie. U 10 z 14 pacjentów (71%) z FL raportowano uzyskanie całkowitej odpowiedzi na leczenie w 6 miesiącu. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie nie została osiągnięta. W trakcie mediany 26,8 miesiąca obserwacji 89% pacjentów z FL utrzymało odpowiedź na leczenie. Mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta. Po okresie obserwacji o medianie równej 28,6 mies., 93% pacjentów przeżyło 12 miesięcy.

#### 4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki przedstawiono dla daty odcięcia danych: marzec 2021 r. – mediana okresu obserwacji 16,6 mies.

Dodatkowo przedstawiono porównanie bezpieczeństwa terapii tisagenlecleucelem (badanie ELARA) z terapią standardową (schematy R-CHOP / CHOP) na podst. publikacji van Oers 2006 (otwarte, randomizowane badanie III fazy).

W ramach niniejszej analizy ograniczono się do przedstawienia zdarzeń występujących u co najmniej 10% pacjentów w badaniu ELARA. Szczegółowe oraz dodatkowe dane z zakresu analizy bezpieczeństwa zawiera AKL wnioskodawcy rozdz. 4.4.

##### Zgony

Po okresie obserwacji o medianie równej 16,6 mies. w badaniu ELARA zmarło 7 pacjentów. Wszystkie zgony miały miejsce > 30 dni po iniekcji TIS. Spośród 7 zgonów, 5 nastąpiło w wyniku postępu choroby podstawowej. Jeden pacjent zmarł 1 rok po wlewie TIS z powodu drugiego epizodu zespołu uwalniania cytokin (CRS).

**Tabela 18 Profil bezpieczeństwa tisagenlecleucelu: zgony – badanie ELARA (źródło: EMA 2022, dane nieprzedstawione w AKL wnioskodawcy)**

Zdarzenie niepożądane	N	n (%)
Zgon w okresie do 30 dni po infuzji TIS	97	0 (0,0)
Zgon w okresie >30 dni po infuzji TIS		7 (7,2)

TIS – tisagenlecleucel

##### Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)

Po okresie obserwacji o medianie równej 16,6 mies. w badaniu ELARA co najmniej 1 ciężkie zdarzenie niepożądane występujące w dowolnym momencie po infuzji TIS odnotowano u 43,3% pacjentów, natomiast co najmniej 1 SAE  $\geq$  3. stopnia nasilenia odnotowano u 25,8% pacjentów. Wśród najczęściej występujących SAE, najczęściej raportowano wystąpienie zespołu uwalniania cytokin (19,5%). Wśród SAE  $\geq$  3. stopnia nasilenia najczęściej raportowano wystąpienie gorączki neutropenicznej (6,2%). W ciągu 8 tyg. od infuzji TIS jakiegokolwiek SAE raportowano u 27,8% pacjentów.

**Tabela 19 Profil bezpieczeństwa tisagenlecleucelu: ciężkie zdarzenia niepożądane i zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) – badanie ELARA, okres obs. 16,6 mies. (źródło: EMA 2022, NCT03568461)**

Zdarzenie niepożądane	N	Wszystkie stopnie	$\geq$ 3. stopnia
		n (%)	n (%)
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane występujące w dowolnym momencie</b>			
Co najmniej 1 SAE	97	42 (43,3)	25 (25,8)
Zespół uwalniania cytokin		19 (19,5)	1 (1,0)
Zapalenie płuc		8 (8,2)	5 (5,2)
Gorączka neutropeniczna		6 (6,2)	6 (6,2)
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane występujące w ciągu 8 tyg. po infuzji</b>			
Jakiegokolwiek SAE	97	27 (27,8)	bd

bd – brak danych, SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events), N – liczba pacjentów, n – liczba zdarzeń

##### Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) i zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI)

Po okresie obserwacji o medianie równej 16,6 mies. w badaniu ELARA co najmniej 1 zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (TRAE) jakiegokolwiek stopnia nasilenia raportowano u 78,4% pacjentów, natomiast  $\geq$  3. stopnia u 46,4% pacjentów. Do najczęściej raportowanych TRAE jakiegokolwiek stopnia nasilenia należał: zespół uwalniania cytokin (48,5%). Wśród TRAE  $\geq$  3. stopnia nasilenia najczęściej raportowano wystąpienie neutropenii (20,6%).



Po okresie obserwacji o medianie równej 16,6 mies. w badaniu ELARA co najmniej 1 zdarzenie niepożądane specjalnego zainteresowania jakiegokolwiek nasilenia odnotowano u 96,6% pacjentów. Do najczęściej raportowanych AESI należał zespół uwalniania cytokin 48,5%, zaburzenia żołądka i jelit (41,2%) oraz zaburzenia neurologiczne (37,1%). Wśród AESI  $\geq 3$ . stopnia nasilenia najczęściej raportowano wystąpienie neutropenii (32,0%).

**Tabela 20 Profil bezpieczeństwa tisagenlecleucelu: zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania – badanie ELARA, okres obs. 16,6 mies. (źródło: EMA 2022, Fowler 2022)**

Zdarzenie niepożądane	N	Wszystkie stopnie nasilenia	$\geq 3$ . stopnia
		n (%)	n (%)
<b>Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE)</b>			
Co najmniej 1 TRAE	97	76 (78,4)	45 (46,4)
Zespół uwalniania cytokin		47 (48,5)	1 (1,0)
Neutropenia		20 (20,6)	20 (20,6)
Anemia		13 (13,4)	7 (7,2)
Hipogammaglobulinemia		10 (10,3)	1 (1,0)
Spadek poziomu neutrofilii		10 (10,3)	9 (9,3)
<b>Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania</b>			
Co najmniej 1 AESI	97	94 (96,9)	69 (71,0)
Zespół uwalniania cytokin		47 (48,5)	0 (0,0)
Zaburzenia żołądka i jelit		40 (41,2)	4 (4,1)
Zdarzenia neurologiczne		36 (37,1)	3 (3,1)
Zaburzenia ogólne		35 (36,1)	4 (4,1)
Neutropenia		32 (33,0)	31 (32,0)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		29 (29,9)	4 (4,1)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		27 (27,8)	1 (1,0)
Anemia		24 (24,7)	13 (13,4)
Ból głowy		23 (23,7)	1 (1,0)
Infekcje		18 (18,6)	5 (5,2)
Spadek poziomu WBC		17 (17,5)	12 (12,4)
Biegunka		17 (17,5)	1 (1,0)
Małopłytkowość		16 (16,5)	9 (9,3)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		16 (16,5)	0 (0,0)
Spadek poziomu neutrofilii		15 (15,5)	15 (15,5)
Zmęczenie		15 (15,5)	3 (3,1)
Zaparcia		13 (13,4)	0 (0,0)
Nudności		12 (12,4)	2 (2,1)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		12 (12,4)	0 (0,0)
Zaburzenia naczyniowe		12 (12,4)	1 (1,0)
Gorączka		11 (11,3)	1 (1,0)
Gorączka neutropeniczna		10 (10,3)	10 (10,3)

AE – zdarzenie niepożądane, AESI – zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (ang. adverse events of special interest), N – liczba pacjentów, n – liczba zdarzeń, TRAE – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. treatment related adverse events), WBC – krwinki białe (ang. white blood cells)

### Zdarzenia niepożądane

Po okresie obserwacji o medianie równej 16,6 mies. w badaniu ELARA co najmniej 1 zdarzenie niepożądane jakiegokolwiek stopnia występujące w dowolnym momencie odnotowano u 99% pacjentów, a co najmniej 1 AE  $\geq 3$ . stopnia u 78,4% pacjentów. Wśród najczęściej występujących AE bez względu na stopień nasilenia, najczęściej raportowano wystąpienie zespołu uwalniania cytokin (49,5%) oraz neutropenii (42,3%). Wśród AE  $\geq 3$ . stopnia nasilenia najczęściej raportowano wystąpienie neutropenii (42,3%).

Wśród AE występujących w ciągu 8 tygodni po infuzji TIS u 96,9% chorych odnotowało wystąpienie co najmniej 1 AE jakiegokolwiek stopnia nasilenia, a u 71,1% co najmniej 1 AE  $\geq 3$ . stopnia nasilenia. Wśród najczęściej występujących AE bez względu na stopień nasilenia, najczęściej raportowano wystąpienie zespołu uwalniania cytokin (48,5%) oraz neutropenii (33,0%). Wśród AE  $\geq 3$ . stopnia nasilenia najczęściej raportowano wystąpienie neutropenii (32,0%).

**Tabela 21 Profil bezpieczeństwa tisagenlecleucelu: zdarzenia niepożądane – badanie ELARA, okres obs. 16,6 mies. (źródło: EMA 2022)**

Zdarzenie niepożądane	N	AE występujące w dowolnym momencie		AE występujące w ciągu 8 tyg. po infuzji	
		Wszystkie stopnie	$\geq 3$ . stopnia	Wszystkie stopnie	$\geq 3$ . stopnia
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Co najmniej 1 AE	97	96 (99,0)	76 (78,4)	94 (96,9)	69 (71,1)
Zespół uwalniania cytokin		48 (49,5)	1 (1,0)	47 (48,5)	0 (0,0)
Neutropenia		41 (42,3)	41 (42,3)	32 (33,0)	31 (32,0)
Anemia		25 (25,8)	16 (16,5)	24 (24,7)	13 (13,4)
Ból głowy		24 (24,7)	1 (1,0)	23 (23,7)	1 (1,0)
Biegunka		21 (21,6)	1 (1,0)	17 (17,5)	1 (1,0)
Spadek poziomu WBC		21 (21,6)	17 (17,5)	17 (17,5)	12 (12,4)
Gorączka		19 (19,6)	1 (1,0)	11 (11,3)	1 (1,0)
Trombocytopenia		19 (19,6)	11 (11,3)	16 (16,5)	9 (9,3)
Spadek poziomu neutrofilii		17 (17,5)	17 (17,5)	15 (15,5)	15 (15,5)
Zmęczenie		16 (16,5)	3 (3,1)	15 (15,5)	3 (3,1)
Nudności		15 (15,5)	2 (2,1)	12 (12,4)	2 (2,1)
Zaparcia		14 (14,4)	0 (0,0)	13 (13,4)	0 (0,0)
Hipogammaglobulinemia		14 (14,4)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kaszel		12 (12,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gorączka neutropeniczna		12 (12,4)	12 (12,4)	10 (10,3)	10 (10,3)
Ból stawów		10 (10,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Spadek poziomu PLT		10 (10,3)	6 (6,2)	0 (0,0)	0 (0,0)

AE – zdarzenie niepożądane, N – liczba pacjentów, n – liczba zdarzeń, PLT – płytki krwi (ang. platelets), WBC – krwinki białe (ang. white blood cells)

### Obserwacja długoterminowa – badanie ELARA (Dreyling 2022) – 2-letni okres obs. (mediana 28,9 mies.)

Po okresie obserwacji o medianie równej 28,9 mies. odnotowano 3 kolejne zgony (zgony wystąpiły z powodu: raka urotelialnego pęcherza moczowego, powikłań po alloSCT, ciężkich zdarzeń niepożądanych). Dwoch pacjentów doświadczyło wtórnego nowotworu złośliwego (rak płaskonabłonkowy i rak urotelialny pęcherza moczowego) – żaden z nich nie został uznany za związany z leczeniem.

Zdarzenia neurologiczne odnotowano u 12 (12,3%) pacjentów, w tym u pacjenta z prawdopodobną postępującą wieloogniskową leukoencefalopatią, u którego wcześniej występował zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu immunologicznego stopnia 4.

### Dodatkowa analiza bezpieczeństwa – zestawienie wyników TIS (ELARA) vs SoC schemat R-CHOP (van Oers 2006)

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono badanie Van Oers 2006 – randomizowane badanie III fazy. Badanie obejmowało 465 pacjentów ze 130 ośrodków w Kanadzie, Australii/Nowej Zelandii, Europie i RPA. Populacja obejmowała dorosłych pacjentów z chłoniakiem grudkowym stopnia 1. do 3. oraz z nawrotem

lub opornością na maksymalnie 2 schematy chemioterapii ogólnoustrojowej niezawierającej antracyklin. W badaniu van Oers 2006 porównano ze sobą terapię schematem CHOP ze schematem R-CHOP. Mediana obs. wyniosła 39,4 mies. w fazie indukcji i 33,3 mies. w fazie podtrzymującej.

Zarówno terapia standardowa, jak i terapia z zastosowaniem tisagenlecleucelu wiązały się z wystąpieniem neutropenii st. 3-4., odpowiednio u 54,7% pacjentów i 43,3% chorych. Pacjenci, którzy stosowali schemat R-CHOP doświadczyli również alergii 3. i 4. stopnia oraz reakcji skórnych.

**Tabela 22 Zestawienie wyników bezpieczeństwa TIS w porównaniu do terapii standardowej (SoC) schematu R-CHOP – badanie ELARA, publikacja Van Oers 2006**

Zdarzenie niepożądane	ELARA N=97	Van Oers 2006 N=465
	n/(%)	n/(%)
Neutropenia st. 3-4	42 (43,3)	254 (54,7*)
Alergia st. 3-4	0	16 (3,4)
Reakcje skórne	0	61 (13,2)

\* 54,7% chorych doświadczyło neutropenii st. 3-4 w fazie indukcji oraz 10,8% w fazie podtrzymania

#### Bezpieczeństwo TIS – badanie A2101J (Schuster 2017)

Analiza bezpieczeństwa w badaniu A2101J obejmowała wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu tj.: pacjentów z chłoniakiem z dużych komórek B (DLBCL), jak i z chłoniakiem grudkowym (FL). Mediana okresu obs. wyniosła 28,6 (zakres 3,5-37,9) mies.

U 57% pacjentów odnotowano zespół uwalniania cytokin, przy czym u 5 pacjentów (18%) wystąpiły zdarzenia niepożądane  $\geq 3$ . związane z zespołem uwalniania cytokin. Zdarzenia niepożądane związane z neurotoksycznością odnotowano u 39% pacjentów, przy czym u 11% stopnia  $\geq 3$ . Ciężka encefalopatia wystąpiła u 3 pacjentów (11%). Zgon nastąpił u 1 pacjenta z FL z powodu wystąpienia encefalopatii.

### 4.2.3. Informacje na podstawie innych źródeł

#### 4.2.3.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa



**Tabela 23 Charakterystyka danych wykorzystanych do implementacji parametrów klinicznych – źródło: AE wnioskodawcy**

Ramię	Badanie kliniczne	Populacja*	Charakterystyka populacji	Liczebność populacji (N)	Okres obserwacji
Tisagenlecleucel (TIS) (subpopulacja DR)	ELARA (data odcięcia: marzec 2022)	Dorośli pacjenci z r/r FL z $\geq 2$ liniami wcześniejszego leczenia systemowego i którzy byli DR. DR zdefiniowano jako subpopulację oporną na	31,3% z wcześniejszym ASCT 88,1% opornych na wcześniejszą linię Mediana liczby wcześniejszych terapii: 4 (2-13)	N=67	Mediana: 26,1 miesiący (23,6-30,6)

Ramię	Badanie kliniczne	Populacja*	Charakterystyka populacji	Liczebność populacji (N)	Okres obserwacji
		rytuksymab i środek a kilujący.			
Chemioterapia (SoC) (subpopulacja DR)	ReCORD (data odcięcia: grudzień 2020)	Dorośli pacjenci z r/r FL z $\geq 2$ liniami wcześniejszego leczenia systemowego, którzy otrzymali jakąkolwiek terapię w ustawieniu 3L+ i którzy byli DR; Chemioterapię otrzymało 60,2% pacjentów.	29,6% z wcześniejszym ASCT 88,8% opornych na wcześniejszą linię Mediana liczby wcześniejszych terapii: 3 (2-10)	N=98	Mediana: 24,8 miesięcy (8,7-59,5)

\* Wagi uzyskano z analizy wskaźnika skłonności (prawdopodobieństwo przynależności do grupy, propensity score) pomiędzy subpopulacją DR badania ELARA a subpopulacją DR badania ReCORD-FL.

DR – subpopulacji pacjentów z podwójną opornością (ang. double refractory subgroup), r/r FL – nawracający/oporny na leczenie chłoniak gładkowy

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

#### 4.2.3.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

##### Informacje na podstawie ChPL

Ocena bezpieczeństwa opiera się na łącznie 424 pacjentach (w tym dzieciach, młodzieży i młodych dorosłych z ALL z komórek B, DLBCL i FL), którzy otrzymali produkt leczniczy Kymriah w trzech wieloośrodkowych rejestracyjnych badaniach klinicznych.

Działania niepożądane były obserwowane u 97 pacjentów, którym produkt Kymriah podano w infuzji podczas jednego, wieloośrodkowego, międzynarodowego badania o zasięgu globalnym, tj. trwającego rejestracyjnego badania klinicznego CCTL019E2202 (badanie ELARA – przyp. analityka).

Najczęstszymi niehematologicznymi działaniami niepożądanymi (>25%) były: zespół uwalniania cytokin (50%), zakażenia (50%) i ból głowy (26%). Najczęstszymi hematologicznymi odchyleniami w wynikach badań laboratoryjnych były: zmniejszenie stężenia hemoglobiny (94%), zmniejszenie liczby limfocytów (92%), zmniejszenie liczby krwinek białych (91%), zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych (89%) i zmniejszenie liczby płytek krwi (89%),

Działania niepożądane stopnia 3. i 4. były zgłaszane u 75% pacjentów. Najczęstszymi niehematologicznymi działaniami niepożądanymi stopnia 3. i 4. były zakażenia (16%). Najczęstszymi (>25%) odchyleniami w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych stopnia 3. i 4. była zmniejszona liczba limfocytów (87%), zmniejszona liczba białych krwinek (74%), zmniejszona liczba granulocytów obojętnochłonnych (71%), zmniejszona liczba płytek krwi (26%) i zmniejszone stężenie hemoglobiny (25%). Działania niepożądane stopnia 3. i 4. były częściej obserwowane w ciągu pierwszych 8 tygodni po infuzji (70%) w porównaniu z czasem po upływie 8 tygodni od infuzji (40%).

### **Wybrane specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Przyczyny opóźnienia leczenia

Ze względu na zagrożenia związane z leczeniem tisagenlecleucelem, infuzję należy wstrzymać do ustąpienia każdego z następujących stanów:

- Nieustępujące ciężkie działania niepożądane (zwłaszcza działania dotyczące płuc, serca lub hipotensja) na wcześniejsze chemioterapie.
- Czynne, nieopanowane zakażenie.
- Czynna choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. graft-versus-host disease, GVHD).
- Istotne klinicznie pogorszenie obciążenia białaczką lub szybka progresja chłoniaka po chemioterapii limfodeplecyjnej.

#### Donacja krwi, narządów, tkanek i komórek

Pacjenci leczeni produktem Kymriah nie mogą zostawać dawcami krwi, narządów, tkanek i komórek do celów transplantacyjnych. Informację tę zawarto w karcie ostrzegawczej pacjenta, którą należy wydać pacjentowi po zakończeniu leczenia.

#### Czynna białaczka lub chłoniak w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN)

Istnieje ograniczone doświadczenie ze stosowaniem produktu leczniczego Kymriah u pacjentów z czynną białaczką w OUN i czynnym chłoniakiem w OUN. Z tego względu stosunek korzyści do ryzyka związanego ze stosowaniem produktu Kymriah nie został ustalony w tych populacjach.

#### Zespół uwalniania cytokin

Po infuzji produktu Kymriah często obserwowano zespół uwalniania cytokin, w tym zdarzenia prowadzące do zgonu lub zagrażające życiu. W niemal wszystkich przypadkach rozwój zespołu uwalniania cytokin nastąpił w okresie od (...) 1 do 14 dni (mediana początku zdarzenia: 4 dni) po infuzji produktu leczniczego Kymriah u dorosłych pacjentów z FL. Mediana czasu do ustąpienia zespołu uwalniania cytokin wyniosła (...) 4 dni u pacjentów z FL.

Objawami zespołu uwalniania cytokin mogą być: wysoka gorączka, dreszcze, ból mięśni, ból stawów, nudności, wymioty, biegunka, obfite pocenie się, wysypka, brak łaknienia, uczucie zmęczenia, ból głowy, hipotensja, duszność, przyspieszony oddech, niedotlenienie narządów i tkanek oraz tachykardia. Mogą również wystąpić zaburzenia czynności narządów, w tym niewydolność serca, niewydolność nerek i uszkodzenie wątroby z towarzyszącą mu zwiększoną aktywnością aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub zwiększonym stężeniem bilirubiny całkowitej. W niektórych przypadkach w kontekście zespołu uwalniania cytokin może wystąpić zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (ang. disseminated intravascular coagulation, DIC) z niskim stężeniem fibrynogenu, zespół przesiąkania włósniczek (ang. capillary leak syndrome, CLS) zespół aktywacji makrofaga (ang. macrophage activation syndrome, MAS) i zespół hemofagocytarny (ang. haemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH). Należy bardzo dokładnie monitorować pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów tych zdarzeń, z uwzględnieniem gorączki.

#### Neurologiczne działania niepożądane

Podczas stosowania produktu leczniczego Kymriah często występują zdarzenia neurologiczne, szczególnie encefalopatia, stany splątania lub stan majaczeniowy i mogą one być ciężkie lub zagrażać życiu. Inne objawy to: obniżony poziom świadomości, napady drgawkowe, afazja i zaburzenia mowy. Większość zdarzeń neurologicznych występowała w ciągu 8 tygodni po infuzji produktu leczniczego Kymriah i były one przemijające. Mediana czasu do wystąpienia pierwszych zdarzeń neurologicznych w dowolnym momencie po infuzji produktu leczniczego Kymriah wyniosła (...) 2 dni w FL. Zdarzenia neurologiczne mogą wystąpić jednocześnie z zespołem uwalniania cytokin, po ustąpieniu zespołu uwalniania cytokin lub przy braku zespołu uwalniania cytokin

#### Zakażenia i gorączka neutropeniczna

Pacjenci z czynnym, nieopanowanym zakażeniem nie powinni rozpocząć leczenia produktem Kymriah do czasu ustąpienia zakażenia. (...)

Po infuzji produktu Kymriah u pacjentów często występowały poważne zakażenia, w niektórych przypadkach o późnym początku, w tym zakażenia zagrażające życiu i zakażenia prowadzące do zgonu. (...) Po infuzji produktu leczniczego Kymriah często obserwowano także gorączkę neutropeniczną, która może współwystępować z zespołem uwalniania cytokin. W przypadku gorączki neutropenicznej należy dokonać oceny zakażenia i wdrożyć odpowiednie leczenie przez podanie antybiotyków o szerokim spektrum działania, płynów i innego leczenia podtrzymującego, w zależności od wskazań medycznych. (...)

#### Długotrwałe cytopenie

U pacjentów przez kilka tygodni po chemioterapii limfodeplecyjnej i infuzji produktu leczniczego Kymriah mogą utrzymywać się cytopenie, które należy leczyć zgodnie ze standardowymi wytycznymi. U większości pacjentów, u których cytopenie występowały w 28. dniu po leczeniu produktem Kymriah, ich nasilenie zmniejszyło się do stopnia 2. lub mniejszego (...) w ciągu sześciu miesięcy u pacjentów z FL.

#### Wtórne nowotwory złośliwe

U pacjentów leczonych produktem Kymriah mogą rozwinąć się wtórne nowotwory złośliwe lub może wystąpić nawrót choroby nowotworowej. Pacjenci powinni być do końca życia monitorowani pod kątem wtórnych nowotworów złośliwych. U pacjentów po infuzji produktu Kymriah może wystąpić hipogammaglobulinemia i agammaglobulinemia. Należy kontrolować stężenie immunoglobulin po leczeniu produktem Kymriah. (...)

#### Zespół rozpadu guza (ang. Tumour lysis syndrome, TLS)

Sporadycznie obserwowano TLS, którego nasilenie może być ciężkie. (...)

#### Jednocześnie występująca choroba

Pacjenci z czynnym zaburzeniem OUN w wywiadzie lub nieodpowiednią czynnością nerek, wątroby lub serca w wywiadzie byli wykluczeni z badań klinicznych. Ci pacjenci są prawdopodobnie bardziej podatni na następstwa opisanych niżej działań niepożądanych i wymagają szczególnej uwagi.

#### Wcześniejsze przeszczepienie komórek macierzystych

Nie zaleca się podawania produktu leczniczego Kymriah w ciągu 4 miesięcy od przyjęcia allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych (ang. stem cell transplant, SCT) z uwagi na potencjalne ryzyko nasilenia GVHD przez produkt leczniczy Kymriah. Leukaferезę w celu wytworzenia produktu leczniczego Kymriah należy wykonać co najmniej 12 tygodni po allogenicznym SCT.

#### Wcześniejsze leczenie lekami anty-CD19

Doświadczenie ze stosowaniem produktu leczniczego Kymriah u pacjentów wcześniej narażonych na terapię skierowaną przeciwko CD19 jest ograniczone. Obserwowano aktywność tisagenlecleucelu, jednak obecnie dane są zbyt ograniczone, aby dokonać odpowiedniej oceny stosunku korzyści do ryzyka u tych pacjentów. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Kymriah, jeśli u pacjenta doszło do nawrotu białaczki CD19-ujemnej po wcześniejszej terapii anty-CD19.

#### Obserwacja długoterminowa

Oczekuje się, że pacjenci dołączą do rejestru, co pozwoli lepiej poznać bezpieczeństwo i skuteczność długoterminowego stosowania produktu Kymriah.

#### **EMA, FDA, URPL**

Na stronach FDA, EMA oraz URPL nie odnaleziono żadnych dodatkowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Kymriah, które nie znajdują się w ChPL.

### 4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę było wykonanie analizy skuteczności i bezpieczeństwa leku Kymriah (tisagenlecleucel) stosowanego w terapii nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka grudkowego u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego

Jako komparator wnioskodawca wskazał najlepszą terapię standardową (SoC) rozumianą jako aktualnie stosowane schematy chemioterapii. W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z terapią standardową (SoC) w docelowej populacji pacjentów. Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno jednoramienne, wieloośrodkowe badanie ELARA dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa tisagenlecleucelu w leczeniu pacjentów z chłoniakiem grudkowym, u których nastąpiła wznowa po autologicznym HSCT lub u których wystąpiła oporność na ostatnią linię leczenia (tj. brak odpowiedzi lub wznowa  $\leq 6$  miesięcy po zakończeniu terapii drugiej lub kolejnej linii). Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących tisagenlecleucel z terapią standardową w ramach analizy klinicznej wnioskodawcy przedstawiono wyniki porównań pośrednich zaprezentowanych w ramach publikacji Salles 2022 (wykorzystującego dane pacjentów z rejestru Re-CORD-FL) i abstr. konferencyjnego Hao 2021 (dane pacjentów z rejestru Flatiron), Hao 2023. Porównanie pośrednie przedstawione w publikacjach Salles 2022 oraz Hao 2023, Hao 2021 przeprowadzono wykorzystując dane dotyczące poszczególnych pacjentów leczonych terapią standardową, które pochodziły z retrospektywnych badań wykorzystujących dane z rejestru ReCORD-FL oraz Flatiron, które zestawiono z danymi dotyczącymi chorych leczonych tisagenlecleucelem w jednoramiennym badaniu ELARA.

Należy jednak zaznaczyć, że do porównania pośredniego przeprowadzonego w ramach publikacji Salles 2022 i Hao 2021, Hao 2023 wykorzystano wyniki badania ELARA dotyczące populacji szerszej niż wnioskowana tj.: populacji wszystkich chorych u których przeprowadzono infuzję Kymriah (data odcięcia danych: marzec 2021 r.), a nie zgodną z wnioskowaną populacją pacjentów z podwójną opornością (data odcięcia danych: marzec 2022 r.).

#### **Wyniki analizy skuteczności w populacji wszystkich chorych, którzy otrzymali infuzję TIS (mITT) (porównanie pośrednie TIS (ELARA) vs SoC (ReCORD-FL, Flatiron))**

W badaniu ELARA, mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) nie została osiągnięta. Wśród pacjentów leczonych SoC, mediana PFS/EFS w ramach rejestru ReCORD-FL wynosiła 13,1 mies. (95% CI: 8,1; NO). W ramach rejestru Flatiron mediana PFS wyniosła 9,9 mies. (95% CI: 8; 19,3). Odnotowano o 40% i 55% niższe ryzyko progresji lub nawrotu choroby (PFS) w grupie TIS w porównaniu do terapii standardowej (SoC) stosowanej u pacjentów rejestru ReCORD-FL (HR: 0,60 (95% CI: 0,34; 0,86) i Flatiron (HR: 0,45 (95% CI: 0,26; 0,88)).

W żadnym z analizowanych badań mediana przeżycia całkowitego (OS) nie została osiągnięta. Oszacowany HR wskazał kolejno na 80% i 59% redukcję ryzyka zgonu dla pacjentów stosujących TIS w porównaniu do terapii standardowej (SoC) kolejno w rejestrze ReCORD-FL (HR: 0,20 (95% CI: 0,02; 0,38) i Flatiron (HR: 0,41 (95% CI: 0,11; 1,47)).

W badaniu ELARA, mediana czasu do kolejnego leczenia lub zgonu (TNT-D) nie została osiągnięta. U pacjentów rejestru ReCORD-FL mediana TNT-D została osiągnięta w 14,4 miesiącu (95% CI: 9; NO), natomiast w rejestrze Flatiron mediana TNT-D została osiągnięta w 19 miesiącu (95% CI: 8,3; 22,1). Oszacowany HR wskazał kolejno na 69% i 66% redukcję ryzyka kolejnego leczenia lub zgonu dla pacjentów stosujących TIS w porównaniu do terapii standardowej (SoC) kolejno w rejestrze ReCORD-FL (HR: 0,31 (95% CI: 0,14; 0,49) i Flatiron (HR: 0,34 (95% CI: 0,15; 0,78)).

Istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów uzyskał ogólną odpowiedź na leczenie (ORR) w badaniu ELARA niż w rejestrze ReCORD-FL (różnica: 22,0 (95% CI: 9,4; 34,5)), ale nie względem rejestru Flatiron (różnica: 27,4 (95% CI: -3; 65)), natomiast całkowitą odpowiedź na leczenie (CR) odnotowano IS częściej u pacjentów, u których zastosowano leczenie tisagenlecleucelem (TIS) w porównaniu do pacjentów, u których zastosowano terapię standardową (SoC) zarówno w porównaniu z populacją rejestru ReCORD-FL, jak i Flatiron (różnica CR ELARA vs ReCORD-FL: 31,8 (95% CI: 18,1; 45,3), ELARA vs Flatiron: 51,4 (95% CI: 21,2; 68,8)).

#### **Obserwacja długoterminowa – badanie ELARA (Dreyling 2022) – 2-letni okres obs. (mediana 28,9 mies.)**

Po okresie obserwacji o medianie równej 28,9 mies. mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS), mediana przeżycia całkowitego (OS) oraz mediana do następnego leczenia przeciwnowotworowego (TTNT) nie została osiągnięta. Szacowany 24-miesięczny PFS wyniósł 57,4%, szacowany 24-mies. OS wyniósł natomiast 87,7%.

Natomiast oszacowany 24-mies. DOR i TNTT wyniósł kolejno 64,6% oraz 70%. Odnotowany wskaźnik odpowiedzi na leczenie (CR) wyniósł 68%, natomiast ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie 86,2%.

#### Jakość życia (QoL) – populacja ogólna badania ELARA

Jakość życia w ocenie pacjenta mierzono za pomocą skal FACT-Lym (Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma) oraz SF-36 (Short Form-36 Health Survey) na początku badania oraz w 3 i 6 miesiącu po infuzji TIS. Wykazano, że od ok. 40% do ok. 49% pacjentów odnotowało klinicznie znaczącą poprawę jakości życia ocenioną w oparciu o kwestionariusze FACT-Lym i SF-36 w 3. miesiącu trwania leczenia oraz u 38% - 45% pacjentów w 6. mies. trwania leczenia. Pogorszenie jakości życia odnotowano od 17% do 32% pacjentów w 3. mies. trwania leczenia oraz u 21% - 38% w 6. mies. trwania leczenia.

Nie przedstawiono wyników uzyskanych w kwestionariuszu EQ-5D-3L.

#### **Analiza bezpieczeństwa**

W ramach rejestru ReCORD-FL oraz Flatiron nie przeprowadzono oceny profilu bezpieczeństwa terapii standardowych stosowanych u pacjentów z chłoniakiem grudkowym. Tym samym w ramach oceny bezpieczeństwa stosowania TIS w populacji pacjentów z chłoniakiem grudkowym przedstawiono wyniki jednoramiennego badania ELARA.

Po okresie obserwacji o medianie równej 16,6 mies. w badaniu ELARA zmarło 7 pacjentów. Wszystkie zgony miały miejsce > 30 dni po iniekcji TIS. Spośród 7 zgonów, 5 nastąpiło w wyniku postępu choroby podstawowej. Jeden pacjent zmarł 1 rok po wlewie TIS z powodu drugiego epizodu zespołu uwalniania cytokin (CRS).

Co najmniej 1 ciężkie zdarzenie niepożądane występujące w dowolnym momencie po infuzji TIS odnotowano u 43,3% pacjentów, natomiast co najmniej 1 SAE  $\geq$  3. Stopnia nasilenia odnotowano u 25,8% pacjentów. Wśród najczęściej występujących SAE, najczęściej raportowano wystąpienie zespołu uwalniania cytokin (19,5%). Wśród SAE  $\geq$  3. Stopnia nasilenia najczęściej raportowano wystąpienie gorączki neutropenicznej (6,2%). W ciągu 8 tyg. od infuzji TIS jakiegokolwiek SAE raportowano u 27,8% pacjentów.

W analizowanym okresie w badaniu ELARA co najmniej 1 zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (TRAE) jakiegokolwiek stopnia nasilenia raportowano u 78,4% pacjentów, natomiast  $\geq$  3. stopnia u 46,4% pacjentów. Do najczęściej raportowanych TRAE jakiegokolwiek stopnia nasilenia należał zespół uwalniania cytokin (48,5%). Wśród TRAE  $\geq$  3. stopnia nasilenia najczęściej raportowano wystąpienie neutropenii (20,6%). Po okresie obserwacji o medianie równej 16,9 mies. w badaniu ELARA co najmniej 1 zdarzenie niepożądane specjalnego zainteresowania jakiegokolwiek nasilenia odnotowano u 96,6% pacjentów. Do najczęściej raportowanych AESI należał zespół uwalniania cytokin 48,5%, zaburzenia żołądka i jelit (41,2%) oraz zaburzenia neurologiczne (37,1%). Wśród AESI  $\geq$  3. stopnia nasilenia najczęściej raportowano wystąpienie neutropenii (32,0%).

Co najmniej 1 zdarzenie niepożądane jakiegokolwiek stopnia występujące w dowolnym momencie odnotowano u 99% pacjentów, a co najmniej 1 AE  $\geq$  3. stopnia u 78,4% pacjentów. Wśród najczęściej występujących AE bez względu na stopień nasilenia, najczęściej raportowano wystąpienie zespołu uwalniania cytokin (49,5%) oraz neutropenii (42,3%). Wśród AE  $\geq$  3. stopnia nasilenia najczęściej raportowano wystąpienie neutropenii (42,3%).



**Obserwacja długoterminowa – badanie ELARA (Dreyling 2022) – 2-letni okres obs. (mediana 28,9 mies.)**

Po okresie obserwacji o medianie równej 28,9 mies. odnotowano 3 kolejne zgony (zgony wystąpiły z powodu: raka urotelialnego pęcherza moczowego, powikłań po alloSCT, ciężkich zdarzeń niepożądanych). Dwóch pacjentów doświadczyło wtórnego nowotworu złośliwego (rak płaskonabłonkowy i rak urotelialny pęcherza moczowego) – żaden z nich nie został uznany za związany z leczeniem.

Zdarzenia neurologiczne odnotowano u 12 (12,3%) pacjentów, w tym u pacjenta z prawdopodobną postępującą wieloogniskową leukoencefalopatią, u którego wcześniej występował zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu immunologicznego stopnia 4.

**Dodatkowa analiza bezpieczeństwa – zestawienie wyników TIS (ELARA) vs SoC – schemat R-CHOP (van Oers 2006)**

Zarówno terapia standardowa, jak i terapia z zastosowaniem tisagenlecleucelu wiązały się z wystąpieniem neutropenii st. 3-4, odpowiednio u 54,7% pacjentów i 43,3% chorych. Pacjenci, którzy stosowali schemat R-CHOP doświadczyli również alergii 3. i 4. stopnia oraz reakcji skórnych.

**Ograniczenia analizy klinicznej**

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań randomizowanych bezpośrednio porównujących zastosowanie tisagenlecleucelu (TIS) w porównaniu z terapią standardową (SoC) we wnioskowanej populacji. Z tego względu w ramach analizy klinicznej wnioskodawcy przedstawiono wyniki 3 publikacji, w ramach których przeprowadzono porównania pośrednie terapii TIS z SoC. Porównanie pośrednie przeprowadzono wykorzystując dane dotyczące poszczególnych pacjentów leczonych terapią standardową, które pochodziły z retrospektywnych badań wykorzystujących dane z rejestrów medycznych oraz wyniki badania klinicznego ELARA dotyczące populacji nieznacznie szerszej niż wnioskowana, tj.: populacja wszystkich chorych, u których przeprowadzono infuzję Kymriah (data odciążenia danych: marzec 2021 r.). Populacja z podwójną opornością była ujęta w protokole badania.

Należy podkreślić ograniczenia związane z porównaniem pośrednim przedstawionym w ramach publikacji Salles 2022, Hao 2021 oraz Hao 2023 związane m.in.: z różnicami w charakterystyce populacji pacjentów oraz różnicami metodologicznymi badań. W ramach ww. publikacji dokonano porównania wyników badania klinicznego, charakteryzującego się ścisłymi kryteriami włączenia i koniecznością stałego monitorowania pacjentów z wynikami pacjentów uzyskiwanymi w ramach praktyki klinicznej pozyskanymi z rejestrów. Sposób opieki nad pacjentami mógł znacznie od siebie odbiegać pomiędzy uwzględnionymi badaniami. Ponadto przez jednoramienny charakter badania ELARA niemożliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator. Należy zwrócić uwagę, iż schematy leczenia, które stosowali pacjenci w ramach terapii standardowej (SoC) z rejestru ReCORD-FL i Flatiron nie pokrywały się w pełni z komparatorami obranymi przez wnioskodawcę.

Dodatkowym ograniczeniem analizy jest brak możliwości zestawienia danych dla TIS vs SoC w ramach oceny jakości życia czy też oceny bezpieczeństwa we wnioskowanej populacji lub też w populacji ogólnej.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

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

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy była ocena opłacalności kosztowej stosowania tisagenlecleucelu (Kymriah) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym/opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego ( ), w porównaniu do terapii standardowej (paliatywnej) rozumianej jako powszechnie stosowane schematy chemioterapii (SoC).

##### Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów użyteczności (CUA).

##### Populacja

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z nawracającym/opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego ( ) spełniający kryteria włączenia do programu lekowego.

##### Porównywane interwencje

Interwencją ocenianą jest lek Kymriah (tisagenlecleucel) natomiast jako komparator wybrano terapię standardową (paliatywną) rozumianą jako powszechnie stosowane schematy chemioterapii (SoC, tj. ).

##### Perspektywa

Z uwagi na wnioskowaną kategorię refundacyjną tj. program lekowy i wynikający z niej brak dopłat świadczeniobiorców, wyniki z perspektywy płatnika publicznego są tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów.

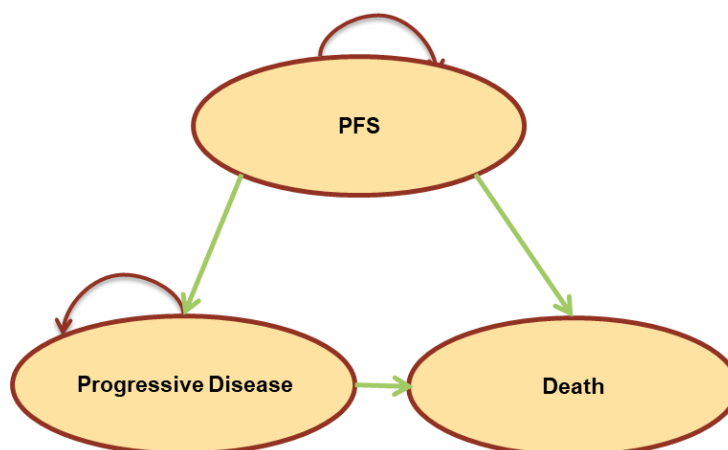
##### Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono .

##### Model

W analizie wykorzystano model Markowa, adaptowany do warunków polskich, typu PSM (podzielonego przeżycia, ang. partitioned survival model) utworzony w programie MS Excel. W modelu tym w każdym cyklu udział kohorty wejściowej w poszczególnych stanach zdrowia jest określony w oparciu o parametry skuteczności w postaci krzywych przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS).

W modelu uwzględniono 3 stany zdrowia (stan przed progresją, po progresji, zgon). Schemat modelu został przedstawiony na poniższym rysunku.



Rysunek 2. Schemat modelu wnioskodawcy – AE wnioskodawcy rozdz. 2.5

Przeprowadzono scenariuszową i probabilistyczną analizę wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Charakterystyka populacji

Charakterystyka pacjentów w modelu uwzględnia dane z badania ELARA dla subpopulacji dorosłych pacjentów (N=67) z nawracającym/opornym FL, u których nie powiodły się dwie lub więcej linie wcześniejszego leczenia systemowego i [redacted]).

Powierzchnię ciała wyznaczono na poziomie [redacted]. Populacyjne prawdopodobieństwo zgonu zależne od płci i wieku określono na podstawie danych z tablic trwania życia GUS z 2019 r.

#### Skuteczność kliniczna

Parametry kliniczne w modelu ekonomicznym obejmują dane dotyczące wyników przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS). Krzywe PFS i OS dla terapii lekiem Kymriah pochodziły z badania ELARA, a dla komparatora z badania ReCORD-FL (szczegóły przedstawiono w Tabeli 23 AKL). Najlepsze dopasowanie modelowanych krzywych (uogólniony model gamma dla OS i Gomperta dla PFS) określono na podstawie wyników współczynnika AIC oraz oceny wizualnej. Aby zmniejszyć niepewność związaną z długoterminową ekstrapolacją, wybrane krzywe były stosowane do 60. miesiąca w scenariuszu podstawowym, a po 60 miesiącach (do ekstrapolowania skuteczności długoterminowej) założono implementację danych OS/PFS z ramienia chemioterapii badania ReCORD-FL (takie same niezależnie od ramienia leczenia w modelu).

#### Uwzględnione koszty

W ramach analizy podstawowej uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków (w tym koszty leków podawanych w kolejnych liniach leczenia);
- koszty podania leków;
- koszty etapu przygotowawczego przed infuzją leku Kymriah (leukafereza i mrożenie zebranych limfocytów, chemioterapia pomostowa, chemioterapia limfodeplecyjna);
- koszty leczenia działań/zdarzeń niepożądanych;
- koszty diagnostyki, monitorowania bezpieczeństwa i oceny skuteczności leczenia;
- koszty leczenia po progresji i opieki terminalnej.

#### Koszty wnioskowanej technologii

Szczegółowe zestawienie cen produktu Kymriah (opakowanie  $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$  komórek, dyspersja do infuzji) przedstawiono w tabeli poniżej. [redacted]

Tabela 26 Wnioskowana cena produktu Kymriah


Skróty: CHB – cena hurtowa brutto, CZN – cena zbytu netto, UCZ – urzędowa cena zbytu

Przed infuzją leku Kymriah pacjenci poddawani są etapom przygotowawczym: leukaferizie (pobranie limfocytów T od pacjenta) i mrożeniu zebranych limfocytów, chemioterapii pomostowej (ustabilizowanie choroby podczas oczekiwania na wytworzenie i wlew leku Kymriah) i chemioterapii limfodeplecyjnej (kondycjonowanie przed leczeniem).

#### Koszty etapu przygotowawczego

- leukaferaza: przyjęto średni koszt pozyskania limfocytów od dawcy rodzinnego opublikowany przez AOTMiT w raporcie dotyczącym ustalenia taryfy świadczeń pobierania i przetoczenia limfocytów (10/2023/DSOZ, AOTMiT 2017). Założono, że przyjęty średni koszt pobrania limfocytów obejmuje również koszt mrożenia pobranego materiału. Łączny koszt leukaferazy oszacowano na 6 131,16 zł.
- chemioterapia pomostowa: uwzględniono częstość podawania i rodzaj chemioterapii pomostowej, schemat R-GemOx: gemcytyna, oksaliplatyna, rytuksymab). Koszty za mg leków w schemacie R-GemOx przyjęto zgodnie z DGL 2023, a dawkowanie za Corazzelli 2009. Założono, że wszyscy pacjenci otrzymają leki podczas 2-dniowej hospitalizacji. Wycenę punktową hospitalizacji hematologicznej u dorosłych przyjęto zgodnie z Zarządzeniem 44/2022/DGL (5.08.05.0000170)., natomiast koszt leczenia schematem R-GemOx
- chemioterapia limfodeplecyjna<sup>27</sup>: podanie fludarabiny<sup>28</sup> i cyklofosfamidu lub podanie bendamustyny. Przyjęto założenie, że podanie chemioterapii będzie się wiązało z hospitalizacją, a czas hospitalizacji będzie odpowiadał liczbie podań leków. Oszacowany średni koszt chemioterapii limfodeplecyjnej wyniósł (koszty leków w schematach przyjęto na podstawie obwieszczenia MZ aktualnego na dzień 1 lipca 2023 r. (fludarabina), danych przetargowych z 2022 r. (cyklofosfamid<sup>30</sup>) i komunikatu DGL 2023 (bendamustyna)). Średni koszt hospitalizacji związanej z podaniem chemioterapii limfodeplecyjnej (przyjęto wycenę punktową hospitalizacji hematologicznej u dorosłych na podstawie Zarządzenia 44/2022/DGL (5.08.05.0000170).

#### Koszty podania leku Kymriah

Przyjęto koszt hospitalizacji związanej z wykonaniem programu (hospitalizacja w trybie jednego dnia związana z wykonaniem programu) na podstawie PL B.93 „Leczenie chłoniaki rozlane z dużych komórek B oraz inne chłoniaki B-komórkowe” (Zarządzenie 119/2022/DGL).

<sup>26</sup> Na podstawie modelu ekonomicznego

<sup>27</sup> Jeżeli u pacjenta występuje istotna cytopenia (np. liczba białych krwinek (ang. white blood cells, WBC) wynosi  $\leq 1\ 000$  komórek/ $\mu$ l w okresie jednego tygodnia poprzedzającego infuzję) chemioterapia limfodeplecyjna może być pominięta (...) Zalecanym schematem chemioterapii limfodeplecyjnej jest fludarabina i cyklofosfamid podawane przez 3 dni, a u pacjentów, u których podczas poprzedniego stosowania cyklofosfamidu wystąpiło krwotoczne zapalenie pęcherza w 4. stopniu nasilenia lub pacjent wykazywał stan oporności na chemioterapię schematem zawierającym cyklofosfamid podawanym na krótko przed chemioterapią limfodeplecyjną, bendamustyna (ChPL Kymriah).

<sup>28</sup> ze względu na brak w chwili obecnej refundacji fludarabiny w formie koncentratu do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji w analizie przyjęto, że pacjenci będą stosować fludarabinę doustnie, która jest refundowana (Obwieszczenie MZ).

<sup>29</sup> Koszt na podstawie modelu ekonomicznego

<sup>30</sup> <https://spzoz.jgora.pl/zp-pn-53-12-2021-dostawa-produktow-leczniczych-stosowanych-w-chemioterapii-oraz-w-ramach-programow-lekowych-dla-potrzeb-wcskj-publicacja-duue-2022-s-089-240472-z-dnia-06-05-2022-r/>

pacjentów po infuzji leku Kymriah wymaga hospitalizacji przez średnio [redacted]. Przy powyższych założeniach całkowity koszt hospitalizacji po infuzji leku Kymriah wyniósł [redacted]. Oszacowano także koszt pobytu pacjentów w Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii, który nie jest związany z wystąpieniem zespołu uwalniania cytokin (średnio [redacted] według ELARA, koszt wyniósł [redacted]) na podstawie Zarządzenia 1/2022/DOSZ.

#### Koszt chemioterapii standardowej (komparatora)

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
------------	------------	------------	------------

**Tabela 27 Zestawienie udziałów i kosztów leków stosowanych w ramach w chemioterapii indukcyjnej**

Schemat	Udział przyjęty w analizie podstawowej	Całkowity koszt schematu na jeden cykl leczenia [zł]	Źródło
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted])

#### Koszty monitorowania (zgodnie z treścią proponowanego PL opieka trwa do 12 miesięcy po podaniu Kymriah)

W analizie podstawowej przyjęto, że pacjenci w ramieniu terapii standardowej w stanie PFS będą mieli 4 wizyty specjalistyczne w roku, które obejmują również badania laboratoryjne (W 12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu, 75 zł) oraz okresową ocenę skuteczności chemioterapii co 3 mies. do momentu wystąpienia progresji (Zarządzenie 109/2023/DGL, 270,40 zł). Założono, że koszt monitorowania terapii jest zgodny z kosztem diagnostyki w PL B.12FM (Zarządzenie 117/2023/DGL, ryczałt roczny: 4 780 zł), w pierwszym roku leczenia uwzględniono również jednorazowy koszt kwalifikacji do leczenia wynoszący 338 zł. Koszt tomografii oszacowano na podstawie Zarządzenia 103/2023/DSOJ jako średnią ze świadczeń dotyczących badania TK dwóch okolic anatomicznych (386,67 zł).

#### Koszt chemioterapii podtrzymującej rytuksymabem (stosowanej u pacjentów otrzymujących chemioterapię indukującą)

Przyjęto, że podanie chemioterapii podtrzymującej rytuksymabem będzie rozliczane w ramach świadczenia: hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków (Zarządzenie 109/2023/DGL) i wyniesie 390 zł, otrzyma ją [redacted]. Oszacowano, że całkowity koszt rytuksymabu na jeden cykl/na pacjenta wyniesie [redacted].

<sup>31</sup> Na podstawie modelu ekonomicznego

<sup>32</sup> [redacted]

<sup>33</sup> <https://spzoz.jgora.pl/zp-pn-53-12-2021-dostawa-produktow-leczniczych-stosowanych-w-chemioterapii-oraz-w-ramach-programow-lekowych-dla-potrzeb-wcskj-publicacja-duue-2022-s-089-240472-z-dnia-06-05-2022-r/>

<sup>34</sup> <https://spzoz.jgora.pl/zp-pn-53-12-2021-dostawa-produktow-leczniczych-stosowanych-w-chemioterapii-oraz-w-ramach-programow-lekowych-dla-potrzeb-wcskj-publicacja-duue-2022-s-089-240472-z-dnia-06-05-2022-r/>

<sup>35</sup> <https://spzoz.jgora.pl/zp-pn-20-03-2023-dostawa-produktow-leczniczych-stosowanych-w-ramach-chemioterapii-i-w-programach-lekowych-na-potrzeby-wojewódzkiego-centrum-szpitalnego-kotliny-jeleniogorskiej-ogloszenie-duue-2023-s/>

<sup>36</sup> Na podstawie modelu ekonomicznego

Maksymalny czas leczenia w ramieniu terapii standardowej (okres indukcji i leczenia podtrzymującego) przyjęty w modelu wyniósł [redacted] (założono, że jest taki sam jak PFS i jest ograniczony maksymalnym czasem trwania leczenia podanym w piśmiennictwie dla poszczególnych schematów).

Koszt kolejnej linii leczenia (leczenie farmakologiczne oraz przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych)

Koszt kolejnej linii leczenia naliczono jednorazowo w każdym z ramion. Odsetki pacjentów otrzymujących kolejną linię leczenia przyjęto na podstawie badań ELARA [redacted] i ReCORD-FL. Koszt kolejnej linii leczenia stanowi średni koszt schematów chemioterapii stosowanych w III linii leczenia, przy czym założono, że udział poszczególnych schematów chemioterapii będzie proporcjonalny [redacted] (patrz: **Tabela 28**).

**Tabela 28 Zestawienie kosztów kolejnej linii leczenia (leczenie farmakologiczne)**

Ramię	Odsetek pacjentów otrzymujących kolejną linię leczenia / źródło	Średni koszt kolejnej linii leczenia / zł
Kymriah	[redacted]	[redacted]*
Chemioterapia standardowa	25,61% / ReCORD-FL	

\* na podstawie modelu wnioskodawcy

Koszt przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych oszacowano na podstawie statystyk JGP (NFZ 2020), a udziały pacjentów na podstawie badań [redacted] i publikacji Batlevi 2020. W przypadku przeszczepu allo-HSCT od dawcy alternatywnego (JGP S23) uwzględniono koszt doboru dawcy niespokrewnionego wg wyceny POLTRANSPLANT 2022. Ponadto dla przeszczepów allogenicznych (grupa JGP S22 i S22) uwzględniono koszt monitorowania i leczenia w pierwszym roku po przeszczepie zgodnie z analizą ekonomiczną dla ponatynibu w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną (AE do zlecenia 104/2021). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 29 Zestawienie kosztów kolejnej linii leczenia (przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych)**

Ramię	Odsetek pacjentów z allo-HSCT w kolejnej linii leczenia / źródło	Odsetek pacjentów z auto-HSCT w kolejnej linii leczenia / źródło	Całkowity koszt NFZ / zł
Kymriah	[redacted]	[redacted]	auto-HSCT: 56 953,93 allo-HSCT: 296 215,25
Chemioterapia standardowa	5,69% / Batlevi 2020	3,34% / Batlevi 2020	

auto-HSCT – przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; allo-HSCT – przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych

#### Koszty leczenia działań niepożądanych

W analizie uwzględniono:

- koszty leczenia zespołu uwalniania cytokin (CRS) po podaniu leku Kymriah<sup>37</sup>. Koszty tocilizumabu oszacowano na podstawie danych przetargowych z 2023 r.<sup>38</sup>, w obliczeniach uwzględniono koszt osobodnia pobytu w OAiIT (Zarządzenie 1/2022/DSOZ);
- koszt leczenia aplazji komórek B (leczenie przetoczeniami immunoglobulin) przyjęto zgodnie z Zarządzeniem Nr 100/2023/DSOZ, uwzględniono też koszty hospitalizacji (Zarządzenie Nr 100/2023/DSOZ).
- koszt leczenia zdarzeń niepożądanych o  $\geq 3$  stopnia nasilenia, które wystąpiły u  $\geq 5\%$  pacjentów w poszczególnych ramionach (anemia, gorączka neutropeniczna, leukopenia, zmniejszona liczba limfocytów/neutrofilii/płytek krwi/białych krwinek, limfopenia, neutropenia, zapalenie płuc, trombocytopenia). Koszty leczenia działań niepożądanych oszacowano na podstawie średniego kosztu ze statystyk JGP (NFZ 2020).

Szczegóły zawiera poniższa tabela.

<sup>37</sup> CRS nie występuje po podaniu chemioterapii wobec czego nie został uwzględniony w ramieniu terapii standardowej

<sup>38</sup> <https://platformazakupowa.pl/transakcja/723681>

**Tabela 30 Koszt i częstotliwość występowania działań/zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu, źródło: ELARA (data odcięcia: marzec 2022)**

Działanie/zdarzenie niepożądane	Odsetek pacjentów (ELARA, data odcięcia: marzec 2022)		Koszt / zł	
	Kymriah	Chemioterapia standardowa	Kymriah	Chemioterapia standardowa
zespół uwalniania cytokin	■	■	■*	-
aplazja komórek B	■	■	■	■
anemia	■	■	1 268,74	-
gorączka neutropeniczna	■	■	1 268,74	-
leukopenia	■	■	1 268,74	-
zmniejszona liczba limfocytów	■	■	0**	-
zmniejszona liczba neutrofilii	■	■	0**	-
zmniejszona liczba płytek krwi	■	■	0**	-
zmniejszona liczba białych krwinek	■	■	0**	-
limfopenia	■	■	1 268,74	-
neutropenia	■	■	1 268,74	1 268,74
zapalenie płuc	■	■	3 357,38	-
trombocytopenia	■	■	■***	-

\*\* nie wiąże się z koniecznością hospitalizacji

#### Koszt w stanie progresji choroby i opieki terminalnej

Uwzględniono tygodniowy koszt po progresji choroby aż do zgonu pacjenta (381,19 zł). Koszt w stanie progresji oszacowano w oparciu o koszt opieki w ramach świadczenia w hospicjum domowym (Zarządzenie 45/2023/DSOZ) oraz wyceny punktu taryfy dla tego świadczenia na podstawie Informatora o umowach NFZ 2022.

Za koszt opieki w fazie terminalnej przyjęto koszt opieki paliatywnej, naliczany jednorazowo w ostatnim cyklu przed zgonem pacjenta. Założono, że każdy pacjent w stanie terminalnym zostanie objęty opieką hospicyjną. Koszt opieki terminalnej oszacowano na podstawie wyceny osobodnia na oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym oraz świadczenia w hospicjum domowym (Zarządzenie 196/2021/DSOZ), przyjęto także, że jest taki sam zarówno w ramieniu Kymriah, jak i terapii standardowej. Średni koszt opieki paliatywnej wyniósł 4 631,18 zł.

#### **Użyteczności stanów zdrowia**

Użyteczności stanów zdrowia przed i po progresji oszacowano na podstawie wyników oceny jakości życia związanej ze zdrowiem na podstawie kwestionariusza EQ-5D-3L ( ) w oparciu o taryfę brytyjską. Z uwagi na to, że ocenę użyteczności mierzono wielokrotnie w czasie, opracowano model uogólnionego równania estymującego (ang. generalised estimating equation, GEE), w celu oszacowania wartości użyteczności stanu zdrowia na poziomie populacji. W poniższej tabeli zaprezentowano wartości użyteczności uwzględnione w analizie podstawowej.

**Tabela 31. Wartości użyteczności przyjęte w modelu w ramach analizy podstawowej**

Stan zdrowia	Wartość użyteczności
■	■
■	■

W modelu uwzględniono również spadki użyteczności spowodowane występowaniem zdarzeń niepożądanych, uwzględniono zdarzenia niepożądane wyłącznie 3-4 stopnia o częstości dotyczącej co najmniej 5% pacjentów: anemia, gorączka neutropeniczna, leukopenia, spadek liczby limfocytów, limfopenia, neutropenia, spadek liczby neutrofilii, spadek liczby płytek krwi, zapalenie płuc, trombocytopenia, spadek liczby białych krwinek. W przypadku leku Kymriah uwzględniono dodatkowo zmniejszenie użyteczności wynikające z występowania CRS (niezależnie od stopnia ciężkości) oraz związane z obecnością pacjenta na oddziale intensywnej terapii. Częstość zdarzeń

niepożądanych pochodziła z badania ELARA (dla Kymriah) oraz z przeglądu literatury przeprowadzonego przez autorów modelu dla chemioterapii (Zinzani 2020, van Oers 2006, Sehn 2016). Szczegółowe wartości spadków użyteczności dla danych zdarzeń zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 32. Spadki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi przyjęte w modelu (źródło: AE wnioskodawcy)**

Zdarzenie niepożądane	Zmniejszenie użyteczności	Źródło
Anemia	-0,12	Założenia na podstawie analizy NICE TA604
Gorączka neutropeniczna	-0,15	
Leukopenia	-0,10	
Spadek liczby limfocytów	-0,10	
Limfopenia	-0,10	
Neutropenia	-0,09	
Spadek liczby neutrofilii	-0,09	
Spadek liczby płytek krwi	-0,11	
Zapalenie płuc	-0,20	
Trombocytopenia	-0,11	
Spadek liczby białych krwinek	-0,10	
CRS		
Pobyt na OIOMie (niezwiązany z CRS)		

W modelu uwzględniono także zmniejszenie użyteczności z powodu kolejnego przeszczepu komórek macierzystych (SCT) na podstawie Guadagnolo 2006 (-0,30). Założono, że zmniejszenie użyteczności będzie uwzględniane przez jeden rok.

### Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie leku Kymriah w miejsce chemioterapii standardowej jest

**Tabela 33 Wyniki CUA z perspektywy NFZ dla porównania Kymriah vs chemioterapia standardowa**

Parametr	Kymriah		Chemioterapia	
	Kymriah	Chemioterapia	Kymriah	Chemioterapia
Całkowity koszt leczenia [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]				
Lata życia (LY)				
Efekt inkrementalny [LY]				
Efekt [QALY]				

<sup>39</sup> 175 926 PLN/QALY



Parametr	[redacted]		[redacted]	
	Kymriah	Chemioterapia	Kymriah	Chemioterapia
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER [zł/LYG]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR [PLN/QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Skróty: ICUR – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. *incremental cost-utility ratio*), QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years*), [redacted]

Szczegółowe kategorie kosztów wchodzące w skład kosztów całkowitych zaprezentowano w AE wnioskodawcy w przekazanych przez wnioskodawcę uzupełnieniach.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej, wyznaczona przez wnioskodawcę wartość progowej ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy wynosi [redacted] za opakowanie Kymriah  $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$  komórek, dyspersja do infuzji, [redacted].

W opinii analityków Agencji, z uwagi na fakt, iż analiza kliniczna nie zawiera randomizowanego badania klinicznego, dowodzącego wyższości interwencji nad komparatorem, **zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**. W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania urzędowej ceny zbytu 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. Wnioskodawca przeprowadził osobne porównania [redacted]. W obliczeniach uwzględniono koszty leczenia i koszty przed leczeniem w rocznym horyzoncie analizy oraz różnicę w użyteczności stanu przed progresją ([redacted]) oraz po progresji ([redacted]).

**Tabela 38** Oszacowania urzędowej ceny zbytu wynikającej z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji (brak możliwości weryfikacji cen przez analityków Agencji)

Interwencja	QALY	Koszt całkowity [zł]	CUR [zł/QALY]	Urzędowa cena zbytu* [zł]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

\* z uwagi na brak obliczeń w modelu ekonomicznym, nie ma możliwości weryfikacji, czy wskazana cena jest prawidłowa

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził scenariuszową analizę wrażliwości, w ramach której testowano alternatywne wartości parametrów analizy:

- rozkłady krzywych określających:
  - PFS dla interwencji i komparatora (modele uogólnione gamma)
  - OS dla interwencji i komparatora (log-normalny)
- udział % schematów chemioterapii indukującej na podstawie publikacji Baltevi 2020;
- koszty diagnostyki i monitorowania w PL: +/- 10%;
- brak dyskontowania (0% dla kosztów i efektów zdrowotnych);

- [redacted] horyzont czasowy (20 lat);  
[redacted]
- użyteczności dla stanu przed i po progresji za Deconinck 2010 (Wild 2006) / Haukaas 2018/ ELARA oraz GADOLIN.

Żaden z wariantów analizy wrażliwości [redacted]

[redacted] wartości ICUR względem wariantu podstawowego ([redacted])  
miało przyjęcie:

Z kolei parametrem, który miał [redacted] wartości ICUR względem wariantu podstawowego jest [redacted]

### Probabilistyczna analiza wrażliwości

Probabilistyczną analizę wrażliwości przeprowadzono dla 1 000 iteracji, [redacted]. Zgodnie z oszacowaniami prawdopodobieństwo kosztowej efektywności wnioskowanej terapii oceniono [redacted]. Uzyskane wyniki przedstawiono również na wykresach poniżej.



Rysunek 3. Scatter plot ([redacted]), AE wnioskodawcy



Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		<p>W ramach analizy wrażliwości testowano również</p> <p>Należy zauważyć, że model jest na zmianę horyzontu czasowego. W analizowanym stopniu zaawansowana choroby oraz biorąc pod uwagę wiek pacjentów wchodzących do modelu, horyzont czasowy wydaje się zbyt długi. W przypadku rekomendacji refundacyjnej CADTH 2022 dla porównania Kymriah z chemioterapią standardową przyjęto 30-letni horyzont czasowy, a w HAS 2022 15-letni.</p>
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Przyjęto stopy dyskontowe zgodne z Wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK/?	<p>W celu odszukania wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny pierwotnych badań użyteczności stanów zdrowia w bazie Medline.</p> <p>W wyniku przeglądu nie odnaleziono publikacji zawierających dane dotyczących użyteczności dla analizowanych w modelu stanów zdrowia. W związku z powyższym w modelu przyjęto wartości użyteczności</p> <p>Szczegółowy komentarz odnośnie do przyjętych wartości użyteczności przedstawiono w rozdz. 5.3.2 niniejszej AWA.</p>
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził scenariuszową i probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

#### Ograniczenia według wnioskodawcy (rozdz. 4 i 2.6 AE):

- Jednym z ograniczeń analizy jest konieczność ekstrapolacji danych o skuteczności leczenia (PFS, OS) poza horyzont czasu obserwacji w badaniu klinicznym (badanie ELARA). Wynika to z wydłużonego horyzontu analizy ekonomicznej względem czasu trwania badania. Ekstrapolacji dokonano jednak z uwzględnieniem kryteriów dopasowania (AIC, BIC) oraz z dokonaniem dopasowania wizualnego w ramach przeprowadzonej walidacji zewnętrznej. Wszystkie te aspekty miały na celu ograniczenie, w jak największym stopniu, wpływu ekstrapolacji na wiarygodność analizy ekonomicznej. Również w ramach scenariuszy analizy wrażliwości wzięto pod uwagę alternatywne rozkłady dopasowane do krzywych, aby uwzględnić w wynikach niepewność związaną z dopasowaniem.
- Dodatkowym ograniczeniem analizy w obszarze parametrów klinicznych jest również fakt, że badanie ELARA jest badaniem jednoramiennym, a dane o skuteczności chemioterapii pochodziły z innego badania ReCORD-FL. Należy jednak zaznaczyć, że uwzględnione w modelu wyniki kliniczne dla chemioterapii zostały dopasowane względem populacji badania ELARA, a dane z ReCORD-FL stanowiły historyczną grupę kontrolną dla ramienia ELARA.

**Komentarz analityków Agencji:** Zgodnie z rejestrem ReCORD-FL pacjenci przyjmowali schematy

- Kolejnym ograniczeniem analizy może być ocena kosztów związanych z leczeniem w ramach terapii standardowej (SoC). Zarówno polskie jak i światowe wytyczne nie wskazują jednoznacznie na najczęściej zalecane schematy chemioterapii.

... Niepewność udziału poszczególnych schematów, a co za tym idzie kosztu leczenia w ramach SoC, przetestowano w ramach jednego ze scenariuszy analizy wrażliwości.

#### Dodatkowe uwagi analityków Agencji

- Do modelowania farmakoekonomicznego wykorzystano nieopublikowane wyniki ..., z badania ELARA (po stronie interwencji). Do porównania pośredniego, którego wyniki przedstawiono w AKL, wykorzystano wyniki badania ELARA dotyczące populacji wszystkich chorych, u których przeprowadzono infuzję Kymriah (liczebność próby: 97 pacjentów) (data odcięcia danych: marzec 2021 r. okres obs. 15 mies.). Kwestię tę podniesiono w piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych przez analizy, Wnioskodawca w odpowiedzi na wspomniane pismo zaznaczył, że: „W analizie klinicznej nie przedstawiono wyników dotyczących skuteczności stosowania tisagenlecleucelu oraz komparatorów ... 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 ... 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. (...) Pozyskanie zatem szczegółowych danych z badania ELARA miało na celu odzwierciedlenia kosztów i efektów zdrowotnych tej subpopulacji w sposób jak najbardziej wiarygodny.” Analogiczna uwaga dotyczy danych dot. oceny jakości życia. Należy podkreślić brak możliwości weryfikacji przez analityków Agencji danych nieopublikowanych.
- 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. W odpowiedzi na wymagania minimalne wnioskodawca wskazał, że 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).
- Ograniczenia wskazane w analizie klinicznej mają również zastosowanie w analizie ekonomicznej, ze względu na częściowe oparcie AE na jej wynikach.

#### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

##### Dodatkowe uwagi analityków Agencji:

- W celu oszacowania użyteczności, w modelu wykorzystano wyniki z kwestionariusza EQ-5D-3L, które przekalkulowano z wykorzystaniem zestawu norm z Wielkiej Brytanii (Dolan 1997). Zgodnie z informacją przekazaną przez wnioskodawcę: Model nie ma (...) możliwości pozwalającej implementować jakiegokolwiek inne zestawy norm value set. Należy zwrócić uwagę na brak możliwości weryfikacji powyższych danych.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

#### Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną w celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń. Walidację przeprowadzono poprzez zmianę poszczególnych danych wejściowych, m.in. na wartości zerowe.

#### Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna była przeprowadzana przez autorów modelu na etapie wyboru rozkładów dopasowanych do krzywych PFS i OS.

#### Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w populacji ocenianej. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono publikacji oceniających efektywność kosztową zastosowania tisagenlecleucel w nawrotowym/opornym na leczenie chłoniaku grudkowego.

W rekomendacji refundacyjnej HAS 2022 oszacowana wartość ICUR w 15-letnim horyzoncie czasowym wyniosła 295 406 EUR/QALY (1 383 564 PLN/QALY<sup>34</sup>), jednak należy zaznaczyć, że analiza ekonomiczna została przeprowadzona w krótszym horyzoncie czasowym i różniła się założeniami: m.in. porównano populację z badania Elara (97 pacjentów) z badaniem RECORD (99 pacjentów), za pomocą modelu semi-Markowa.

Z kolei w projekcie rekomendacji CADTH 2023 oszacowany ICUR wahał się od 193 516 USD do 434 036 USD /QALY (543 761 PLN/QALY – 1 219 598 PLN/QALY<sup>33</sup>) w 30-letnim horyzoncie czasowym. Cena tisagenlecleucel uwzględniona w analizie wynosiła 450,000 \$ (1 264 455 PLN<sup>40</sup>), zastosowano model podzielonego przeżycia, natomiast jako komparator przyjęto SoC (R-CVP<sup>41</sup>, R-CHOP<sup>42</sup>, O-CHOP<sup>43</sup>, R-GDP<sup>44</sup>, BR<sup>45</sup>, R-ICE<sup>46</sup>). Porównano populację pacjentów z badania ELARA z badaniem RECORD-FL.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała konieczności przeprowadzenia oszacowań własnych. Wątpliwości dotyczące założeń zostały częściowo przetestowane w analizie wrażliwości wnioskodawcy.

## 5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena opłacalności kosztowej stosowania tisagenlecleucel (Kymriah) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym/opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego

\_\_\_\_\_ w porównaniu do terapii standardowej (paliatywnej) rozumianej jako powszechnie stosowane schematy chemioterapii (SoC), tj.

Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów użyteczności.

Wyniki analizy podstawowej, wskazują, iż zastosowanie leku Kymriah w miejsce chemioterapii standardowej jest

<sup>40</sup> Kurs dolara kanadyjskiego określono na podstawie danych Narodowego Banku Polskiego na dzień 12.09.2023 r. 1 AUD = 2,8099

<sup>41</sup> Rytuksymab + cyklofosfamid + winkrystyna + prednizon

<sup>42</sup> Rytuksymab + cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizon

<sup>43</sup> Obinutuzumab + cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizon

<sup>44</sup> Rytuksymab + gemcytabina + deksametazon + cisplatyna

<sup>45</sup> Rytuksymab + bendamustyna

<sup>46</sup> Rytuksymab + ifosfamid + karboplatyna + etopozyd

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że [redacted] wartości ICUR względem wariantu podstawowego ([redacted] miało przyjęcie:

Z kolei parametrem, który miał [redacted] wartości ICUR względem wariantu podstawowego jest [redacted]

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wskazują, że prawdopodobieństwo kosztowej efektywności wnioskowanej terapii [redacted]

Oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy wynosi [redacted] za opakowanie Kymriah  $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$  komórek, dyspersja do infuzji, [redacted].

W opinii analityków Agencji, z uwagi na fakt, iż analiza kliniczna nie zawiera randomizowanego badania klinicznego, dowodzącego wyższości interwencji nad komparatorem, **zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**. Oszacowania urzędowej ceny zbytu 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 [redacted] wynoszą odpowiednio [redacted].

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza ekonomiczna charakteryzuje się ograniczeniami, m.in. koniecznością ekstrapolacji danych o skuteczności leczenia (PFS, OS) poza horyzont czasu obserwacji w badaniu klinicznym, przyjęciem danych o skuteczności chemioterapii na podstawie danych z ReCORD-FL, w [redacted], brakiem możliwości weryfikacji danych nieopublikowanych [redacted] z badania ELARA, a także zbyt długim horyzontem czasowym, biorąc pod uwagę stopień zaawansowana choroby oraz wiek pacjentów wchodzących do modelu.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego (NFZ) objęcia refundacji tisagenlecleucelu (Kymriah) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym/opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (ang. follicular lymphoma, FL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego, spełniających kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego B.12.

##### Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego – Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

##### Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym (od stycznia 2024 r.).

##### Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

##### Scenariusz „istniejący”

W scenariuszu istniejącym założono brak refundacji tisagenlecleucelu i leczenie 100% pacjentów z populacji docelowej terapią standardową (ang. standard of care, SoC) rozumianą jako schematy chemioterapii

##### Scenariusz „nowy”

W scenariuszu nowym założono finansowanie tisagenlecleucelu ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. Lek będzie dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach programu lekowego.

##### Warianty analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z wariantu podstawowego, wariantów skrajnych (minimalnego i maksymalnego) oraz analizy wrażliwości.

##### Grupa limitowa

Wnioskowane jest objęcie refundacją produkt leczniczego Kymriah w ramach istniejącej grupy limitowej 1226.0 Tisagenlecleucel.

### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja

Populację docelową rozpatrywaną w ramach niniejszej analizy stanowią dorośli pacjenci z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego (



Liczbę pacjentów z chłoniakiem grudkowym oszacowano w oparciu o dane z Krajowego Rejestru Nowotworów z lat 1999-2019. W oparciu o dane empiryczne wyznaczono trend liniowy, a następnie na jego podstawie prognozowano liczbę pacjentów w latach 2020-2025. Udział pacjentów z chłoniakiem grudkowym w stadium III-IV w momencie rozpoznania choroby przyjęto na podstawie wytycznych PTOK 2020 jako 66,7%. Natomiast częstość występowania sprawności według skali ECOG określonej na stopień 0-1 przyjęto na poziomie 89,4% opierając się na danych z brytyjskiego rejestru Haematological Malignancy Research Network (HMRN UK 2022), ze względu na brak odnalezienia wiarygodnych danych polskich.

Odsetek pacjentów leczonych pierwszą linią przyjęto na podstawie raportu National Institute for Health and Care Excellence dotyczącego idelalizybu (Zydelig) w leczeniu chłoniaka grudkowego opornego na dwie wcześniejsze linie leczenia. Po postawieniu diagnozy 69,3% pacjentów z FL ma objawową, postępującą chorobę, a tym samym otrzymuje aktywne leczenie (NICE 2018). Natomiast odsetek pacjentów leczonych w ramach drugiej linii przyjęto na podstawie publikacji Wang 2018 dot. populacji brytyjskiej jako 43,4%. Odsetek pacjentów leczonych w ramach trzeciej linii przyjęto zgodnie z danymi z brytyjskiego rejestru HMRN UK 2022 jako 33,3%.

Szczegóły przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tabela 35. Etapy oszacowania wnioskodawcy analiza podstawowa – populacja docelowa**

Parametr	Źródło	2024	2025
Liczba zachorowań na FL, chorzy w wieku ≥15 lat	KRN	■	■
Pacjenci w stadium III-IV choroby (66,7%)	PTOK 2020	■	■
W stanie sprawności wg ECOG 0-1 (89,4%)	HMRN UK 2022	■	■
Leczeni pierwszą linią (69,3%)	NICE 2018	■	■
Leczeni drugą linią (43,4%)	Wang 2018	■	■
Leczeni trzecią linią (33,3%)	HMRN UK 2022	■	■
		■	■

### Udział w rynku

Częstość stosowania poszczególnych schematów terapeutycznych w populacji docelowej oszacowano

W scenariuszu nowym przyjęto założenie, że wszyscy pacjenci będą włączeni do programu lekowego i leczeni preparatem Kymriah - udział tisagenlecleucelu w rynku wyniesie 100% w całym horyzoncie analizy.

**Tabela 36** w scenariuszu istniejącym i w scenariuszu nowym – analiza podstawowa

Terapia	Udziały w rynku – scenariusz istniejący	Udziały w rynku – scenariusz nowy
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■

Skróty:

Założono, że wszyscy pacjenci z oszacowanej liczebności populacji docelowej zostaną włączeni do PL w pierwszym roku refundacji. Leczenie w ramach PL polegać będzie na podaniu pojedynczej infuzji dożylniej tisagenlecleucelu. Założono, że infuzję rzeczywiście otrzyma 99,0% pacjentów zakwalifikowanych do PL - nie

wszyscy pacjenci zakwalifikowani do PL otrzymają infuzję, np. w wyniku zgonu lub przeciwwskazań do podania preparatu (założenie w oparciu o badanie ELARA).

## Koszty

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszty leków;
- koszty podania poszczególnych leków (z uwagi na różnice w tych kosztach wynikające z innego harmonogramu dawkowania leków dopuszczanego w ChPL),
- koszty związane z lekami tj.
  - dla leku Kymriah - koszt leukaferazy, chemioterapii pomostowej, chemioterapii limfodeplecyjnej,
  - dla terapii standardowej – koszt chemioterapii podtrzymującej,
- koszty związane z obserwacją po leczeniu oraz
- koszty leczenia działań niepożądanych.

Szczegółowe dane przedstawiono w rozdz. 5.1.2 niniejszej AWA.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Prognozowana łączna liczba chorych, u których zastosowana będzie terapia Kymriah w wariantcie prawdopodobnym scenariusza nowego wynosi [redacted].

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[redacted]	[redacted]
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariantcie podstawowym, w przypadku objęcia refundacją terapii Kymriah w ramach proponowanego programu lekowego nastąpi [redacted].

Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy w perspektywie płatnika publicznego (NFZ)

Kategoria kosztów	[redacted]		[redacted]	
	I rok [mln PLN]	II rok [mln PLN]	I rok [mln PLN]	II rok [mln PLN]
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszt tisagenlecleucelu	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty terapii standardowej	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszt tisagenlecleucelu	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty terapii standardowej	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kategoria kosztów				
	I rok [mln PLN]	II rok [mln PLN]	I rok [mln PLN]	II rok [mln PLN]
Koszty pozostałe*				
Koszty sumaryczne				
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszt tisagenlecleucelu				
Koszty terapii standardowej				
Koszty pozostałe*				
Koszty sumaryczne				

\* koszty podania terapii, koszt chemioterapii podtrzymującej, koszt podania chemioterapii podtrzymującej, koszty związane tyko z tisagenlecleucelem (leukaferaza, chemioterapia pomostowa, chemioterapia limfodeplecyjna), koszty obserwacji po leczeniu, koszty leczenia AE

Skróty: NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, [redacted]

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 39. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	<p>Wnioskodawca w analizie podstawowej przedstawił oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadzone z wykorzystaniem danych KRN oraz danych literaturowych w większości dot. populacji w Wielkiej Brytanii. Oszacowania, ze względu na brak polskich danych epidemiologicznych budzą wątpliwości analityków Agencji. W celu weryfikacji oszacowań wnioskodawcy zwrócono się z prośbą do ekspertów klinicznych jednak do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem nie uzyskano żadnej odpowiedzi.</p> <p>Wnioskodawca przedstawił wariant max. oszacowań populacji z wykorzystaniem jedynie alternatywnego źródła danych dot. odsetka pacjentów leczonych w ramach drugiej linii – nie dotyczyły one populacji polskich pacjentów.</p> <p>W ramach oszacowań nie uwzględniono pacjentów aktualnie leczonych obinutuzmabem (PL B.12) lub chemioterapią z rytuksymabem. Zgodnie z danymi NFZ w 2022 r. obinutuzmabem w ramach PL B.12 bez względu na linię (I lub II i kolejne) leczonych było [redacted] pacjentów z chłoniakiem grudkowym.</p> <p>Liczebność populacji docelowej oszacowana przez wnioskodawcę jest [redacted] niż wskazana w raportach Agencji nr 5/2022<sup>47</sup> oraz 13/2023, w którym populację pacjentów z chłoniakiem grudkowym po co najmniej dwóch terapiach układowych oszacowano na odpowiednio ok. 112 i 140 osób rocznie. Warto zaznaczyć, że w przedstawionych wyżej oszacowaniach nie zostały uwzględnione szczegółowe kryteria włączenia do wnioskowanego PL. W raportach wskazano, że na podstawie wyników z badań dla obinutuzmabu oraz rytuksymabu (na podstawie wyników w zakresie odpowiedzi na leczenie (ORR) i czasu trwania do następnej terapii (TTNT) badania GADOLIN oraz wyników z dłuższym follow-up dla obinutuzmabu, a także w publikacji dla rytuksymabu w 2 linii leczenia (badanie PRIMA)). określono, że ok. 25% pacjentów nie odpowiada na terapię wspomnianymi lekami.</p> <p>Ponadto w odpowiedzi na wymagania minimalne wnioskodawca wskazał, że [redacted]</p>

<sup>47</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz\\_tli/RAPORTY/2022/Copiktra\\_5\\_2022\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2022/Copiktra_5_2022_BIP.pdf)

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wyniki przedstawiono w 2-letnim horyzoncie czasowym, co jest zgodne z Wytocznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały przyjęte
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Produkt leczniczy Kymriah jest refundowany od 01.09.2021 r, w ramach programu lekowego B.65 (Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną) oraz od 01.05.2022 w ramach programu lekowego B.93 (Leczenie chorych na chłoniaki rozlane z dużych komórek B oraz inne chłoniaki B-komórkowe), który od 01.01.2023 r. został włączony do programu lekowego B.12 (Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe). W latach 2022-2023 zgodnie z danymi NFZ Kymriah podano [redacted] pacjentom w ramach PL B.12 [redacted]
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	[redacted]
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Przyjęty w analizie wnioskodawcy poziom odpłatności – bezpłatnie w ramach programu lekowego, spełnia kryteria o których mowa w art. 14 ustawy o refundacji.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Komentarz do uzasadnienia refundacji w ramach istniejącej grupy limitowej 1226.0, Tisagenlecleucel dla technologii wnioskowanej przedstawiono w rozdziale 3.1.2.3 niniejszej AWA.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach AWB przedstawiono wariant minimalny i maksymalny oszacowań, a także przeprowadzono analizę wrażliwości uwzględniającą zmianę udziału poszczególnych schematów leczenia w scenariuszu istniejącym.

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

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

#### Ograniczenia AWB według wnioskodawcy (rozdz. 4 AWB wnioskodawcy):

- Ograniczeniem analizy jest nieoptymalny zasób danych epidemiologicznych na wybranych etapach szacowania populacji docelowej. Kroki takie jak oszacowanie liczby zachorowań na chłoniaka grudkowego w Polsce były oparte na danych z Krajowego Rejestru Nowotworów, co gwarantuje najwyższą jakość i adekwatność danych. Jednocześnie parametry takie jak odsetek pacjentów ze stanem sprawności ECOG 0-1 oraz odsetek pacjentów leczonych poszczególnymi liniami leczenia pochodziły z przeglądu piśmiennictwa, głównie światowego, co wiąże się z ryzykiem mniejszej adekwatności danych względem populacji pacjentów z Polski. Dane pochodzące z przeglądu piśmiennictwa wskazują na zbliżony odsetek pacjentów leczonych w ramach 2L. Przyjęte odsetki chorych leczonych w 2L odnoszą się do populacji brytyjskiej (43,4%) oraz populacji amerykańskiej (49,6%). Odsetek 49,6% oszacowano

w populacji 1 446 dorosłych pacjentów ze zdiagnozowanym FL w latach 1998-2009. Dane dotyczące odsetka pacjentów leczonych w ramach 3L znajdują się zakresie od 23,3% do 33,3%. Przyjęty w modelu odsetek pacjentów leczonych w ramach 3L (33,3%) pochodzi z rejestru dotyczącego wszystkich nowych pacjentów w Wielkiej Brytanii, u których zdiagnozowano FL stopnia 1-3A pomiędzy 1 września 2004 roku, a 31 sierpnia 2019 roku.

- Zgodnie z [REDAKTOWANE]

Udział poszczególnych schematów leczenia w III linii uzyskano także na podstawie wyników z publikacji [REDAKTOWANE]

**Komentarz Agencji:** Wnioskodawca jako komparatory dla produktu Kymriah w analizowanym wskazaniu obrał terapię standardową (SoC) scharakteryzowaną w APD jako stosowane w III linii leczenia nawrotowego/opornego chłoniaka grudkowego tj.: [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Wnioskodawca w odpowiedzi na wymagania minimalne wyjaśnił, że eksperci kliniczni nie wskazali na inne schematy terapii, które zgodnie z aktualną praktyką kliniczną mogłyby być stosowane w III linii leczenia FL. Zgodnie z opinią jednego z ankietowanych przez wnioskodawcę ekspertów, wynika, że jeśli pacjenci ramach III i kolejnej linii leczenia nie są kwalifikowani do leczenia w postaci chemioterapii, kierowani są do udziału w badaniach klinicznych. Analitycy Agencji nie uzyskali opinii od żadnego z ankietowanych ekspertów, która pozwoliłaby na weryfikację założeń przedstawionych przez wnioskodawcę.

*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.*

#### Ograniczenia AWB według analityków Agencji

- Oszacowania kosztowe w analizie wpływu na budżet opierają się na modelu z analizy ekonomicznej, w związku z tym jej ograniczenia dotyczą, także niniejszej analizy.

#### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości, w tym wariant minimalny oraz maksymalny oszacowań populacji, przy przyjęciu alternatywnych założeń dla poszczególnych parametrów:

- parametry populacyjne:
  - w ramach scenariusza maksymalnego: odsetek pacjentów leczonych w ramach drugiej linii (49,6% – publikacja Batlevi 2020),
  - w ramach scenariusza minimalnego: odsetek pacjentów leczonych w ramach trzeciej linii (23,3% – na podstawie danych pochodzących z wniosku dla idelalizybu w leczeniu FL);
- parametry dotyczące udziałów leków:

[REDAKTOWANE] scenariusz AW: udział poszczególnych schematów leczenia w III linii na podstawie wyników z publikacji [REDAKTOWANE]

Przyjęcie scenariusza maksymalnego oszacowań populacji wpływa na

Natomiast uwzględniając udział poszczególnych schematów leczenia w III linii na podstawie wyników z wydatki płatnika publicznego w porównaniu do analizy podstawowej w obu latach analizy

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu wskazała na niepewność związaną z oszacowaniem liczebności populacji.

Wnioskodawca w analizie podstawowej przedstawił oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadzone z wykorzystaniem danych KRN oraz danych literaturowych w większości dot. populacji w Wielkiej Brytanii. Prognozowana łączna liczba chorych, u których zastosowana będzie terapia Kymriah w wariantcie prawdopodobnym scenariusza nowego

Z uwagi na to, iż w odpowiedzi na wymagania minimalne wnioskodawca wskazał,

, przeprowadzono oszacowania BIA przy użyciu modelu dostarczonego przez wnioskodawcę przy założeniu liczby pacjentów kwalifikujących się do terapii CAR-T wynoszącej (pozostałe założenia w modelu pozostały bez zmian).

Po wprowadzeniu powyższej zmiany

## 6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy było oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego objęcia refundacji tisagenlecleucel (Kymriah) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym/opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (ang. follicular lymphoma, FL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego, spełniających kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego B.12.

Prognozowana łączna liczba chorych, u których zastosowana będzie terapia Kymriah w wariantcie prawdopodobnym scenariusza nowego wynosi . W przypadku objęcia refundacją terapii Kymriah w ramach proponowanego programu lekowego nastąpi

W opinii analityków Agencji głównym ograniczeniem AWB wnioskodawcy jest niepewność związana z oszacowaniem wielkości populacji. W celu weryfikacji oszacowań wnioskodawcy zwrócono się z prośbą do ekspertów klinicznych jednak do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem nie uzyskano żadnej odpowiedzi. Wnioskodawca w analizie podstawowej przedstawił oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadzone z wykorzystaniem danych KRN oraz danych literaturowych w większości dot. populacji z Wielkiej Brytanii. W ramach oszacowań wnioskodawca nie uwzględnił pacjentów aktualnie leczonych obinutuzmabem (PL B.12) lub chemioterapią z rytuksymabem. Zgodnie z danymi NFZ w 2022 r. obinutuzmabem w ramach PL bez względu na linię (I lub II i kolejne) leczonych było pacjentów z chłoniakiem grudkowym. Liczebność populacji docelowej oszacowana przez wnioskodawcę jest niż wskazana w raportach Agencji nr 5/2022

oraz 13/2023, w którym populację pacjentów z chłoniakiem grudkowym po co najmniej 2 terapiach oszacowano na odpowiednio ok. 112 i 140 osób rocznie. Ponadto w odpowiedzi na wymagania minimalne wnioskodawca wskazał, że

[REDAKTED], jest to populacja [REDAKTED] niż analizowana w wariancie maksymalnym wnioskodawcy. Biorąc powyższe pod uwagę liczebności populacji docelowej przedstawioną przez wnioskodawcę można uznać za [REDAKTED]. Przeprowadzono oszacowania BIA przy użyciu modelu dostarczonego przez wnioskodawcę przy założeniu liczby pacjentów kwalifikujących się do terapii CAR-T na podstawie [REDAKTED] (pozostałe założenia w modelu pozostały bez zmian).

Po wprowadzeniu powyższej zmiany [REDAKTED]

## **7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę**

[Redacted content]



## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

### Uwagi ekspertów klinicznych:

Nie otrzymano opinii eksperckich.

### Uwagi analityków Agencji:

Brak.

### Dodatkowa prośba MZ

W piśmie zlecającym MZ zwrócił się również z prośbą o ocenę, czy wymienione wskaźniki skuteczności terapii w części „Monitorowanie programu lekowego” uzgodnionego programu lekowego, tj. projektu programu lekowego B.12.FM. „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85) z dołączoną wnioskowaną terapią, są wystarczające w celu oceny skuteczności terapii refundowanych w ramach ww. programu, a jeśli nie, to proszę o wskazanie dodatkowych wskaźników, które mogłyby zostać zastosowane w przypadku ww. terapii.

Nie otrzymano opinii eksperckich, w związku z czym postanowiono odnieść się do powyższego zapytania biorąc pod uwagę punkty końcowe dot. oceny skuteczności, uwzględnione w badaniu ELARA:

a) pierwszorzędowe:

- CRR – wskaźnik całkowitej odpowiedzi na leczenie.

b) drugorzędowe:

- PFS – przeżycie wolne od progresji;
- OS – przeżycie całkowite;
- DOR – czas trwania odpowiedzi;
- ORR – wskaźnik ogólnej odpowiedzi na leczenie;
- PROs – wyniki jakości życia zgłaszane przez pacjentów.

Z kolei zgodnie z aktualnymi zaleceniami PTOK 2020: *w celu oceny skuteczności leczenia FL stosuje się kryteria zaproponowane przez Międzynarodową Grupę Roboczą w Lugano dla chłoniaków FDG (fluorodeoxyglucose)--awidnych. Opierają się one na badaniu podmiotowym i przedmiotowym oraz pomiarach rozmiarów węzłów chłonnych za pomocą PET-CT. Wspomniane kryteria odpowiedzi na leczenie szczegółowo definiują, w jaki sposób można ocenić odpowiedź na leczenie czy progresję choroby, stąd z uwagi na fakt, że w treści PL zawarto stwierdzenie, że [REDACTED], w opinii analityków zapisy dotyczące monitorowania skuteczności terapii są wyczerpujące.*

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Kymriah (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych chorych z chłoniakiem grudkowym, po dwóch lub więcej liniach leczenia, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Walia – <http://www.awmsg.org>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 6.08.2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Kymriah, tisagenlecleucel. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 pozytywne rekomendacje HAS 2022 i G-BA 2022, 1 negatywną rekomendację SMC 2022 oraz projekt warunkowo pozytywnej rekomendacji CADTH 2023.

Dodatkowo na stronie walijskiej organizacja AWMSG zidentyfikowano komunikat z 2022 r., w którym wskazano, iż nie podjęto się oceny produktu Kymriah ze względu na przeprowadzenie oceny przez NICE. Z kolei na stronie NICE zamieszczono informację, że komitet nie jest w stanie wydać zaleceń, ponieważ firma Novartis nie przedstawiła dowodów. Jeśli firma zdecyduje się złożyć wniosek, NICE wykona ocenę. NCPE w komunikacie z 2022 r. przedstawiła informację, że wniosek jest w trakcie oceny. NCPE zaleca pełną ocenę HTA w celu oceny skuteczności klinicznej i opłacalności tisagenlecleucelu w porównaniu z obecnym standardem opieki u dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym po 2 lub więcej liniach leczenia.

Negatywna rekomendacja SMC 2022 spowodowana była brakiem przedłożenia przez podmiot odpowiedzialny dowodów niezbędnych do przeprowadzenia oceny.

Zgodnie z pozytywną rekomendacją HAS 2022 tisagenlecleucel jest rekomendowany w terapii dorosłych chorych z chłoniakiem grudkowym po co najmniej dwóch liniach leczenia, z chorobą oporną na leczenie lub nawrotem w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia podtrzymującego lub z nawrotem po autologicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych. HAS uważa, iż na podstawie dostępnych danych, a w szczególności w oczekiwaniu na wyniki randomizowanego badania III fazy, Kymriah nie wnosi klinicznej wartości dodanej w leczeniu chorych we wnioskowanej populacji. Zwrócono uwagę na liczne ograniczenia przedstawionych dowodów: brak bezpośredniego porównania i metodologicznie niską jakość przedstawionego porównania pośredniego. Jednocześnie zaznaczono, iż rzeczywiste korzyści kliniczne wynikające ze stosowania preparatu Kymriah są istotne we wnioskowanym wskazaniu.

Ocena G-BA 2022 dotyczy populacji dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym po 2 lub więcej liniach leczenia i wskazuje na niewymierną dodatkową korzyść ze stosowania Kymriah w ocenianym wskazaniu, ponieważ dostępne dane naukowe nie pozwalają na ujęcie ilościowe (przedstawione pośrednie porównanie badań ELARA i ReCORD-FL uznano za nieodpowiednie do wyciągnięcia wiarygodnych wniosków co do zakresu dodatkowej korzyści). Jednocześnie rekomendacja otrzymała ograniczenie czasowe (do 2028 r).

Natomiast w projekcie pozytywnej warunkowej rekomendacji CADTH 2023 odniesiono się do populacji dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (FL) stopnia 1, 2 lub 3a po dwóch lub więcej liniach leczenia systemowego i zaznaczono, że muszą być spełnione warunki m.in.:

- oporności na drugą lub późniejszą linię terapii systemowej (w tym przeciwciała anti-CD20 i związki alkilujące) lub nawrót w ciągu 6 miesięcy po ukończeniu drugiej lub późniejszej linii terapii systemowej.
- nawrotu w trakcie leczenia anti-CD20, po ustabilizowaniu choroby (po co najmniej 2 liniach terapii jak wyżej) lub w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu stabilizacji.
- nawrotu po autologicznym HSCT,

a także pod warunkiem obniżenia ceny w zakresie od 71%-82%, aby tisagenlecleucel był opłacalny przy proggu WTP wynoszącym 50 000 USD za QALY (140 495 PLN/QALY<sup>49</sup>). Zakres ten odzwierciedla niepewność wokół ekstrapolacji przeżycia przy braku danych długoterminowych. W opinii CADTH 2023 stosowanie leku wiązało się z potencjalnymi korzyściami w zakresie przeżycia.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 40. Rekomendacje refundacyjne dla leku Kymriah (tisagenlecleucel)**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<b>SMC 2022 (Szkocja)</b>		<b>Rekomendacja negatywna</b> Ze względu na brak przedłożenia dowodów niezbędnych do przeprowadzenia oceny, tisagenlecleucel nie jest rekomendowany do stosowania w Szkocji.
<b>G-BA 2022 (Niemcy)</b>	Dorośli chorzy z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym po 2 lub więcej liniach leczenia	<b>G-BA wskazuje na niewymierną dodatkową korzyść ze stosowania Kymriah w ocenianym wskazaniu, ponieważ dane naukowe nie pozwalają na ujęcie ilościowe.</b> Do oceny korzyści wykorzystano wyniki kluczowego, jednoramiennego, wielośrodowego badania fazy II ELARA (data odciążenia danych 3 sierpnia 2021 r.) oraz wyników pośredniego porównania bez wspólnego komparatora pomiędzy badaniem ELARA a badaniem RECORD-FL. G-BA wskazuje na istotne niepewności co do porównywalności obu badanych populacji, stąd przedstawione pośrednie porównanie badań ELARA i ReCORD-FL uznano za nieodpowiednie do wyciągnięcia wiarygodnych wniosków co do zakresu dodatkowej korzyści. G-BA wskazał także na ograniczenia danych dotyczących oceny jakości życia: leukafeza i chemioterapia limfodeplecyjna są również elementem leczenia tisagenlecleucelem, dlatego też leczenie jako całość można ocenić jedynie biorąc pod uwagę wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do badania, a nie tylko tych, którzy otrzymali Kymriah. Ponadto ocena jakości życia powinna być przeprowadzona nie wcześniej niż 3 miesiące po podaniu Kymriah, wcześniejsze wnioski mogą nie odzwierciedlać bezpośrednio wszelkich skutków związanych z podaniem leku. W ocenie G-BA dostępne dane na temat stanu zdrowia zebrane przez EQ-5D VAS nie są brane pod uwagę, gdyż ze względu na jednoramienny projekt badania, ocena porównawcza nie jest możliwa. Analogiczne wnioski przedstawiono w odniesieniu do oceny jakości życia za pomocą SF-36 i FACT-Lym. Termin rekomendacji ograniczono do dnia 1 września 2028 roku, w celu oceny nowych dowodów klinicznych. G-BA przyjął, że liczba pacjentów rocznie wyniesie około 650 – 690, a roczne koszty terapii tisagenlecleucelem na pacjenta wyniosą 265 000,00 € (1 241 154 PLN <sup>50</sup> )
<b>IQWiG 2022 (Niemcy)</b>		<b>Ocena dotyczyła wyłącznie informacji dot. prognozowanej liczby pacjentów i kosztów leczenia</b> Liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia tisagenlecleucelem w ramach wnioskowanego wskazania oszacowano na 647 – 686. Roczny koszt terapii tisagenlecleucelem jednego pacjenta oszacowano na 265 000,00 € (1 241 154 PLN <sup>50</sup> )
<b>HAS 2022 (Francja)</b>	Dorośli chorzy z chłoniakiem grudkowym po co najmniej dwóch liniach leczenia, którzy mają oporną na leczenie chorobę lub nawrót w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia podtrzymującego lub w nawrocie po autologicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych	<b>Rekomendacja pozytywna</b> Komitet zwraca uwagę, że biorąc pod uwagę dużą częstość występowania zdarzeń niepożądanych $\geq 3$ . stopnia (81,4% pacjentów badania ELARA) oraz potencjalne ryzyko przyjęcia chorego na intensywną terapię i związaną z tym konieczność długich pobyków w szpitalu, odległość od ośrodka i złożoną procedurę podawania leku, niezwykle istotne jest, aby pacjenci otrzymywali informacje na temat tych ograniczeń i związanego z nimi ryzyka. W opinii HAS jest mało prawdopodobne, aby produkt Kymriah (tisagenlecleucel) miał dodatkowy wpływ na zdrowie publiczne, z uwagi na potrzebę medyczną częściowo zaspokojoną dostępnymi alternatywami, brak dowodów na dodatkowy wpływ na chorobowość, śmiertelność i/lub jakość życia oraz złożoną procedurę medyczną, która jest niezbędna do podania leku. W opinii HAS Kymriah w innych kontekstach klinicznych, w tym u pacjentów z chłoniakiem grudkowym, u których wystąpił nawrót po 6 miesiącach po zakończeniu leczenia podtrzymującego, nie pełni roli w strategii terapeutycznej. Komitet uważa, że rzeczywiste korzyści kliniczne wynikające ze stosowania produktu Kymriah są istotne we wnioskowanym wskazaniu.

<sup>49</sup> Kurs dolara kanadyjskiego określono na podstawie danych Narodowego Banku Polskiego na dzień 12.09.2023 r. 1 AUD = 2,8099

<sup>50</sup> Kurs euro określono na podstawie danych Narodowego Banku Polskiego na dzień 12.09.2023 r. 1 EUR = 4,6836

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>Biorąc pod uwagę</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dane dotyczące skuteczności z jednoramiennego badania fazy 2, z odsetkiem całkowitej odpowiedzi wynoszącym 68,1% [95%CI: [58,8; 78,3]] medianą przeżycia równą 28,9 miesiąca, w kontekście stanu zagrażającego życiu,</li> <li>niepewność co do względnej skuteczności tego leczenia ze względu na brak bezpośredniego porównania i metodologicznie niską jakość przedstawionego porównania pośredniego w kontekście, w którym możliwe było bezpośrednie porównanie z dostępną alternatywą terapeutyczną przy zastosowaniu odpowiedniej metodologii,</li> <li>- profil bezpieczeństwa charakteryzujący się znaczną toksycznością krótko- i średnioterminową, niepewność co do długoterminowej skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania,</li> </ul> <p>Komisja uważa, że na podstawie bieżących danych, a w szczególności w oczekiwaniu na wyniki randomizowanego badania III fazy, Kymriah nie wnosi klinicznej wartości dodanej w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem grudkowym po co najmniej dwóch liniach leczenia, u których choroba jest oporna na leczenie lub u których w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu leczenia podtrzymującego, lub u których nastąpił nawrót choroby po autologicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych.</p> <p>Oszacowana wartość ICUR w 15-letnim horyzoncie czasowym wyniosła 295 406 EUR/QALY (1 383 564 PLN/QALY<sup>50</sup>).</p>
<p><b>CADTH 2023 (Kanada)</b></p>	<p>Dorośli chorzy z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (FL) stopnia 1, 2 lub 3a po dwóch lub więcej liniach leczenia systemowego.</p>	<p><b>Projekt zalecenia CADTH: Rekomendacja pozytywna warunkowa</b></p> <p>Rekomendacja pozytywna u dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (FL) stopnia 1, 2 lub 3a po dwóch lub więcej liniach leczenia systemowego, pod następującymi warunkami:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Kwalifikacja do leczenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>- oporność na drugą lub późniejszą linię terapii systemowej (w tym przeciwciała anti-CD20 i związki alkilujące) lub nawrót w ciągu 6 miesięcy po ukończeniu drugiej lub późniejszej linii terapii systemowej.</li> <li>- nawrót w trakcie leczenia anti-CD20, po ustabilizowaniu choroby (po co najmniej 2 liniach terapii jak wyżej) lub w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu stabilizacji.</li> <li>- nawrót po autologicznym HSCT.</li> </ul> <p>(w badaniu ELARA leczenie za pomocą tisagenlecleucelu wykazało korzyść kliniczną u dorosłych pacjentów z nawrotem lub w stopniu 1, 2 lub 3a FL).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci dorośli o dobrym statusie zdrowotnym.</li> <li>- pacjent z wykluczeniem: chłoniaka grudkowego w stopniu 3b, brak wcześniejszej terapii anti-CD19, CART-T, brak przerzutów do OUN (kryteria wykluczenia z ELARA)</li> </ul> </li> <li>2. Leczenie: <p>Terapia Kymriah jest terapią jednorazową, może być stosowany wyłącznie pod kontrolą specjalisty hematologa onkologa, podawany w specjalistycznym ośrodku z odpowiednią infrastrukturą, wyspecjalizowanym w leczeniu CART-T.</p> </li> <li>3. Pod warunkiem obniżenia ceny w zakresie od 71%-82%, aby tisagenlecleucel był opłacalny przy progu WTP wynoszącym 50 000 USD za QALY (140 495 PLN/QALY49). Zakres ten odzwierciedla niepewność wokół ekstrapolacji przeżycia przy braku danych długoterminowych. Wiek korzyści w zakresie przeżycia jest niepewna, biorąc pod uwagę ograniczenia dla dowodów porównawczych dla tisagenlecleucelu i aktualnych standardów opieki.</li> <li>4. Przy cenie z wniosku oczekiwany wpływ na budżet wyniesie ponad 40 milionów dolarów w latach 1 i 3.</li> </ol> <p>Obserwowane odpowiedzi w badaniu ELARA zostały uznane przez ekspertów klinicznych za istotne klinicznie w porównaniu z oczekiwanymi wynikami leczenia u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie FL stopnia 1, 2 lub 3a. Stosowanie leku wiązało się z potencjalnymi korzyściami w zakresie przeżycia; PERC uznał, że badanie ELARA sugeruje, że leczenie tisagenlecleucelem może nie mieć szkodliwego wpływu na jakość życia związaną ze stanem zdrowia (HRQoL), ale wszystkie miary HRQoL były obciążone ryzykiem błędów systematycznych ze względu na m.in. brak danych porównawczych i otwarty projekt badania</p> <p>Biorąc pod uwagę całość dowodów, PERC stwierdził, że tisagenlecleucel może zaspokoić niektóre potrzeby zidentyfikowane przez pacjentów, ponieważ zapewnia trwałą odpowiedź i może wydłużyć przeżycie. PERC, uznając niepewność dowodów, zgodziło się z tym, że tisagenlecleucel jest powiązany z możliwą do opanowania toksycznością i potwierdził, że HRQoL można utrzymać za pomocą leczenia tisagenlecleucelem.</p> <p>Komisja wzięła pod uwagę analizy przeprowadzone przez CADTH, w których oceniano opłacalność tisagenlecleucelu w porównaniu do aktualnych standardów</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>opieki stosowanych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie FL stopnia 1, 2 lub 3a po dwóch lub więcej liniach leczenia terapii systemowej. Oszacowany ICER wahał się od 193 516 USD do 434 036 USD /QALY (543 761 PLN/QALY – 1 219 598 PLN/QALY<sup>49</sup>) (horyzont czasowy 30 lat)</p> <p>pERC zgodził się z ekspertami klinicznymi, że wskaźniki odpowiedzi zaobserwowane w badaniu okazały się przekonujące i klinicznie istotne w tej populacji pacjentów w sytuacji, w której obecnie nie ma możliwości leczenia w ramach standardowej opieki. Profil bezpieczeństwa tisagenlecleucelu wydaje się zgodny z profilem innych terapii CART-T. pERC nie mógł wyciągnąć ostatecznych wniosków na temat bezpieczeństwa tisagenlecleucelu w stosunku do innych obecnie dostępnych metod leczenia.</p>

CADTH – Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health, G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss, HAS – Haute Autorité de Santé, NICE – National Institute for Health and Care Excellence, SMC – Scottish Medicines Consortium,



# 11. Kluczowe informacje i wnioski

## Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 05.07.2023 r., znak PLR.4500.307.2023.19.PRU (data wpływu do AOTMiT 05.07.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Kymriah, tisagenlecleucelum, dyspersja do infuzji,  $1,2 \times 10^6$  –  $6 \times 10^8$  komórek, 1 worek, kod GTIN: 05909991384388

w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)” we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego.

## Problem zdrowotny

Chłoniak grudkowy (syn. guzkowy; ang. follicular lymphoma FL) jest jednym z częstszych podtypów przewlekłych chłoniaków nieziarnicznych (INHL, Indolent Non-Hodgkin Lymphoma). Wywodzi się on z komórek B, które pochodzą z ośrodków rozmnażania grudek chłonnych. Chłoniak grudkowy jest chorobą związaną z wydłużonym przeżyciem komórek, a nie z ich nadprodukcją. W patomorfologicznej definicji określa się FL jako nowotwór składający się z komórek linii B, czyli centrocytów i centroblastów/dużych transformowanych komórek, których naciek przypomina swym układem grudki chłonne. Wyróżniono FL o stopniu złośliwości niskim (G1 i G2) lub wysokim (G3a i G3b) w zależności od liczby centroblastów widocznych w preparacie histologicznym w dużym powiększeniu mikroskopu świetlnego.

Chłoniak grudkowy jest drugim (po chłoniaku rozlanym z dużych komórek B, DLBCL) pod względem częstości występowania chłoniakiem nie-Hodgkina (NHL) w Stanach Zjednoczonych i Europie Zachodniej. Roczną liczbę nowych przypadków FL w Polsce szacuje się na ok. 250-450. Mediana wieku przy rozpoznaniu wynosi 60 lat, częściej chorują kobiety niż mężczyźni (1,7:1). Chłoniak grudkowy jest nowotworem o wieloletnim przebiegu, postępującym powoli, z okresami remisji i nawrotów/progresji. U niektórych pacjentów szybko dochodzi do istotnej progresji chłoniaka lub transformacji z odsetkiem zgonów w ciągu 2 lat od rozpoznania sięgającym 15%, podczas gdy inni przeżywają dekady bez konieczności podejmowania leczenia.

## Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparatory dla produktu Kymriah w analizowanym wskazaniu obrał terapię standardową (SoC) scharakteryzowaną w APD jako obejmującą schematy chemioterapii

Wnioskodawca w odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych przez analizy wskazał, że wymienione przez ekspertów schematy „(...) stanowią obecnie jedyne dostępne leczenie docelowej grupy chorych (...) 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.” Dodatkowo z

, wynika, że jeśli pacjenci w ramach III i kolejnej linii leczenia nie są kwalifikowani do leczenia w postaci chemioterapii, kierowani są do udziału w badaniach klinicznych. Wybór komparatorów dokonany przez wnioskodawcę jest zgodny z wytycznymi klinicznymi. Analitycy Agencji nie uzyskali opinii eksperckiej, która pozwoliłaby na pełną weryfikację założeń przedstawionych przez wnioskodawcę.

Potencjalny komparator dodatkowy dla leku Kymriah może stanowić auto-SCT (autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych), radioimmunoterapia, oraz zastosowanie allo-SCT (allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych), które są wymieniane w wytycznych klinicznych jako opcja leczenia pacjentów młodych w dobrym stanie sprawności, u których choroba charakteryzuje się wysokim ryzykiem nawrotu (ESMO 2020). Wnioskodawca w odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych przez analizy wskazał, że



## Skuteczność kliniczna

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę było wykonanie analizy skuteczności i bezpieczeństwa leku Kymriah (tisagenlecleucel) stosowanego w terapii nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka grudkowego u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego

Jako komparator wnioskodawca wskazał najlepszą terapię standardową (SoC) rozumianą jako aktualnie stosowane schematy chemioterapii. W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z terapią standardową (SoC) w docelowej populacji pacjentów. Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno jednoramienne, wielośrodkowe badanie ELARA dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa tisagenlecleucelu w leczeniu pacjentów z chłoniakiem grudkowym, u których nastąpiła wznowa po autologicznym HSCT lub u których wystąpiła oporność na ostatnią linię leczenia (tj. brak odpowiedzi lub wznowa  $\leq 6$  miesięcy po zakończeniu terapii drugiej lub kolejnej linii). Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących tisagenlecleucel z terapią standardową w ramach analizy klinicznej wnioskodawcy przedstawiono wyniki porównań pośrednich zaprezentowanych w ramach publikacji Salles 2022 (wykorzystującego dane pacjentów z rejestru Re-CORD-FL) i abstr. konferencyjnego Hao 2021 (dane pacjentów z rejestru Flatiron), Hao 2023. Porównanie pośrednie przedstawione w publikacjach Salles 2022 oraz Hao 2021 przeprowadzono wykorzystując dane dotyczące poszczególnych pacjentów leczonych terapią standardową, które pochodziły z retrospektywnych badań wykorzystujących dane z rejestru ReCORD-FL oraz Flatiron, które zestawiono z danymi dotyczącymi chorych leczonych tisagenlecleucelem w jednoramiennym badaniu ELARA.

Należy jednak zaznaczyć, że do porównania pośredniego przeprowadzonego w ramach publikacji Salles 2022 i Hao 2021, Hao 2023 wykorzystano wyniki badania ELARA dotyczące populacji szerszej niż wnioskowana tj.: populacji wszystkich chorych, u których przeprowadzono infuzję Kymriah (data odcięcia danych: marzec 2021 r.), a nie zgodną z wnioskowaną populacją pacjentów z podwójną opornością (data odcięcia danych: marzec 2022 r.).

### **Wyniki analizy skuteczności w populacji wszystkich chorych, którzy otrzymali infuzję TIS (mITT) (porównanie pośrednie TIS (ELARA) vs SoC (ReCORD-FL, Flatiron))**

W badaniu ELARA, mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) nie została osiągnięta. Wśród pacjentów leczonych SoC, mediana PFS/EFS w ramach rejestru ReCORD-FL wynosiła 13,1 mies. (95% CI: 8,1; NO). W ramach rejestru Flatiron mediana PFS wyniosła 9,9 mies. (95% CI: 8; 19,3). Odnotowano o 40% i 55% niższe ryzyko progresji lub nawrotu choroby (PFS) w grupie TIS w porównaniu do terapii standardowej (SoC) stosowanej u pacjentów rejestru ReCORD-FL (HR: 0,60 (95% CI: 0,34; 0,86) i Flatiron (HR: 0,45 (95% CI: 0,26; 0,88)).

W żadnym z analizowanych badań mediana przeżycia całkowitego (OS) nie została osiągnięta. Oszacowany HR wskazał kolejno na 80% i 59% redukcję ryzyka zgonu dla pacjentów stosujących TIS w porównaniu do terapii standardowej (SoC) kolejno w rejestrze ReCORD-FL (HR: 0,20 (95% CI: 0,02; 0,38) i Flatiron (HR: 0,41 (95% CI: 0,11; 1,47)).

W badaniu ELARA, mediana czasu do kolejnego leczenia lub zgonu (TNT-D) nie została osiągnięta. U pacjentów rejestru ReCORD-FL mediana TNT-D została osiągnięta w 14,4 miesiącu (95% CI: 9; NO), natomiast w rejestrze Flatiron mediana TNT-D została osiągnięta w 19 miesiącu (95% CI: 8,3; 22,1). Oszacowany HR wskazał kolejno na 69% i 66% redukcję ryzyka kolejnego leczenia lub zgonu dla pacjentów stosujących TIS w porównaniu do terapii standardowej (SoC) kolejno w rejestrze ReCORD-FL (HR: 0,31 (95% CI: 0,14; 0,49) i Flatiron (HR: 0,34 (95% CI: 0,15; 0,78)).

Istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów uzyskał ogólną odpowiedź na leczenie (ORR) w badaniu ELARA niż w rejestrze ReCORD-FL (różnica: 22,0 (95% CI: 9,4; 34,5)), ale nie względem rejestru Flatiron (różnica: 27,4 (95% CI: -3; 65)), natomiast całkowitą odpowiedź na leczenie (CR) odnotowano IS częściej u pacjentów, u których zastosowano leczenie tisagenlecleucelem (TIS) w porównaniu do pacjentów, u których zastosowano terapię standardową (SoC) zarówno w porównaniu z populacją rejestru ReCORD-FL, jak i Flatiron (różnica CR ELARA vs ReCORD-FL: 31,8 (95% CI: 18,1; 45,3), ELARA vs Flatiron: 51,4 (95% CI: 21,2; 68,8)).

### **Obserwacja długoterminowa – badanie ELARA (Dreyling 2022) – 2-letni okres obs. (mediana 28,9 mies.)**

Po okresie obserwacji o medianie równej 28,9 mies. mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS), mediana przeżycia całkowitego (OS) oraz mediana do następnego leczenia przeciwnowotworowego (TTNT) nie została osiągnięta. Szacowany 24-miesięczny PFS wyniósł 57,4%, szacowany 24-mies. OS wyniósł natomiast 87,7%.

Natomiast oszacowany 24-mies. DOR i TNTT wyniósł kolejno 64,6% oraz 70%. Odnotowany wskaźnik odpowiedzi na leczenie (CR) wyniósł 68%, natomiast ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie 86,2%.

#### Jakość życia (QoL) – populacja ogólna badania ELARA

Jakość życia w ocenie pacjenta mierzono za pomocą skal FACT-Lym (Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma) oraz SF-36 (Short Form-36 Health Survey) na początku badania oraz w 3 i 6 miesiącu po infuzji TIS. Wykazano, że od ok. 40% do ok. 49% pacjentów odnotowało klinicznie znaczącą poprawę jakości życia ocenioną w oparciu o kwestionariusze FACT-Lym i SF-36 w 3. miesiącu trwania leczenia oraz u 38% - 45% pacjentów w 6. mies. trwania leczenia. Pogorszenie jakości życia odnotowano od 17% do 32% pacjentów w 3. mies. trwania leczenia oraz u 21% - 38% w 6. mies. trwania leczenia.

Nie przedstawiono wyników uzyskanych w kwestionariuszu EQ-5D-3L.

#### **Analiza bezpieczeństwa**

W ramach rejestru ReCORD-FL oraz Flatiron nie przeprowadzono oceny profilu bezpieczeństwa terapii standardowych stosowanych u pacjentów z chłoniakiem grudkowym. Tym samym w ramach oceny bezpieczeństwa stosowania TIS w populacji pacjentów z chłoniakiem grudkowym przedstawiono wyniki jednoramiennego badania ELARA.

Po okresie obserwacji o medianie równej 16,6 mies. w badaniu ELARA zmarło 7 pacjentów. Wszystkie zgony miały miejsce > 30 dni po iniekcji TIS. Spośród 7 zgonów, 5 nastąpiło w wyniku postępu choroby podstawowej. Jeden pacjent zmarł 1 rok po wlewie TIS z powodu drugiego epizodu zespołu uwalniania cytokin (CRS).

Co najmniej 1 ciężkie zdarzenie niepożądane występujące w dowolnym momencie po infuzji TIS odnotowano u 43,3% pacjentów, natomiast co najmniej 1 SAE  $\geq 3$ . Stopnia nasilenia odnotowano u 25,8% pacjentów. Wśród najczęściej występujących SAE, najczęściej raportowano wystąpienie zespołu uwalniania cytokin (19,5%). Wśród SAE  $\geq 3$ . Stopnia nasilenia najczęściej raportowano wystąpienie gorączki neutropenicznej (6,2%). W ciągu 8 tyg. od infuzji TIS jakiegokolwiek SAE raportowano u 27,8% pacjentów.

W analizowanym okresie w badaniu ELARA co najmniej 1 zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (TRAE) jakiegokolwiek stopnia nasilenia raportowano u 78,4% pacjentów, natomiast  $\geq 3$ . stopnia u 46,4% pacjentów. Do najczęściej raportowanych TRAE jakiegokolwiek stopnia nasilenia należał zespół uwalniania cytokin (48,5%). Wśród TRAE  $\geq 3$ . stopnia nasilenia najczęściej raportowano wystąpienie neutropenii (20,6%). Po okresie obserwacji o medianie równej 16,9 mies. w badaniu ELARA co najmniej 1 zdarzenie niepożądane specjalnego zainteresowania jakiegokolwiek nasilenia odnotowano u 96,6% pacjentów. Do najczęściej raportowanych AESI należał zespół uwalniania cytokin 48,5%, zaburzenia żołądka i jelit (41,2%) oraz zaburzenia neurologiczne (37,1%). Wśród AESI  $\geq 3$ . stopnia nasilenia najczęściej raportowano wystąpienie neutropenii (32,0%).

Co najmniej 1 zdarzenie niepożądane jakiegokolwiek stopnia występujące w dowolnym momencie odnotowano u 99% pacjentów, a co najmniej 1 AE  $\geq 3$ . stopnia u 78,4% pacjentów. Wśród najczęściej występujących AE bez względu na stopień nasilenia, najczęściej raportowano wystąpienie zespołu uwalniania cytokin (49,5%) oraz neutropenii (42,3%). Wśród AE  $\geq 3$ . stopnia nasilenia najczęściej raportowano wystąpienie neutropenii (42,3%).

**Obserwacja długoterminowa – badanie ELARA (Dreyling 2022) – 2-letni okres obs. (mediana 28,9 mies.)**

Po okresie obserwacji o medianie równej 28,9 mies. odnotowano 3 kolejne zgony (zgony wystąpiły z powodu: raka urotelialnego pęcherza moczowego, powikłań po alloSCT, ciężkich zdarzeń niepożądanych). Dwóch pacjentów doświadczyło wtórnego nowotworu złośliwego (rak płaskonabłonkowy i rak urotelialny pęcherza moczowego) – żaden z nich nie został uznany za związany z leczeniem.

Zdarzenia neurologiczne odnotowano u 12 (12,3%) pacjentów, w tym u pacjenta z prawdopodobną postępującą wieloogniskową leukoencefalopatią, u którego wcześniej występował zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu immunologicznego stopnia 4.

**Dodatkowa analiza bezpieczeństwa – zestawienie wyników TIS (ELARA) vs SoC – schemat R-CHOP (van Oers 2006)**

Zarówno terapia standardowa, jak i terapia z zastosowaniem tisagenlecleucelu wiązały się z wystąpieniem neutropenii st. 3-4, odpowiednio u 54,7% pacjentów i 43,3% chorych. Pacjenci, którzy stosowali schemat R-CHOP doświadczyli również alergii 3. i 4. stopnia oraz reakcji skórnych.

**Ograniczenia analizy klinicznej**

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań randomizowanych bezpośrednio porównujących zastosowanie tisagenlecleucelu (TIS) w porównaniu z terapią standardową (SoC) we wnioskowanej populacji. Z tego względu w ramach analizy klinicznej wnioskodawcy przedstawiono wyniki 3 publikacji, w ramach których przeprowadzono porównania pośrednie terapii TIS z SoC. Porównanie pośrednie przeprowadzono wykorzystując dane dotyczące poszczególnych pacjentów leczonych terapią standardową, które pochodziły z retrospektywnych badań wykorzystujących dane z rejestrów medycznych oraz wyniki badania klinicznego ELARA dotyczące populacji nieznacznie szerszej niż wnioskowana, tj.: populacja wszystkich chorych, u których przeprowadzono infuzję Kymriah (data odciążenia danych: marzec 2021 r.). Populacja z podwójną opornością była ujęta w protokole badania.

Należy podkreślić ograniczenia związane z porównaniem pośrednim przedstawionym w ramach publikacji Salles 2022, Hao 2021 oraz Hao 2023 związane m.in.: z różnicami w charakterystyce populacji pacjentów oraz różnicami metodologicznymi badań. W ramach ww. publikacji dokonano porównania wyników badania klinicznego, charakteryzującego się ścisłymi kryteriami włączenia i koniecznością stałego monitorowania pacjentów z wynikami pacjentów uzyskiwanymi w ramach praktyki klinicznej pozyskanymi z rejestrów. Sposób opieki nad pacjentami mógł znacznie od siebie odbiegać pomiędzy uwzględnionymi badaniami. Ponadto przez jednoramienny charakter badania ELARA niemożliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator. Należy zwrócić uwagę, iż schematy leczenia, które stosowali pacjenci w ramach terapii standardowej (SoC) z rejestru ReCORD-FL i Flatiron nie pokrywały się w pełni z komparatorami obranymi przez wnioskodawcę. Dodatkowym ograniczeniem analizy jest brak możliwości zestawienia danych dla TIS vs SoC w ramach oceny jakości życia czy też oceny bezpieczeństwa we wnioskowanej populacji lub też w populacji ogólnej.

**Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Celem analizy była ocena opłacalności kosztowej stosowania tisagenlecleucelu (Kymriah) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym/opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego

\_\_\_\_\_ w porównaniu do terapii standardowej (paliatywnej) rozumianej jako powszechnie stosowane schematy chemioterapii (SoC), tj.

Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów użyteczności.

Wyniki analizy podstawowej, wskazują, iż zastosowanie leku Kymriah w miejsce chemioterapii standardowej jest

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że \_\_\_\_\_ wartości ICUR względem wariantu podstawowego (\_\_\_\_\_ miało przyjęcie:

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

Z kolei parametrem, który miał [REDACTED] wartości ICUR względem wariantu podstawowego jest [REDACTED]

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wskazują, że prawdopodobieństwo kosztowej efektywności wnioskowanej terapii [REDACTED]

Oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości proggu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy wynosi [REDACTED] za opakowanie Kymriah  $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$  komórek, dyspersja do infuzji, [REDACTED].

W opinii analityków Agencji, z uwagi na fakt, iż analiza kliniczna nie zawiera randomizowanego badania klinicznego, dowodzącego wyższości interwencji nad komparatorem, **zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**. Oszacowania urzędowej ceny zbytu 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 [REDACTED] wynoszą odpowiednio [REDACTED]

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza ekonomiczna charakteryzuje się ograniczeniami, m.in. koniecznością ekstrapolacji danych o skuteczności leczenia (PFS, OS) poza horyzont czasu obserwacji w badaniu klinicznym, przyjęciem danych o skuteczności chemioterapii na podstawie danych z ReCORD-FL, w [REDACTED], brakiem możliwości weryfikacji danych nieopublikowanych [REDACTED] z badania ELARA, a także zbyt długim horyzontem czasowym, biorąc pod uwagę stopień zaawansowana choroby oraz wiek pacjentów wchodzących do modelu.

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy było oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego objęcia refundacji tisagenlecleucelu (Kymriah) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym/opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (ang. follicular lymphoma, FL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego, spełniających kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego B.12.

Prognozowana łączna liczba chorych, u których zastosowana będzie terapia Kymriah w wariantcie prawdopodobnym scenariusza nowego wynosi [REDACTED]. W przypadku objęcia refundacją terapii Kymriah w ramach proponowanego programu lekowego nastąpi [REDACTED]

W opinii analityków Agencji głównym ograniczeniem AWB wnioskodawcy jest niepewność związana z oszacowaniem wielkości populacji. W celu weryfikacji oszacowań wnioskodawcy zwrócono się z prośbą do ekspertów klinicznych jednak do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem nie uzyskano żadnej odpowiedzi. Wnioskodawca w analizie podstawowej przedstawił oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadzone z wykorzystaniem danych KRN oraz danych literaturowych w większości dot. populacji z Wielkiej Brytanii. W ramach oszacowań wnioskodawca nie uwzględnił pacjentów aktualnie leczonych obinutuzmabem (PL B.12) lub chemioterapią z rytuksymabem. Zgodnie z danymi NFZ w 2022 r. obinutuzmabem w ramach PL bez względu na linię (I lub II i kolejne) leczonych było [REDACTED] pacjentów z chłoniakiem grudkowym. Liczebność populacji docelowej oszacowana przez wnioskodawcę jest [REDACTED] niż wskazana w raportach Agencji nr 5/2022 oraz 13/2023, w którym populację pacjentów z chłoniakiem grudkowym po co najmniej 2 terapiach oszacowano odpowiednio na ok. 112 i 140 osób rocznie. Ponadto w odpowiedzi na wymagania minimalne wnioskodawca wskazał, że [REDACTED]

[REDACTED], jest to populacja [REDACTED] niż analizowana w wariantcie maksymalnym wnioskodawcy. Biorąc powyższe pod uwagę liczebność populacji docelowej przedstawioną przez wnioskodawcę można uznać za [REDACTED]. Przeprowadzono oszacowania BIA przy użyciu modelu dostarczonego przez wnioskodawcę przy założeniu liczby pacjentów kwalifikujących się do terapii CAR-T na podstawie [REDACTED]

(pozostałe założenia w modelu pozostały bez zmian).

Po wprowadzeniu powyższej zmiany

### Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie otrzymano opinii eksperckich. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do treści programu.

### Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 2 pozytywne rekomendacje HAS 2022 i G-BA 2022, 1 negatywną rekomendację SMC 2022 oraz projekt warunkowo pozytywnej rekomendacji CADTH 2023.

Dodatkowo na stronie walijskiej organizacja AWMSG zidentyfikowano komunikat z 2022 r., w którym wskazano, iż nie podjęto się oceny produktu Kymriah ze względu na przeprowadzenie oceny przez NICE. Z kolei na stronie NICE zamieszczono informację, że komitet nie jest w stanie wydać zaleceń, ponieważ firma Novartis nie przedstawiła dowodów. Jeśli firma zdecyduje się złożyć wniosek, NICE wykona ocenę. NCPE w komunikacie z 2022 r. przedstawiła informację, że wniosek jest w trakcie oceny. NCPE zaleca pełną ocenę HTA w celu oceny skuteczności klinicznej i opłacalności tisagenlecleucel w porównaniu z obecnym standardem opieki u dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym po 2 lub więcej liniach leczenia.

Negatywna rekomendacja SMC 2022 spowodowana była brakiem przedłożenia przez podmiot odpowiedzialny dowodów niezbędnych do przeprowadzenia oceny.

Zgodnie z pozytywną rekomendacją HAS 2022 tisagenlecleucel jest rekomendowany w terapii dorosłych chorych z chłoniakiem grudkowym po co najmniej dwóch liniach leczenia, z chorobą oporną na leczenie lub nawrotem w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia podtrzymującego lub z nawrotem po autologicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych. HAS uważa, iż na podstawie dostępnych danych, a w szczególności w oczekiwaniu na wyniki randomizowanego badania III fazy, Kymriah nie wnosi klinicznej wartości dodanej w leczeniu chorych we wnioskowanej populacji. Zwrócono uwagę na liczne ograniczenia przedstawionych dowodów: brak bezpośredniego porównania i metodologicznie niską jakość przedstawionego porównania pośredniego. Jednocześnie zaznaczono, iż rzeczywiste korzyści kliniczne wynikające ze stosowania preparatu Kymriah są istotne we wnioskowanym wskazaniu.

Ocena G-BA 2022 dotyczy populacji dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym po 2 lub więcej liniach leczenia i wskazuje na niewymierną dodatkową korzyść ze stosowania Kymriah w ocenianym wskazaniu, ponieważ dostępne dane naukowe nie pozwalają na ujęcie ilościowe (przedstawione pośrednie porównanie badań ELARA i ReCORD-FL uznano za nieodpowiednie do wyciągnięcia wiarygodnych wniosków co do zakresu dodatkowej korzyści). Jednocześnie rekomendacja otrzymała ograniczenie czasowe (do 2028 r).

Natomiast w projekcie pozytywnej warunkowej rekomendacji CADTH 2023 odniesiono się do populacji dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (FL) stopnia 1, 2 lub 3a po dwóch lub więcej liniach leczenia systemowego i zaznaczono, że muszą być spełnione warunki m.in.:

- oporności na drugą lub późniejszą linię terapii systemowej (w tym przeciwciała anty-CD20 i związki alkilujące) lub nawrót w ciągu 6 miesięcy po ukończeniu drugiej lub późniejszej linii terapii systemowej.
- nawrotu w trakcie leczenia anty-CD20, po ustabilizowaniu choroby (po co najmniej 2 liniach terapii jak wyżej) lub w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu stabilizacji.
- nawrotu po autologicznym HSCT,

a także pod warunkiem obniżenia ceny w zakresie od 71%-82%, aby tisagenlecleucel był opłacalny przy prognozie WTP wynoszącym 50 000 USD za QALY (140 495 PLN/QALY<sup>51</sup>). Zakres ten odzwierciedla niepewność wokół ekstrapolacji przeżycia przy braku danych długoterminowych. W opinii CADTH 2023 stosowanie leku wiązało się z potencjalnymi korzyściami w zakresie przeżycia.

### Uwagi dodatkowe

W piśmie zlecającym MZ zwrócił się również z prośbą o ocenę, czy wymienione wskaźniki skuteczności terapii w części „Monitorowanie programu lekowego” uzgodnionego programu lekowego, tj. projektu programu lekowego B.12.FM. „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85) z dołączoną wnioskowaną

<sup>51</sup> Kurs dolara kanadyjskiego określono na podstawie danych Narodowego Banku Polskiego na dzień 12.09.2023 r. 1 AUD = 2,8099

terapią, są wystarczające w celu oceny skuteczności terapii refundowanych w ramach ww. programu, a jeśli nie, to proszę o wskazanie dodatkowych wskaźników, które mogłyby zostać zastosowane w przypadku ww. terapii.

Nie otrzymano opinii eksperckich, w związku z czym postanowiono odnieść się do powyższego zapytania biorąc pod uwagę punkty końcowe dot. oceny skuteczności, uwzględnione w badaniu ELARA:

c) pierwszorzędowe (CRR – wskaźnik całkowitej odpowiedzi na leczenie)

d) drugorzędowe: PFS – przeżycie wolne od progresji; OS – przeżycie całkowite; DOR – czas trwania odpowiedzi; ORR – wskaźnik ogólnej odpowiedzi na leczenie; PROs – wyniki jakości życia zgłaszane przez pacjentów.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Z kolei zgodnie z aktualnymi zaleceniami PTOK 2020: w celu oceny skuteczności leczenia FL stosuje się kryteria zaproponowane przez Międzynarodową Grupę Roboczą w Lugano dla chłoniaków FDG (fluorodeoxyglucose)--awidnych. Opierają się one na badaniu podmiotowym i przedmiotowym oraz pomiarach rozmiarów węzłów chłonnych za pomocą PET-CT. Wspomniane kryteria odpowiedzi na leczenie szczegółowo definiują, w jaki sposób można ocenić odpowiedź na leczenie czy progresję choroby, stąd z uwagi, na fakt, że w treści PL zawarto stwierdzenie, że [REDACTED]

[REDACTED] w opinii analityków zapisy dotyczące monitorowania skuteczności terapii są wyczerpujące.

## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 42. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<b>Uwagi do całości analiz</b>		
<p>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].</p> <p>Jednocześnie w AKL oraz AE nie wskazano konkretnie dla jakich rodzajów chemioterapii/substancji przedstawiona jest skuteczność komparatora, stąd należy uzupełnić analizy w tym zakresie.</p> <p>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.</p>	NIE	Przedstawiono wyjaśnienie
<b>W ramach analizy klinicznej</b>		
<p>„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).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> 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.</p>	NIE	Przedstawiono wyjaśnienie
<p>„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).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W analizie ekonomicznej wnioskodawca wskazuje, że dane dotyczące skuteczności, które stanowiły podstawę do modelowania farmakoekonomicznego, zostały oparte na wynikach życia subpopulacji pacjentów z podwójną opornością (ang. double refractory subgroup) (data odciążenia: 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 odciążenia: 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.”</p> <p>„AE nie zawiera prawidłowo przeprowadzonej analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> 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</p>	NIE	Wnioskodawca wyjaśnia, że 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.
		Analitycy Agencji pozostają na stanowisku, iż dla prawidłowości przeprowadzanego procesu HTA powinny zostać przedstawione

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>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.”</p> <p>„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).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> 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.”</p>		wszystkie dostępne dowody naukowe.
<b>W ramach analizy ekonomicznej</b>		
<p>„AE nie zawiera prawidłowo przeprowadzonej analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> 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.”</p>	NIE	Przedstawiono wyjaśnienie
<p>„AE nie zawiera prawidłowo przeprowadzonej analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> 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.”</p>	NIE	Przedstawiono wyjaśnienie
<b>W ramach analizy wpływu na budżet</b>		
<p>„BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit b Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> 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.”</p>	NIE	Przedstawiono wyjaśnienie do części niezgodności. Nie wyjaśniono braku uwzględnienia pacjentów aktualnie leczonych obinutuzmabem.
<b>Wskazanie źródeł danych</b>		
<p>„Przedłożone analizy nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8 ust. 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> 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.”</p>	NIE	Wnioskodawca wskazał, że [redacted] Powyższych danych nie udostępnił.



## 13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
	Fowler NH, Dickinson M, Martinez-Lopez J, Kolstad A, Schuster SJ, Dreyling M, et al. Patient-reported quality of life (QOL) following tisagenlecleucel (TISA-CEL) infusion in adult patients (pts) with relapsed/refractory follicular lymphoma (R/R FL). <i>Hematological Oncology</i> . 2021;39(SUPPL 2):358-61.
ELARA	Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, Martinez-Lopez J, Kolstad A, Butler J, et al. Tisagenlecleucel in the Elara trial versus a real-world external control arm of patients treated with standard of care. <i>Nat Med</i> . 2022;28(2):325-32. Dreyling M, Dickinson M, Lopez JM et al. Long-Term Clinical Outcomes and Correlative Efficacy Analyses in Patients (Pts) with Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma (r/r FL) Treated with Tisagenlecleucel in the Elara Trial. <i>Blood</i> 2022; 140 (Supplement 1): 1459–1463.
EMA EPAR 2022	European Medicines Agency. Assessment report. Kymriah. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kymriah-h-c-4090-ii-0044-epar-assessment-report-variation_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kymriah-h-c-4090-ii-0044-epar-assessment-report-variation_en.pdf</a>
Hao 2021	Hao Y, Hsu WC, Parzynski CS, Bodoni CL, Degtyarev E, Hampson L, 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.
Salles 2022	Salles GA, Schuster SJ, Dreyling M et al. Efficacy comparison of tisagen-lecleucel vs usual care in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma. <i>Blood Adv</i> . 2022 Aug 16:bloodadvances.2022008150.
Van Oers 2006	Van Oers MHJ, Klasa R, Marcus RE et al. Rituximab maintenance improves clinical out-come of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: Results of a prospective randomized phase 3 inter-group trial. <i>Blood</i> . 2006;108(10):3295-301.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
AHS 2023	Cancer Care Alberta. Lymphoma. Clinical Practice Guideline LYHE-002 V18
BSH 2020	McNamara, C., Montoto, S., Eyre, T.A., Ardeschna, K., Burton, C., Illidge, T., Linton, K., Rule, S., Townsend, W., Wong, W.L. and McKay, P. (2020), The investigation and management of follicular lymphoma. <i>Br. J. Haematol.</i> , 191: 363-381. <a href="https://doi.org/10.1111/bjh.16872">https://doi.org/10.1111/bjh.16872</a>
CADTH 2023	CADTH Reimbursement Recommendation Draft TISAGENLECLEUCEL (KYMRIAH) Indication: for the treatment of adult patients with relapsed or refractory grade 1, 2, or 3a follicular lymphoma after two or more lines of systemic therapy, August 2023 <a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/PG0306%20Kymriah%20-%20Draft%20CADTH%20Recommendation%20August%2023%2C%202023_For%20posting%20.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/PG0306%20Kymriah%20-%20Draft%20CADTH%20Recommendation%20August%2023%2C%202023_For%20posting%20.pdf</a>
DGHO 2023	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. <a href="https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/folikulaeres-lymphom/@@guideline/html/index.html">https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/folikulaeres-lymphom/@@guideline/html/index.html</a> [dostęp: 06.09.2023 r.]
ESMO 2020	Dreyling M, Ghielmini M, Rule S et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and fol-low-up. <i>Ann Oncol</i> . 2021 Mar;32(3):298-308.
G-BA 2022	Justification and resolution, Kymriah <a href="https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/840/#english">https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/840/#english</a>
HAS 2022	Opinion on medicinal Products Kymriah, <a href="https://www.has-sante.fr/jcms/p_3396024/en/kymriah-tisagenlecleucel-lymphome-folliculaire">https://www.has-sante.fr/jcms/p_3396024/en/kymriah-tisagenlecleucel-lymphome-folliculaire</a>
IQWiG 2022	IQWiG-Berichte – Nr. 1414 Tisagenlecleucel (follikuläres Lymphom) <a href="https://www.iqwig.de/download/g22-23_tisagenlecleucel_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_1-1.pdf">https://www.iqwig.de/download/g22-23_tisagenlecleucel_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_1-1.pdf</a>

<b>NCCN 2023</b>	National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). B-Cell Lymphomas. Version 5.2023 — July 7, 2023
<b>NICE 2022</b>	Tisagenlecleucel for treating follicular lymphoma after 2 or more therapies (terminated appraisal) <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta842">https://www.nice.org.uk/guidance/ta842</a>
<b>PTOK 2020</b>	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2021 rok. Chłoniak grudkowy. Lech-Marańda E. Aktualizacja w dniu 26.05.2020. <a href="http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.11.%20Chloniak_grudkowy_2005_20.pdf">http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.11.%20Chloniak_grudkowy_2005_20.pdf</a>
<b>SMC 2022</b>	Statement of advice SMC2566 <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tisagenlecleucel-kymriah-non-sub-smc2566/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tisagenlecleucel-kymriah-non-sub-smc2566/</a>

**Pozostałe publikacje**

<b>ChPL Kymriah</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Kymriah <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_pl.pdf</a>
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r.

## 14. Załączniki

- Zał. 1. [REDACTED] – Tisagenlecleucel (Kymriah®) w terapii nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka grudkowego, Analiza problemu decyzyjnego, HealthQuest sp. z o. o., Warszawa 2023 r.;
- Zał. 2. [REDACTED] – Tisagenlecleucel (Kymriah®) w terapii nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka grudkowego, Analiza kliniczna, HealthQuest sp. z o. o., Warszawa 2023 r.;
- Zał. 3. [REDACTED] – Tisagenlecleucel (Kymriah®) w terapii nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka grudkowego, Analiza ekonomiczna, HealthQuest sp. z o. o., Warszawa 2023 r.;
- Zał. 4. [REDACTED] – Tisagenlecleucel (Kymriah®) w terapii nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka grudkowego, Analiza wpływu na budżet, HealthQuest sp. z o. o., Warszawa 2023 r.;
- Zał. 5. [REDACTED] – Tisagenlecleucel (Kymriah®) w terapii nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka grudkowego, Analiza racjonalizacyjna, HealthQuest sp. z o. o., Warszawa 2023 r.;
- Zał. 6. [REDACTED] – Tisagenlecleucel (Kymriah®) w terapii nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka grudkowego – Odpowiedź na pismo nr OT.423.1.30.2023.2.PZ, HealthQuest sp. z o. o., Warszawa 2023 r.;