



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)”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Kymriah (tisagenlecleucelum), dyspersja do infuzji, $1,2 \times 10^6$ – 6×10^8 komórek, 1 worek, kod GTIN: 05909991384388, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

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 drugim (po chłoniaku rozlanym z dużych komórek B, DLBCL) pod względem częstości występowania chłoniakiem non-Hodgkin (NHL), 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.

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

jedyne dostępne leczenie docelowej grupy chorych, dla pozostałych nie ma innych opcji leczenia. Potencjalny komparator dodatkowy

może stanowić auto-SCT (autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych), radioimmunoterapia, oraz zastosowanie allo-SCT (allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych), które są opcją leczenia pacjentów młodych w dobrym stanie sprawności, u których choroba charakteryzuje się wysokim ryzykiem nawrotu (ESMO 2020).

Dowody naukowe

Skuteczność i bezpieczeństwo leku Kymriah w terapii nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka grudkowego u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego [redacted]

[redacted] oceniono w porównaniu z najlepszą terapią standardową. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z terapią standardową w docelowej populacji pacjentów. Do przeglądu systematycznego 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. Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących tisagenlecleucel z terapią standardową w ramach analizy klinicznej przedstawiono wyniki porównań pośrednich zaprezentowanych w ramach publikacji Salles 2022 (wykorzystującej dane pacjentów z rejestru Re-CORD-FL oraz populacji szerszej niż wnioskowana tj.: populacji wszystkich chorych, u których przeprowadzono infuzję Kymriah, a nie zgodną z wnioskowaną populacją pacjentów z podwójną opornością).

W badaniu ELARA, mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) nie została osiągnięta. 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 SoC kolejno w rejestrze ReCORD-FL (HR: 0,20 (95% CI: 0,02; 0,38)). W badaniu ELARA, mediana czasu do kolejnego leczenia lub zgonu (TNT-D) nie została osiągnięta. 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), natomiast całkowitą odpowiedź na leczenie (CR) odnotowano IS częściej u pacjentów, u których zastosowano leczenie tisagenlecleucelem w porównaniu do pacjentów, u których zastosowano terapię standardową w porównaniu z populacją rejestru ReCORD-FL. W obserwacji długoterminowej badania ELARA (Dreyling 2022), po okresie obserwacji o medianie równej 28,9 mies. mediana PFS, OS oraz mediana do następnego leczenia przeciwnowotworowego (TTNT) nie zostały osiągnięte.

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. Wśród najczęściej występujących działań niepożądanych 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%). 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.

Problem ekonomiczny

Zastosowanie leku Kymriah w miejsce chemioterapii standardowej jest skuteczniejsze i zdecydowanie droższe.

Oszacowana 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 leku Kymriah, [redacted]

Z powodu braku randomizowanego badania klinicznego, dowodzącego wyższości interwencji nad komparatorem, zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Wynikająca z tego urzędowa cena zbytu, przy której koszt technologii wnioskowanej jest równy kosztowi najtańszej refundowanej technologii alternatywnej o najkorzystniejszym współczynniku CER ([redacted]) wynosi odpowiednio [redacted]

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

Jednak liczebność populacji docelowej oszacowana przez wnioskodawcę jest niż wskazana w raportach Agencji nr 5/2022 oraz 13/2023.

Główne argumenty decyzji

- brak badań randomizowanych bezpośrednio porównujących zastosowanie leku Kymriah (tisagenlecleucel) z terapią standardową we wnioskowanej populacji,
- technologia jest nieefektywna kosztowo.

Uwagi dodatkowe

Ministerstwo Zdrowia poprosiło o ocenę, czy wskaźniki skuteczności terapii w części „Monitorowanie programu lekowego” uzgodnionego 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 tego programu.

jest wystarczający.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej 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)«”; 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.