



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 58/2024 z dnia 17 czerwca 2024 roku
w sprawie oceny leku Tecartus (breksukabtagen autoleucel)
w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na ostrą białaczkę
limfoblastyczną (ICD-10: C91.0)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tecartus (breksukabtagen autoleucel), dyspersja do infuzji, 0,4 – 2 × 10⁸ komórek, 1 worek 68 ml, kod GTIN: 05909991460662, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10: C91.0)”, w ramach istniejącej grupy limitowej 1226.2 i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją leczniczego Tecartus, breksukabtagen autoleucel, dyspersja do infuzji, 0,4 – 2 × 10⁸ komórek, 1 worek 68 ml, kod GTIN: 05909991460662, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10: C91.0)”, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego. Wnioskowane wskazanie jest zgodne z rejestracją i dodatkowo zawężone poprzez kryteria kwalifikacji i wykluczenia z programu lekowego. Produkt leczniczy Tecartus we wskazaniu: nawrotowa lub oporna ostra białaczka limfoblastyczna (ICD-10:C91.0) nie był dotychczas przedmiotem oceny AOTMiT, ale podlegał dwukrotnie ocenie we wskazaniu: nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak z komórek płaszczka (ang. mantle cell lymphoma, MCL) u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (ang. Bruton’s tyrosine kinase, BTK).

Ostre białaczki (ALL) / chłoniaki limfoblastyczne (LBL) są nowotworami wywodzącymi się z prekursorów linii limfocytów B lub T – limfoblastów, które naciekają szpik i krew (ostre białaczki limfoblastyczne z linii B lub T [B-ALL lub T-ALL]) lub (rzadziej) węzły chłonne i tkanki pozawęzłowe (chłoniaki limfoblastyczne z linii B lub T [B-LBL lub T-LBL])). Jeśli stopień nacieczenia szpiku

jest niższy niż 20%, to zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, World Health Organization) chorobę definiuje się jako chłoniaka limfoblastycznego (obie choroby wg WHO są uważane za tę samą jednostkę chorobową).

Wyniki leczenia zależą od charakterystyki biologicznej choroby, stanu i wieku pacjenta oraz od intensywności leczenia. Postać ALL Ph⁻ jest podatna na polichemioterapię, a odpowiedź zależy od dawek leków. W związku z tym rokowanie w dużym stopniu zależy od początkowej masy guza i możliwości odpowiedniego eskalowania dawek leków, co z kolei jest ograniczone stanem sprawności i wiekiem.

U dorosłych CR uzyskuje się w ALL w >70% przypadków, a u osób młodych – >90%. Długoletnie przeżycie uzyskuje się u >50% dorosłych chorych na ALL Ph⁻. U chorych w wieku <35 lat przeżywalność jest większa, a w wieku >55 lat – mniejsza. Wprowadzenie TKI do leczenia ALL Ph⁺ znacznie zwiększyło odsetek CR (>90%), czas trwania CR i odsetek wieloletnich przeżyć (>50%).

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla breksukabtagenu autoleucel (BREX) wskazał (w zależności od obecności mutacji w chromosomie Ph: inotuzumab ozogamycyny (INO) (Ph + / -), blinatumomab (BLINA) (Ph-), inhibitor kinaz tyrozynowych: ponatynib (PONA) (Ph+) oraz chemioterapię standardową (Ph + / -).

Wybór komparatora dokonany przez wnioskodawcę częściowo pokrywa się z opinią ekspertów ankietowanych przez Agencję.

Dowody naukowe

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono: jednoramienne badanie kliniczne ZUMA-3 oceniające BREX stosowany wśród pacjentów z ALL z brakiem lub obecnością chromosomu Philadelphia; badanie randomizowane INO-VATE oceniające INO i chemioterapię standardową stosowane wśród pacjentów z ALL z brakiem lub obecnością chromosomu Philadelphia (22 publikacje); badanie z randomizacją TOWER oceniające BLINA i chemioterapię standardową stosowane wśród pacjentów z ALL z brakiem obecności chromosomu Philadelphia; badanie bez grupy kontrolnej PACE obejmujące ocenę stosowania ponatynibu wśród pacjentów z ALL z obecnością chromosomu Philadelphia; wyniki porównania pośredniego BREX z poszczególnymi komparatorami (z BLINA, z INO oraz z chemioterapią standardową) przeprowadzonego przez wnioskodawcę metodą MAIC na podstawie wyników badania ZUMA-3 (BREX) oraz z badań randomizowanych TOWER (BLINA vs ST) oraz INO-VATE (INO vs ST); porównanie pośrednie z badania SCHOLAR-3 porównującego BREX względem standardu postępowania (SoC), obejmującego przekrój terapii stosowanych w ALL (BLINA, INO oraz chemioterapię standardową).

Mediana przeżycia całkowitego u pacjentów stosujących BREX w badaniu ZUMA-3 dla populacji ITT wyniosła 23,1 mies. (faza II) (brak danych dotyczących okresu obserwacji). Natomiast po okresie obserwacji o medianie równej 6 mies. mediana przeżycia całkowitego (OS) u pacjentów przyjmujących ponatynib (w badaniu PACE) (populacja ITT) wyniosła 8 mies. Natomiast w populacji mITT badania ZUMA-3 dla pacjentów ≥ 26 lat w najdłuższym okresie obserwacji 41,6 mies. (faza I+II) mediana przeżycia całkowitego wyniosła 26,0 mies.

Mediana przeżycia wolnego od nawrotu choroby u pacjentów leczonych BREX w badaniu ZUMA-3 dla populacji ITT wyniosła 7,0 mies. (faza II, dane z raportu EMA). W badaniu PACE, po okresie obs. o medianie równej 6. mies. mediana przeżycia wolnego od progresji choroby pacjentów stosujących PONA wyniosła 3 mies.

Natomiast w populacji mITT badania ZUMA-3 dla pacjentów ≥ 26 lat w najdłuższym okresie obserwacji 41,6 mies. (faza I+II) mediana przeżycia wolnego od nawrotu choroby wyniosła 11,6 mies.

Po okresach obserwacji o medianach równych 41,6 mies. i 38,8 mies. remisję choroby w badaniu ZUMA-3 (populacja mITT) uzyskało kolejno 73% i 71% pacjentów. W badaniu TOWER (populacja ITT) po okresie obserwacji o medianie równej 11,7 mies. remisję osiągnęło 44% pacjentów przyjmujących BLINA oraz 25% pacjentów przyjmujących ST. Wśród leczonych BREX mediana czasu trwania remisji wyniosła od 12,8 mies. dla fazy II badania oraz 20 mies. dla populacji obejmującej obie fazy badania, natomiast dla leczonych BLINA lub ST mediany czasu trwania remisji wyniosły 7,3 mies. i 4,6 mies.

Jakość życia wśród pacjentów leczonych BREX mierzona była za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L z zastosowaniem wartości liczbowych opisujących stan zdrowia pacjenta (ang. index score) oraz wizualnej skali analogowej (VAS, ang. visual analog scale). Pomiary przeprowadzono w momencie rozpoczęcia badania, a następnie w 28. dniu oraz w 3., 6., 9. i 12. miesiącu leczenia.

Jakość życia wśród pacjentów leczonych INO i ST w badaniu INO-VATE mierzona była za pomocą kwestionariusza EQ-5D-3L. Jedyne dostępne wyniki dot. oceny jakości życia w badaniu INO-VATE (dla INO i ST) odnosił się pomiaru w 2. mies. terapii.

Poprawę jakości życia odnotowano u pacjentów stosujących BREX w badaniu ZUMA-3, jak i u pacjentów stosujących INO w badaniu INO-VATE. Natomiast u pacjentów stosujących ST w badaniu INO-VATE nie wykazano zmiany w średniej ocenie jakości życia względem wartości wyjściowej w 2. mies. terapii.

Porównanie pośrednie wykazało, że stosowanie BREX w porównaniu do terapii standardowej związane było z istotnie statystycznie wyższym prawdopodobieństwem: wydłużenia przeżycia całkowitego, wydłużenia przeżycia wolnego od nawrotu choroby i uzyskania remisji choroby.

W zakresie bezpieczeństwa leczenia w badaniu ZUMA-3 odnotowano łącznie 20 zgonów (36%), w tym 13 zgonów z powodu progresji (24%) oraz 10 zgonów, które zostały uznane za związane z AE (18%).

W badaniu INO-VATE odnotowano 131 zgonów (79,9%) wśród pacjentów stosujących inotuzumab (INO) oraz 126 (88,1%) wśród pacjentów stosujących chemioterapię standardową (ST). W badaniu TOWER odnotowano 164 (60,5%) zgony wśród pacjentów stosujących blinatumomab (BLINA) oraz 87 (64,9%) wśród pacjentów stosujących chemioterapię standardową (ST). W trakcie badania PACE (dla ponatynibu) wystąpiło łącznie 56 zgonów (u 12% wszystkich pacjentów włączonych do badania) – brak dokładnych danych w podziale na subpopulacje.

W ramach fazy II badania ZUMA-3 wystąpienie CRS odnotowano u 89% pacjentów, natomiast zdarzenia neurologiczne u 60% pacjentów. CRS ≥ 3 . stopnia odnotowano u 24% chorych, a zdarzenia neurologiczne ≥ 3 . stopnia odnotowano u 25% pacjentów.

Zdarzenia niepożądane ≥ 3 . stopnia odnotowano u 95% pacjentów przyjmujących BREX w badaniu ZUMA-3, 91% pacjentów przyjmujących INO w badaniu INO-VATE, 87% pacjentów przyjmujących BLINA w badaniu TOWER oraz 97% i 92% pacjentów przyjmujących chemioterapię standardową w badaniach INO-VATE i TOWER.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych (AE) ≥ 3 . stopnia w badaniu ZUMA-3 należały: gorączka (36%), niedociśnienie (29%), niedokrwistość (49%) oraz zmniejszona liczba płytek we krwi (31%).

Dla populacji leczonej INO w ramach badania INO-VATE najczęstszymi AE ≥ 3 . stopnia były neutrofilia (47%) i zmniejszona liczba płytek we krwi (41%). W populacji leczonej BLINA w ramach badania TOWER najczęstszymi AE ≥ 3 . stopnia były gorączka neutropeniczna (21%) oraz niedokrwistość (20%). W populacji leczonej ST najczęstszymi AE ≥ 3 . stopnia były: trombocytopenia (28-59%), gorączka neutropeniczna (35-54%), niedokrwistość (35-44%) i neutropenia (27-44%). Natomiast u pacjentów leczonych PONA w ramach badania PACE najczęstszymi AE > 3 . stopnia były neutropenia (22%) niedokrwistość (19%) i trombocytopenia (19%).

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) ≥ 3 . stopnia odnotowano u 89% przyjmujących BREX w badaniu ZUMA-3, 70% pacjentów przyjmujących INO w badaniu INO-VATE, 54% pacjentów przyjmujących BLINA w badaniu TOWER oraz 80% i 72% pacjentów przyjmujących chemioterapię standardową w badaniach INO-VATE i TOWER.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE) ≥ 3 . stopnia w badaniu ZUMA-3 należały: gorączka (36%), niedociśnienie (29%) oraz niedotlenienie (20%), natomiast w przypadku pacjentów otrzymujących INO w badaniu INO-VATE najczęściej odnotowywano: neutropenię (36%), trombocytopenię (24%) oraz leukopenię (18%). W populacji leczonej ST najczęstszymi TRAE w badaniu INO-VATE były: gorączka neutropeniczna (46%), trombocytopenia (41%) i neutropenia (38%). Natomiast u pacjentów leczonych PONA w ramach badania PACE najczęstszymi TRAE były: neutropenia (12%) i niedokrwistość (12%). W badaniu TOWER (BLINA, ST) nie raportowano poszczególnych TRAE.

Ciężkie zdarzenia niepożądane ≥ 3 . stopnia (SAE) odnotowano u 73% pacjentów przyjmujących BREX w badaniu ZUMA-3, 50% pacjentów przyjmujących INO oraz 50% pacjentów przyjmujących ST w badaniu INO-VATE. W badaniu TOWER SAE ogółem odnotowano u 52% pacjentów przyjmujących BLINA oraz 45% pacjentów przyjmujących ST.

Do najczęściej raportowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych SAE ≥ 3 . stopnia w badaniu ZUMA-3 należały: niedociśnienie (24%), niedotlenienie (13%) oraz gorączka (11%). W przypadku pacjentów otrzymujących INO w badaniu INO-VATE najczęściej odnotowywano: gorączkę neutropeniczną (12%) i chorobę zarostową żył wątrobowych (12%). W populacji leczonej BLINA w ramach badania TOWER najczęstszymi SAE ≥ 3 . stopnia były: gorączka neutropeniczna (9%) i gorączka (6%). W populacji leczonej ST najczęstszymi SAE ≥ 3 . stopnia były: gorączka neutropeniczna (11-19%) i sepsa (6-7%).

W ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa Tecartus w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej włączono dodatkowo badania dostępne w formie abstraktów konferencyjnych (badania niespełniające kryteriów włączenia

ze względu na brak publikacji pełnotekstowych): ROCCA (Roloff 2023, Lin 2024, Muhsen 2024, Lin 2023, Kopmar 2023), CIBMTR (Bezerra 2023) i GRAALL/DESCAR-T (Rabian 2023). Do wszystkich trzech badań włączano pacjentów dorosłych (≥ 18 lat) z oporną lub nawrotową B-ALL.

W badaniu ROCCA obejmującym 152 pacjentów (mediana wieku 46 lat) mediana okresu obserwacji wyniosła 8,4 mies. Mediana wcześniejszych terapii wyniosła 4 – w badaniu ZUMA-3 mediana ta wynosiła 2. Remisję choroby uzyskano u 120 na 133 pacjentów (90%). Mediana czasu trwania remisji nie została osiągnięta, natomiast estymowany 6-mies. DoR wyniósł 70%, a estymowany 12-mies DoR: 62%. Mediana PFS wyniosła 8.6 mies. (estymowany 6-mies. PFS: 70%, estymowany 12-mies PFS: 62%). Mediana przeżycia całkowitego (OS) wyniosła 15.6 mies. (estymowany 6-mies. OS: 81% , estymowany 12-mies OS: 63%). Wystąpienie CRS odnotowano u 82% pacjentów.

W badaniu CIBMTR obejmującym 138 pacjentów (mediana wieku 43 lata) mediana okresu obserwacji wyniosła 5,9 mies. Mediana wcześniejszych terapii wyniosła 4 – w badaniu ZUMA-3 mediana ta wynosiła 2. Estymowany 6-mies. DoR wyniósł 70%, estymowany 6-mies. RFS: 53% a estymowany 6-mies. OS: 78%. Wystąpienie CRS odnotowano u 81% pacjentów. Remisję choroby uzyskano u 105 pacjentów (76%).

W badaniu GRAALL/DESCAR-T obejmującym 80 pacjentów (mediana wieku 43,5 roku) mediana okresu obserwacji wyniosła 13 mies. Mediana wcześniejszych terapii wyniosła 3 – w badaniu ZUMA-3 mediana ta wynosiła 2. Remisję choroby uzyskano u 49 (77%) pacjentów. Mediana RFS wyniosła 12,9 mies. natomiast mediana OS: 15,6 mies. Wystąpienie CRS odnotowano u 77% pacjentów.

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań randomizowanych bezpośrednio porównujących breksukabtagen autoleucel (BEX) z obranymi komparatorami umożliwiającymi przeprowadzenie analizy efektywności klinicznej dla analizowanych interwencji względem komparatora. Z tego względu w ramach analizy klinicznej przedstawiono proste zestawienie wyników bez dopasowania (ang. naive comparison) oraz analizę MAIC. Przedstawiono również wyniki porównania pośredniego BEX względem chemioterapii standardowej pochodzące z publikacji Shah 2022. Wnioskodawca odnotował heterogeniczność pomiędzy badaniem dla wnioskowanej interwencji BEX – ZUMA-3 i badaniami prezentującymi wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dla komparatorów m.in. w zakresie populacji włączonej do każdego z badań czy też odmiennego sposobu oceny punktów końcowych lub różnic w ich definicjach. Tym samym wyniki należy klinicznie należy interpretować z ostrożnością.

Problem ekonomiczny

Celem analizy jest ocena opłacalności finansowania breksukabtagenu autoleucelu (Tecartus) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL, ang. acute lymphoblastic leukaemia) wywodzącą się z prekursorów limfocytów B (B-ALL), którzy spełniają kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów użyteczności (CUA) i analizę kosztów-efektywności (dla porównania z BLINA, INO i ST) i konsekwencji kosztów (dla porównania z PONA).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Ze względu na brak RCT dowodzących przewagi technologii wnioskowanej nad komparatorami we wnioskowanej populacji zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Wnioskodawca przedstawił oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii stanowiącej cenę, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii jest równy kosztowi stosowania refundowanego komparatora o najniższym CER.

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza ekonomiczna charakteryzuje się ograniczeniami.

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Tecartus (breksukabtagen autoleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów w wieku ≥ 26 lat z nawrotową lub oporną ostrą białaczką limfoblastyczną wywodzącą się z prekursorów limfocytów B (B-ALL) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10:C91.0)”.

Prognozowana łączna liczba chorych stosujących leczenie Tecartus (breksukabtagen autoleucel) w wariacie prawdopodobnym scenariusza nowego wynosi

Analiza wpływu na budżet została oparta o założenia i modelowanie analizy ekonomicznej. Tym samym ograniczenia analizy ekonomicznej są również ograniczeniami niniejszej analizy wpływu na budżet. Ponadto należy podkreślić oparcie części oszacowań populacji oraz zmian w rynku [REDACTED]

[REDACTED] Niemniej należy podkreślić, że dane otrzymane przez wnioskodawcę oraz dane przedstawione przez ekspertów ankietowanych przez Agencję są zbliżone.

Eksperti ankietowani przez AOTMiT nie zgłosili uwag do treści proponowanego programu lekowego.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono pozytywne rekomendacje poniższych organizacji: NICE z 2023 r., CADTH z 2023 r., IQWiG z 2022 r., HAS z 2023 r. oraz SMC z 2023 r. W rekomendacjach podkreślano m.in. niepewności związane z zakresem dowodów naukowych (m.in.: brak badań bezpośrednio porównujących BREX z obranymi komparatorami oraz ograniczenia związane z przeprowadzonym porównaniem MAIC), niedojrzałość danych w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od nawrotu choroby oraz ograniczenia analizy ekonomicznej (porównania pośrednie).

Główne argumenty decyzji

- Dowody naukowe ograniczone do badania bez grupy kontrolnej, ale wskazujące na potencjalnie znaczną korzyść kliniczną;
- Dane wskazujące na dużą skuteczność praktyczną terapii;
- Koszt terapii Tecartus wyższy niż alternatywnych technologii;
- Wysoki koszt dla płatnika publicznego;
- Postępowanie zalecane w niektórych wytycznych postępowania klinicznego w leczeniu zaawansowanych postaci choroby, po przeszczepie, po terapii drugiej i lub trzeciej linii;
- Dostępność tej formy terapii dla chorych poniżej 26 r.ż. w ramach programu lekowego.

Uwaga Rady

Rada dostrzega rozbieżność tego stanowiska ze stanowiskiem nr 7/2021 z dnia 25 stycznia 2021 r. w sprawie oceny leku Kymriah. Wynika ona m.in. ze zgromadzonych w międzyczasie doświadczeń z taką formą terapii.

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 2023 r., poz. 826 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 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.1.13.2024 „Wniosek o objęcie refundacją leku Tecartus (breksukabtagen autoleucel) w ramach programu lekowego: »Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10:C91.0)«, data ukończenia: 6 czerwca 2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.

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), art. 35 ust. 4a - 4b 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 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a 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 z późn. zm.)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.