



Rekomendacja nr 115/2023

z dnia 29 września 2023 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego

Kymriah (tisagenlecleucel)

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

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Kymriah (tisagenlecleucel) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)” na zaproponowanych warunkach.

Uzasadnienie rekomendacji

Lek Kymriah (tisagenlecleucel) należy do grupy terapii przeciwnowotworowych CAR-T i jest obecnie refundowany wśród dorosłych pacjentów 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)”. Przedmiotem oceny jest zasadność rozszerzenia refundacji o leczenie dorosłych pacjentów z chłoniakiem grudkowym po dwóch lub większej liczbie linii leczenia, w ramach obecnego programu lekowego B.12. „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”.

Nie przedstawiono badań bezpośrednio porównujących ocenianą technologię z przyjętymi komparatorami (w przedstawionych danych komparator nie pokrywał się w pełni ze wskazanymi w założeniach komparatorami). Analiza skuteczności wnioskodawcy została oparta o jedno-jednoramienne, wieloośrodkowe badanie ELARA dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa tisagenlecleucelu (TIS) w leczeniu pacjentów z chłoniakiem grudkowym, u których nastąpiła wznowa po autologicznym HSCT lub u których wystąpiła oporność na ostatnią linię leczenia, a także wyniki porównań pośrednich, wykorzystujących dane z rejestrów Re-CORD-FL i Flatiron i wyniki badania ELARA.

W badaniu ELARA nie została osiągnięta mediana przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz czasu do kolejnego leczenia lub zgonu (TNT-D), natomiast dla chemioterapii standardowej przedstawiono wyniki rejestru ReCORD-FL, w którym mediana PFS wynosiła 13,1 mies. i 9,9 mies. wśród pacjentów leczonych w ramach rejestru Flatiron. W populacji pacjentów z rejestru ReCORD-FL mediana czasu do kolejnego leczenia lub zgonu (TNT-D) została osiągnięta w 14,4 miesiącu, natomiast w rejestrze Flatiron w 19. miesiącu. Oszacowany HR sugeruje o 40% i 55% niższe ryzyko progresji lub nawrotu choroby (PFS) w grupie TIS w porównaniu do terapii standardowej stosowanej w ramach rejestru ReCORD-FL (HR= 0,60 [95% CI:0,34; 0,86]) i Flatiron (HR= 0,45 [95% CI:0,26; 0,88]), a także na 80% redukcję ryzyka zgonu dla pacjentów stosujących TIS w porównaniu do terapii

standardowej w badaniu ReCORD-FL (HR= 0,20 [95% CI:0,02; 0,38] oraz 69% i 66% redukcję ryzyka konieczności podjęcia kolejnego leczenia lub zgonu dla pacjentów stosujących TIS w porównaniu do terapii standardowej stosowanej w ramach rejestru ReCORD-FL (HR= 0,31 [95% CI: 0,14; 0,49] i Flatiron (HR= 0,34 [95% CI: 0,15; 0,78]).

Analizę bezpieczeństwa została oparta o wyniki badania ELARA. Dla mediany czasu obserwacji 16,6 miesiąca raportowano zgon siedmiu pacjentów. Większość zgonów była spowodowana postępem choroby nowotworowej, a jeden pacjent zmarł w wyniku drugiego epizodu zespołu uwalniania cytokin (CRS). Co najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane występujące w dowolnym momencie po podaniu TIS odnotowano u 43,3% pacjentów i najczęściej był to zespół uwalniania cytokin, który był jednocześnie najczęstszym zdarzeniem niepożądanym związanym z leczeniem. Do najczęstszych niehematologicznych zdarzeń niepożądanych wg ChPL Kymriah należy: zespół uwalniania cytokin (50%), zakażenia (50%) i ból głowy (26%). Najczęstszymi hematologicznymi działaniami niepożądanymi są: zmniejszenie stężenia hemoglobiny (94%), zmniejszenie liczby limfocytów (92%), zmniejszenie liczby krwinek białych (91%), zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych (89%) i zmniejszenie liczby płytek krwi (89%).

Wśród głównych ograniczeń przedstawionej przez wnioskodawcę analizy klinicznej należy wymienić przede wszystkim brak badań RCT bezpośrednio porównujących skuteczność tisagenlecleucelu i wybranego komparatora oraz [redacted] ≥ 2 linii leczenia [redacted]

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

Objęcie refundacją produktu leczniczego Kymriah będzie wiązało się ze [redacted]

Wytyczne National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2023) i Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO 2023) w przedmiotowym wskazaniu wymieniają terapię genową CAR-T z zastosowaniem tisagenlecleucelu (TIS) lub aksykabtagenu cyloleucelu (Axi-cel). Ponadto, NCCN 2023 wskazuje technologie takie jak kopanlizyb, tazemetostat i mosunetuzumab, a DGHO 2023 inhibitory PI3K (idelalizyb). Wytyczne European Society for Medical Oncology 2020 i British Society for Haematology 2020 nie wymieniają terapii CAR-T jako rekomendowanej w przedmiotowym wskazaniu. Nie jest ona wymieniana jako rekomendowana opcja leczenia chłoniaka grudkowego przez wytyczne Cancer Care Alberta (AHS 2023) i Polskiego Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2020). AHS 2023 podkreśla konieczność indywidualizacji terapii, a PTOK 2020 rekomenduje zastosowanie kopanlizybu lub duwelisybu w przedmiotowym wskazaniu.

Wśród odnalezionych rekomendacji refundacyjnych dla leku Kymriah, w leczeniu chłoniaka grudkowego u dorosłych, po dwóch lub więcej liniach leczenia, znalazły się pozytywne rekomendacje HAS 2022 i G-BA 2022, negatywna rekomendacja SMC 2022, a także rekomendacja pozytywna warunkowo CADTH 2023. HAS wydał w 2022 roku pozytywną rekomendację refundacyjną pomimo licznych ograniczeń przedstawionych analiz, jak

np. metodologicznie niską jakość przedstawionego porównania pośredniego. SMC wydało w 2022 roku negatywną rekomendację refundacją z powodu braku przedłożenia przez wnioskodawcę dokumentów niezbędnych do przeprowadzenia oceny. W projekcie pozytywnej warunkowej rekomendacji CADTH 2023 zaznaczono, że aby lek był refundowany, muszą być spełnione określone warunki kliniczne oraz ekonomiczne (obniżenie ceny o co najmniej 70%).

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Kymriah, tisagenlecleucel, dyspersja do infuzji, $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ komórek, 1 worek, kod GTIN: 05909991384388, cena zbytu netto: [REDAKOWANE]

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek, dostępny w ramach programu lekowego, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej „1226.0, Tisagenlecleucel”.

Problem zdrowotny

Chłoniak grudkowy (ang. *follicular lymphoma*, FL) należy do przewlekłych chłoniaków nieziarnicznych (INHL, ang. *Indolent Non-Hodgkin Lymphoma*) i zbudowany jest z komórek linii B (centrocytów i centroblastów), których naciek tworzy układ przypominający grudki chłonne, a stosunek ilości centrocytów do centroblastów określa stopień złośliwości histologicznej guza.

Przebieg kliniczny jest heterogenny, wieloletni, z okresami remisji i nawrotów. U części pacjentów dochodzi do szybkiej progresji nowotworu z odsetkiem zgonów w ciągu 2 lat od rozpoznania sięgającym 15%, część pacjentów przeżywa wiele lat bez konieczności leczenia.

Chłoniak grudkowy 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). Według danych NFZ liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym chłoniaka grudkowego w Polsce wyniosła: 3227, 3173, 2891, 2951, 2908 osób, odpowiednio w latach 2018-2022.

Z terapii tisagenlecleucelem w ramach programu lekowego B.12 (poprzednio B.93) skorzystało: [REDAKOWANE] pacjentów w 2022 roku oraz [REDAKOWANE] pacjentów w 2023 roku, co wiązało się z kosztami w wysokości [REDAKOWANE] w roku 2022 i [REDAKOWANE] w roku 2023.

Alternatywna technologia medyczna

Jako technologię alternatywną wnioskodawca wybrał terapię standardową, rozumianą jako powszechnie stosowane schematy chemioterapii, [REDAKOWANE]

Wybór komparatorów dokonany przez wnioskodawcę jest zgodny z aktualną praktyką kliniczną w Polsce, lecz potencjalny komparator dodatkowy dla leku Kymriah może stanowić również autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych, radioimmunoterapia oraz 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) i nie zostały wymienione przez wnioskodawcę.

Opis wnioskowanego świadczenia

Tisagenlecleucel należy do grupy leków terapii genowej (GTMPs, ang. *Gene-Therapy Medicines*). Terapia genowa lekiem Kymriah oparta jest na modyfikacji genetycznej limfocytów T pobranych

od pacjenta, które następnie podane pacjentowi mają za zadanie identyfikację i eliminację komórek nowotworowych.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), Kymriah jest wskazany do leczenia:

- 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,
- dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego,
- dorosłych pacjentów z chłoniakiem grudkowym po dwóch lub większej liczbie linii leczenia.

Wniosek dotyczy rozszerzenia 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)”).

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z terapią standardową w docelowej populacji pacjentów.

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono:

- badanie jednoramienne ELARA (publikacje: Fowler 2022, EMA 2022, NCT03568461) dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa tisagenlecleucelu (TIS) w leczeniu pacjentów z chłoniakiem grudkowym (N=98), u których nastąpiła wznowa po autologicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych lub u których wystąpiła oporność na ostatnią linię leczenia (tj. brak odpowiedzi lub wznowa ≤6 miesięcy po zakończeniu terapii drugiej lub kolejnej linii),
- wyniki porównania pośredniego przedstawionego w publikacji Salles 2022 (wykorzystującego dane pacjentów z rejestru Re-CORD-FL zestawione z danymi z jednoramiennego badania ELARA, publikacji Hao 2023 i abstraktu konferencyjnego Hao 2021)

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).

Pacjenci w badaniu Flatiron przyjmowali przeciwciała anty-CD20 (rytuksymab, obinutuzumab lub ofatumumab) i leki alkilujące (cyklofosfamid, karmustyna, bendamustyna, ifosfamid, karboplatyna, oksaliplatyna, cisplatyna, melfalan, chlorambucyl, busulfan, dakarbazyna lub prokarbazyna).

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badania ELARA z wykorzystaniem skali NICE. Uzyskało siedem punktów na osiem możliwych do zdobycia.

Wnioskodawca nie dokonał oceny jakości publikacji Salles 2022 oraz publikacji Hao 2023 i abstraktu konferencyjnego Hao 2021.

Skuteczność

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

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

W badaniu ELARA dla mediany czasu obserwacji 15 mies. nie osiągnięto mediany przeżycia wolnego od progresji (PFS). Wśród pacjentów leczonych chemioterapią standardową, 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).

Oszacowany HR sugeruje niższe o 40% i 55% ryzyko progresji lub nawrotu choroby (PFS) w grupie TIS w porównaniu do terapii standardowej (SoC) stosowanej w ramach rejestru ReCORD-FL (HR= 0,60 [95% CI:0,34; 0,86]) i Flatiron (HR= 0,45 [95% CI:0,26; 0,88]).

Przeżycie całkowite (OS)

W żadnym z analizowanych badań mediana przeżycia całkowitego (OS) nie została osiągnięta.

Oszacowany HR wskazał kolejno na 80% i 59% (wynik nieistotny statystycznie) redukcję ryzyka zgonu dla pacjentów stosujących TIS w porównaniu do terapii standardowej w badaniu ReCORD-FL (HR= 0,20 [95% CI:0,02; 0,38]) i Flatiron.

Czas do kolejnego leczenia lub zgonu (TNT-D)

W badaniu ELARA dla mediany czasu obserwacji 15 mies. nie osiągnięto mediany czasu do kolejnego leczenia lub zgonu. 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 konieczności podjęcia kolejnego leczenia lub zgonu dla pacjentów stosujących TIS w porównaniu do terapii standardowej stosowanej w ramach rejestru ReCORD-FL (HR= 0,31 [95% CI: 0,14; 0,49]) i Flatiron (HR= 0,34 [95% CI: 0,15; 0,78]).

Odpowiedź na leczenie

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]).

Całkowitą odpowiedź na leczenie (CR) odnotowano istotnie statystycznie częściej u pacjentów, u których zastosowano leczenie tisagenlecleulem w porównaniu do pacjentów, u których zastosowano terapię standardową w porównaniu z populacją rejestru ReCORD-FL (CR= 31,8 [95% CI: 18,1; 45,3]) i Flatiron (CR= 51,4 [95% CI: 21,2; 68,8]).

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

Dla mediany czasu obserwacji 28,9 mies. nie osiągnięto mediany PFS, OS oraz mediany do następnego leczenia przeciwnowotworowego (TTNT).

Bezpieczeństwo

Wyniki badania ELARA

Dla mediany czasu obserwacji 16,6 mies. stwierdzono zgon 7 pacjentów. Wszystkie zgony nastąpiły >30 dni po podaniu TIS. Jeden pacjent zmarł w wyniku drugiego epizodu zespołu uwalniania cytokin (CRS), pozostali pacjenci zmarli w wyniku postępu choroby nowotworowej.

Co najmniej 1 ciężkie zdarzenie niepożądane występujące w dowolnym momencie po podaniu TIS odnotowano u 43,3% pacjentów. Do najczęściej występującego ciężkiego zdarzenia niepożądanego należał zespół uwalniania cytokin (19,5%). Najczęściej występującym ciężkim zdarzeniem niepożądanym ≥ 3 stopnia była gorączka neutropeniczna (6,2%).

Co najmniej 1 zdarzenie niepożądane związane z leczeniem jakiegokolwiek stopnia odnotowano u 78,4% pacjentów, był to najczęściej zespół uwalniania cytokin- 48,5%. Co najmniej 1 zdarzenie niepożądane związane z leczeniem ≥ 3 stopnia odnotowano u 46,4% pacjentów, najczęściej była to neutropenia (20,6%).

Dla mediany czasu obserwacji 28,9 mies. odnotowano kolejne trzy zgony oraz 12 zdarzeń neurologicznych.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

ChPL Kymriah

Najczęstszymi niehematologicznymi działaniami niepożądanymi ($>25\%$) były: zespół uwalniania cytokin (50%), zakażenia (50%) i ból głowy (26%). Najczęstszymi hematologicznymi działaniami niepożądanymi 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.

Ostrzeżenia specjalne

Po podaniu produktu leczniczego Kymriah obserwowano między innymi zespół uwalniania cytokin, w tym zdarzenia prowadzące do zgonu lub zagrażające życiu, a także zdarzenia neurologiczne, szczególnie encefalopatię, stany splątania lub stan majaczeniowy, które mogą mieć ciężki przebieg i zagrażać życiu.

URPL, EMA i FDA

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

Ograniczenia analizy

Wśród głównych ograniczeń przedstawionej przez wnioskodawcę analizy klinicznej należy wymienić przede wszystkim brak badań RCT bezpośrednio porównujących skuteczność tisagenlecleucelu i obranego komparatora. Ponadto,

Przedstawione porównanie pośrednie charakteryzuje się ograniczeniami związanymi z różnicami w charakterystyce populacji pacjentów oraz różnicami metodologicznymi. Ponadto, schematy leczenia, które stosowali pacjenci w ramach terapii standardowej 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 tisagenlecleucelu i terapii standardowej w zakresie oceny jakości życia i bezpieczeństwa, zarówno w populacji wnioskowanej, jak i ogólnej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Oszacowany próg opłacalności wynosi 175 926 PLN/QALY (3 x 58 642 PLN).

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

Przeprowadzono analizę kosztów użyteczności (CUA).

Przyjęto [REDACTED]

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

Wyniki analizy podstawowej

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

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]

Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości

Żaden z wariantów analizy wrażliwości [REDACTED].

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości

Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności wnioskowanej terapii oceniono [REDACTED].

Ograniczenia analizy

Zgodnie z rejestrem ReCORD-FL pacjenci przyjmowali schematy [REDACTED]

Do modelowania wykorzystano nieopublikowane wyniki [REDACTED]

[REDACTED], natomiast do porównania pośredniego,

którego wyniki przedstawiono w analizie klinicznej wnioskodawcy, wykorzystano wyniki badania ELARA dotyczące populacji wszystkich chorych, którym podano produkt leczniczy Kymriah.

W modelu nie uwzględniono wpływu zastosowania w kolejnych liniach przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych.

Ponadto, ograniczenia wskazane w analizie klinicznej mają również zastosowanie w analizie ekonomicznej.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826)

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

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.

Oszacowanie 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 ██████████ wynosi ██████████.

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

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

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

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

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

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

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Przyjęto 2-letni horyzont czasowy (od stycznia 2024 r.)

W analizie porównano ze sobą dwa scenariusze: scenariusz istniejący, w którym założono brak refundacji tisagenlecleucel i leczenie 100% pacjentów z populacji docelowej terapią standardową rozumianą jako schematy chemioterapii: ██████████

W scenariuszu nowym założono, że tisagenlecleucel będzie finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu i będzie dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach programu lekowego.

Prognozowana łączna liczba chorych, u których zastosowana będzie terapia produktem leczniczym Kymriah w wariantcie prawdopodobnym scenariusza nowego wynosi [REDACTED]

Według oszacowań wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Kymriah będzie związane ze [REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]

Ograniczenia analizy

Głównym ograniczeniem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy jest niepewność oszacowań wielkości populacji. 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. Jednakże należy mieć na uwadze, iż w ww. raportach Agencji nie uwzględniono szczegółowych kryteriów włączenia, które znajdują się we wnioskowanym programie lekowym.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwagi do zapisów programu lekowego

W piśmie zlecającym MZ zwróciło się 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”.

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

W opinii analityków Agencji oraz w ocenie Rady Przejrzystości, zaproponowane wskaźniki pokrywają się w większości ze wskazanymi punktami końcowymi w badaniu ELARA, a zapis że ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzana zgodnie z aktualnymi rekomendacjami, jest wystarczający.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.

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

Zaproponowano rozwiązanie polegające na

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Wytyczne kliniczne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono sześć dokumentów z wytycznymi klinicznymi, odnoszącymi się do leczenia dorosłych pacjentów z chłoniakiem grudkowym po niepowodzeniu dwóch lub więcej linii leczenia:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2023),
- Cancer Care Alberta (AHS 2023),
- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO 2023),
- European Society for Medical Oncology (ESMO 2020),
- British Society for Haematology (BSH 2020),
- Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK 2020).

Wytyczne NCCN 2023 i DGHO 2023 wymieniają terapię genową CAR-T z zastosowaniem tisagenlecleucelu (TIS) w leczeniu nawrotowego i opornego chłoniaka grudkowego po dwóch wcześniejszych liniach leczenia (siła zaleceń 2A). Jako równorzędną formę leczenia wskazują Axi-cel (aksykabtagen cyloleucel). Ponadto, wytyczne NCCN 2023 w III. i kolejnych liniach leczenia oprócz terapii genowej CAR-T wskazują kopanlizyb, tazemetostat i mosunetuzumab, a wytyczne DGHO 2023 wskazują, że u pacjentów z nawrotem lub opornością na leczenie po jednej lub kilku wcześniejszych terapiach, rekomendowane jest skojarzenie lenalidomidu z rytuksymabem, gdyż prowadzi do dłuższego przeżycia bez progresji w porównaniu z monoterapią rytuksymabem. Wymieniają również inhibitory PI3K (idelalizyb).

Wytyczne ESMO 2020 wskazują, iż leczenie terapią CAR-T może prowadzić do długotrwałych remisji w nawrotowym chłoniaku grudkowym, lecz ESMO 2023 i BSH 2023 nie wymieniają jej jako rekomendowanej opcji. Nie jest wymieniana również jako rekomendowana opcja leczenia chłoniaka grudkowego przez wytyczne AHS 2023 i PTOK 2020. Wytyczne ASH 2023 podkreślają konieczność indywidualizacji terapii, a wytyczne PTOK 2020, w leczeniu opornego, nawrotowego chłoniaka grudkowego rekomendują zastosowanie kopanlizybu lub duwelisybu. W przypadku oporności na rytuksymab i leki alkilujące rekomenduje się zastosowanie idelalizybu.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono dwie pozytywne (HAS 2022 i G-BA 2022), jedną negatywną (SMC 2022), a także jedną pozytywną warunkową rekomendację CADTH 2023 dla leku Kymriah we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych z chłoniakiem grudkowym, po dwóch lub więcej liniach leczenia.

SMC wydało w 2022 roku negatywną rekomendację refundacją z powodu braku przedłożenia przez wnioskodawcę dokumentów niezbędnych do przeprowadzenia oceny.

HAS wydał w 2022 roku pozytywną rekomendację refundacyjną pomimo licznych ograniczeń przedstawionych analiz, takich jak brak bezpośredniego porównania wnioskowanej technologii

z komparatorami oraz metodologicznie niską jakością przedstawionego porównania pośredniego. Podkreślono, że produkt leczniczy Kymriah nie wnosi klinicznej wartości dodanej w leczeniu chorych we wnioskowanej populacji.

G-BA w 2022 wskazało, że dostępne dane naukowe nie pozwalają na ujęcie ilościowe korzyści zdrowotnych ze stosowania produktu leczniczego Kymriah (przedstawione pośrednie porównanie badań ELARA i ReCORD-FL uznano za nieodpowiednie do wyciągnięcia wiarygodnych wniosków).

W projekcie pozytywnej warunkowej rekomendacji CADTH 2023 zaznaczono, że aby lek był refundowany, muszą być spełnione następujące warunki kliniczne i ekonomiczne:

- 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,
- 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,
- nawrót po autologicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych,
- obniżenie ceny o 71%-82%.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę zgodnie z wnioskiem refundacyjnym, produkt leczniczy Kymriah jest finansowany w [redacted] krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 05.07.2023 r. Ministra Zdrowia (znaki pisma: PLR.4500.307.2023.19.PRU), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Kymriah, tisagenlecleucel, dyspersja do infuzji, $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ komórek, 1 worek, kod GTIN: 05909991384388. na podstawie art. 35 ust. 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 114/2023 z dnia 25 września 2023 roku w sprawie oceny leku Kymriah (tisagenlecleucel) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 114/2023 z dnia 25 września 2023 roku w sprawie oceny leku Kymriah (tisagenlecleucel) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”,
2. Raport nr OT.423.1.30.2023. Wniosek o objęcie refundacją leku Kymriah (tisagenlecleucel) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 14.09.2023r.