Warszawa, dnia 26 kwietnia 2024 r.

Sz. P.
Daniel Rutkowski
Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Dotyczy: uzupełnienia analiz względem niezgodności wskazanych w piśmie z dnia 10 kwietnia 2024 r. znak OT.423.1.14.2024.4.MC– lek Yescarta

Szanowny Panie Prezesie,
w nawiązaniu do pisma z dnia 5 kwietnia 2024 r. znak: OT.423.1.14.2024.4.MC, odnoszącego się do niezgodności analiz HTA przedłożonych dla produktu leczniczego:

Yescarta, Axicabtagene ciloleucel, dyspersja do infuzji, 0,4 – 2 x 10^8 komórek, 1 worek po 68 ml, kod GTIN: 05909991438487

względem wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r., niniejszym przedstawiam odpowiedzi na uwagi zawarte ww. piśmie:

1. Dotyczy aktualności przedstawionej dokumentacji

Odp.
Metyloprednizolon jest obecnie refundowany w katalogu A m.in. we wskazaniach: „Leczenie paliatywne: białaczki i chłoniaków u dorosłych oraz ostrej białaczki u dzieci". Jest to zatem substancja, która dalej jest objęta refundacją w omawianym wskazaniu (2. linia DLBCL).
Terapia nowotworów dzieli się na leczenie radykalne (z intencją i potencjałem wyleczenia, np. całkowita resekcja zmiany nowotworowej we wczesnym stadium zaawansowania lub przeprowadzenie allogenicznego przeszczepienia komórek macierzystych szpiku od dawcy) oraz leczenie paliatywne, które ze względu na specyfikę i znaczne zaawansowanie choroby nie prowadzi do wyleczenia, ale jego celem jest wydłużenie przeżycia i poprawa komfortu, jakości życia pacjentów[1]. Schemat immunochemioterapii R-ESHAP zawierający m.in. metyloprednizolon spełnia zatem definicję terapii paliatywnej. Trzeba też dodać, że metyloprednizolon jest substancją dostępną od dawna, a jego koszt nie jest wysoki, lek jest też dostępny w ramach lecznictwa szpitalnego. Rola metyloprednizolonu w schemacie R-ESHAP jako substancji o działaniu przeciwzapalnym i immunosupresyjnym jest wspomagająca obok leków cytotoksycznych jakimi są etopozyd, cytarabina, cisplatyna. Trzeba też wskazać, że substancja ta została wymieniona jako refundowana w terapii opornego lub nawrotowego DLBCL w Analizie Weryfikacyjnej nr OT.423.1.9.2024[2].
Biorąc pod uwagę powyższe, analizy pozostają aktualne na dzień złożenia wniosku.

[1] Leczenie paliatywne i opieka paliatywna https://www.rynekzdrowia.pl/Serwis-Onkologia/Leczenie-paliatywne-to-nie-to-samo-co-hospicjum-Dzieki-nowym-terapiom-pacjenci-moga-zyc-latami,248917,1013.html
[2] AWA Tepkinly
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/017/AWA/17_AWA_OT.423.1.9.2024_Tepkinly_REOPTR.pdf

2. *Analiza kliniczna*

   a. *Dotyczy wskazania wszystkich opublikowanych przeglądów systematycznych, spełniających kryteria włączenia*

Odp.

W AKL złożonej wraz z wnioskiem refundacyjnym przegląd systematyczny Gong 2023 został zidentyfikowany (Rozdz. 3 AKL), , a wyniki i wnioski z tego przeglądu zostały opisane w Rozdz. 7 AKL. W odpowiedzi na uwagę zawartą w piśmie nr OT.423.1.14.2024.4.MC doprecyzowano referencję pracy Gong 2023 (Rozdz. 12, str. 57 AKL, ref. 35).

   b. *Dotyczy wskazania wszystkich badań spełniających kryteria włączenia*

Odp.

W ramach odpowiedzi na prośbę zawartą w piśmie nr OT.423.1.14.2024.4.MC przeprowadzono szczegółową analizę wymienionych publikacji. W większości prace nie spełniają warunków włączenia do analizy klinicznej, a szczegółowe przyczyny nieujęcia publikacji podano poniżej. Natomiast pozostała część prac była już wcześniej ujęta w AKL złożonej wraz z wnioskiem refundacyjnym.

Publikacja	Przyczyna braku uwzględnienia w AKL
Abramson J. S., Kamdar M., Liu F. F., Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) of Lisocabtagene Maraleucel (Liso-cel) Versus Axicabtagene Ciloleucel (Axi-cel) for Second-Line (2L) Treatment of Patients (Pt) with Refractory/Early Relapsed (R/R) Large B-Cell Lymphoma (LBCL), Blood (2022) 140 (Supplement 1): 4655–4656. https://doi.org/10.1182/blood-2022-160216	Badanie opublikowane wyłącznie w formie doniesienia konferencyjnego. Porównanie z lizokabtagenem maraleucelu, a więc terapią, która nie stanowiła komparatora w analizie klinicznej.
Brisou G., Cartron G., Bachy E., Real World Data of Axicabtagene Ciloleucel As Second Line Therapy for Patients with Large B Cell Lymphoma: First Results of a Lysa Study from the French Descar-T Registry, Blood (2023) 142 (Supplement 1): 5138. https://doi.org/10.1182/blood-2023-180241	Badanie opublikowane wyłącznie w formie doniesienia konferencyjnego. Wyniki dostępne w abstrakcie dotyczące stosowania AXI-CEL w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej są spójne z wynikami badania klinicznego.
Dahiya S., Spieges J. Y., Lee D., Second-Line Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy (CAR-T) As Standard of Care for Relapsed Refractory Large B-Cell Lymphoma (LBCL), Blood (2023) 142 (Supplement 1): 4876. https://doi.org/10.1182/blood-2023-188918	Badanie opublikowane wyłącznie w formie doniesienia konferencyjnego. Wyniki raportowane łącznie dla 2 różnych CAR-T tj. aksykabtagenu cyloleucelu oraz lizokabtagenu maraleucelu.
Dregr P., Westin J., et al., Primary overall survival (OS) analysis of the phase 3 randomized ZUMA-7 study of axicabtagene ciloleucel (axi-cel) versus standard-of-care (SOC) therapy in relapsed/refractory large B-cell lymphoma (R/R LBCL), Oncol Res Treat 2023;46(suppl 5):1–354	Publikacja zawiera wyniki ujęte w innych, włączonych do AKL pracach. Brak innych danych możliwych do uwzględnienia w AKL.
Ghobadi A., Munos J., Westin J., Outcomes of Subsequent AntiLymphoma Therapies in Patients (Pts) with Large B-Cell Lymphoma (LBCL) Treated with Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) or Standard of Care (SOC) in the Second-Line (2L) ZUMA-7 Study, Blood (2022) 140 (Supplement 1): 1595–1597. https://doi.org/10.1182/blood-2022-158303	Publikacja zawiera analizę dodatkową badania ZUMA-7 dotyczącą wyników leczenia w kolejnych liniach po zastosowaniu AXI-CEL
Kersten M. J., Faroog U., Rapoport A. P., Improved Overall Survival with Axicabtagene Ciloleucel Vs Standard of Care in Second-Line Large B-Cell Lymphoma Among the Elderly: A Subgroup Analysis of ZUMA-7, Blood (2023) 142 (Supplement 1): 1761. https://doi.org/10.1182/blood-2023-173873	Analiza dodatkowa. Analiza w podgrupie pacjentów starszych leczonych AXI-CEL.

Publikacja	Przyczyna braku uwzględnienia w AKL
Dreger P., Locke F., et al., Überlegenheit von Axicabtagen Ciloceucel als Zweitlinientherapie bei großzelligem B-Zell-Lymphom mit ungünstigen, mit Tumoraggressivität assoziierten prognostischen Faktoren im Vergleich zum Therapiestandard (ZUMA-7), Oncol Res Treat 2022;45(suppl 2):11–346	Publikacja jest już włączona do AKL (pozycja 5. Tabela 3.; str. 18 AKL)
Locke F. L., Oluwole O. O., Kuruvilla J., Association of Metabolic Tumor Volume (MTV) and Clinical Outcomes in Second-Line (2L) Relapsed/Refractory (R/R) Large B-Cell Lymphoma (LBCL) Following Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) Versus Standard-of-Care (SOC) Therapy in ZUMA-7, 705. CELLULAR3IMMUNOTHERAPIES: LATE PHASE AND COMMERCIALLY AVAILABLETHERAPIES| NOVEMBER 15, 2022	Publikacja zawiera wyniki ujęte w innych, włączonych do AKL pracach. Brak innych danych możliwych do uwzględnienia w AKL.
Miles B., Mao D., et al., Circulating tumor DNA (ctDNA) by clonoSEQ to monitor residual disease after axicabtagene ciloleucel (axi-cel) in large B-cell lymphoma (LBCL), Journal of Clinical Oncology Volume 41, Number 16_suppl, https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.7547	Brak punktów końcowych stanowiących przedmiot AKL.
Schmitz N., Oluwole O. O., et al., Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) versus standard-of-care therapy in patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma: The phase 3, randomized study, ZUMA-7, Oncology Research and Treatment, Band 41, Supplement 4, September 2018,	Publikacja jest już włączona do AKL (pozycja 16. Tabela 3.; str. 19 AKL)
Westin J., Oluwole O. O., et al., Primary overall survival analysis of the phase 3 randomized ZUMA-7 study of axicabtagene ciloleucel versus standard-of-care therapy in relapsed/refractory large B-cell lymphoma, Journal of Clinical Oncology Volume 41, Number 17_suppl, https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA107	Publikacja zawiera wyniki ujęte w innych, włączonych do AKL pracach. Brak innych danych możliwych do uwzględnienia w AKL.
Kersten M. J., Qiao Y., et al., Quality-Adjusted Time without Symptoms or Toxicity: Analysis of Axicabtagene Ciloleucel versus Standard of Care in Patients with Relapsed/Refractory Large B Cell Lymphoma, Transplantation and Cellular Therapy 29 (2023) 335.e1 335.e8, https://doi.org/10.1016/j.jtct.2023.01.008	Publikacja jest już włączona do AKL (pozycja 9. Tabela 3.; str. 18 AKL)

c. Dotyczy porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi

Odp.

Analiza kliniczna zawiera porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi stanowiącymi aktualną praktykę w Polsce, która zostaną zastąpione przez wnioskowaną interwencję w przypadku rozpoczęcia jej refundacji.

Do analizy klinicznej włączono badanie ZUMA-7, w ramach którego pacjenci stosowali schematy leczenia stanowiące obecną praktykę terapeutyczną w Polsce:

- R-ICE (50% pacjentów w ZUMA-7): rytuksymab, ifosfamid, karboplatyna, etopozyd,
- R-GDP (25% pacjentów w ZUMA-7): rytuksymab, gemcytabina, deksametazon, cisplatyna (lub karboplatyna),
- R-DHAP (22% pacjentów w ZUMA-7): rytuksymab, deksametazon, cytarabina, cisplatyna,
- R-ESHAP (3% pacjentów w ZUMA-7): rytuksymab, etopozyd, metyloprednizolon, cisplatyna, cytarabina.

Należy w tym miejscu podkreślić, że badanie ZUMA-7 stanowi jedno z pierwszych badań dla terapii CAR-T stosowanych w DLBCL, które ma charakter randomizowany, umożliwiając tym samym

przeprowadzenie wysoce wiarygodnego porównania bezpośredniego interwencji z komparatorami stanowiącymi też obecnie powszechną praktykę w Polsce.

Schemat ifosfamid + etopozyd + epirubicyna (IVE) [redacted], stąd zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 dotyczącymi wyboru komparatora nie stanowi technologii opcjonalnej. Schemat IVE nie jest ujęty w wytycznych praktyki klinicznej (APD, Rozdz. 3). Z kolei katalog C obejmujący kody ICD-10 „C83.3 chłoniaki nie Hodgkina rozlane: wielkokomórkowy, (rozlany)" i C85.7 Inne określone postacie chłoniaka nie Hodgkina" obejmuje szeroki zakres różnych substancji cytotoksycznych stosowanych w chłoniakach w różnych populacjach – nie są to terapie stosowane wyłącznie w populacji objętej wnioskiem refundacyjnym (w 2. linii i wśród chorych kwalifikowanych do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ASCT)). Te substancje są też refundowane w ramach linii 1. np. schemat R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon) stanowiący standardowe leczenie u nowo zdiagnozowanych pacjentów z DLBCL. Stąd etap definiowania komparatora dla interwencji w analizach HTA oprócz analizy statusu refundacyjnego w Polsce obejmuje też inne, ale tak samo ważne etapy jak analiza wytycznych praktyki klinicznej i analiza aktualnej praktyki klinicznej, wraz z określeniem opcji terapeutycznych, które mają szansę być zastąpionymi przez wnioskowaną interwencję. Dopiero komplet tego rodzaju danych umożliwia poprawne określenie miejsca wnioskowanej terapii w ścieżce terapeutycznej wraz z komparatorami, które będzie zastępować.

Należy też być świadomym, że obecnie immunochemioterapia stosowana w omawianym wskazaniu to leczenie o charakterze ratunkowym, paliatywnym. Schematy leczenia immunochemioterapią są dostosowywane do stanu pacjenta, co więcej, nie istnieje obecnie schemat, który byłby uznawany za najskuteczniejszy czy najlepszy w omawianej populacji. Ta rola należy obecnie do terapii innowacyjnych – m.in. CAR-T. Stąd nie należy spodziewać się, by skuteczność schematów immunochemioterapii różniła się znacznie pomiędzy sobą. Gdyby te różnice istniały, zostałyby wskazane i ujęte w wytycznych praktyki klinicznej dla omawianego wskazania, a schemat taki stałby się obowiązującym standardem postepowania, od którego zaczynałoby się leczenie w danym stanie klinicznym.

Podsumowując, analiza kliniczna obejmuje wszystkie opcje refundowane w Polsce, które są obecnie stosowane w populacji docelowej i mają szansę być zastąpionymi w przypadku refundacji omawianego produktu leczniczego, stanowią zatem poprawny komparator dla wnioskowanej interwencji, a minimalne wymagania zawarte w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. są spełnione.

3. Analiza ekonomiczna

a. Dotyczy wyszczególnienia założeń na podstawie, których dokonano sposobu wyliczenia wyceny jednostki sprawozdawczej dla wykonywanych świadczeń allo-HSCT oraz auto-HSCT

Odp.

Analizę uzupełniono o najbardziej aktualne dane z Informatora o zawartych umowach NFZ za rok 2024 uwzględnione w zaktualizowanych analizach ekonomicznej i wpływu na budżet.

b. *Dotyczy kosztów stosowania wszystkich stosowanych technologii*

Odp.

Analizę uzupełniono o koszty stosowania substancji mesna, którą stosuje się wraz z podaniem substancji czynnej ifosfamid (schemat R-ICE).

c. *Dotyczy dokumentu elektronicznego*

Odp.

Analizę scenariuszy w dołączonym pliku obliczeniowym można przeprowadzić przy wprowadzeniu odpowiednich danych w zakładkach:

- settings,
- resources,
- survival,
- utilities,
- costs,

zgodnie z legendą przedstawioną w zakładce home.

4. Analiza wpływu na budżet

a. *Dotyczy dokumentu elektronicznego*

Odp.

Wymienione wartości (odsetek DLBCL i HGBCL spośród NHL) zostały uzupełnione w pliku obliczeniowym.

Dodatkowe uzupełnienia

aktualizacja analiz względem aktualnego Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującego w momencie składania uzupełnień oraz aktualnych komunikatów DGL

Analizy zostały zaktualizowane przy uwzględnieniu następujących:

- Obwieszczenie MZ z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków (…) na 1 kwietnia 2024 r.,
- komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do stycznia 2024 r.,
- dane sprzedażowe NFZ za okres luty 2023 – styczeń 2024 r. dostępne w serwisie IKARpro,
- dane ze sprawozdań z działalności NFZ prezentowanych w ramach raportów o realizacji programów lekowych na stronie Ikar Pro za 2023 r,
- dane NFZ odnośnie realnego średniego kosztu danej substancji czynnej dostępne w serwisie IKARpro,
- dane z przetargów na zakup leków od stycznia 2024 r.,

- aktualne Zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczące wyceny świadczeń.

uwzględnienie badań i wytycznych klinicznych opublikowanych po dacie złożenia wniosku

Publikacje wymienione w piśmie nr OT.423.1.14.2024.4.MCnie spełniają kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej (Tabela 2.). Z kolei zgodnie z prośbą w ramach analizy problemu decyzyjnego (Rozdz. 3) uwzględniono wytyczne NCCN v.1.2024. Wytyczne NCCN 2024 zalecają dla chorych objętych wnioskiem refundacyjnym tj. chorych, u których wystąpiła oporność lub nawrót choroby w ciągu 12 miesięcy od zakończenia chemoimmunoterapii pierwszego rzutu kwalifikowanych do ASCT zastosowanie CAR-T, w tym aksykabtagenu cyloleucelu. Z kolei dla szerszej populacji osób leczonych w 2. linii z kwalifikacją do ASCT zalecane są 3 schematy chemioimmunoterapii – R-GDP, R-DHAP, R-ICE, a w drugiej kolejności m.in. R-ESHAP.

Publikacje dostępne do dacie złożenia wniosku	Przyczyna braku uwzględnienia w AKL
Locke F. L., Filosto S., et al., Impact of tumor microenvironment on efficacy of anti-CD19 CAR T cell therapy or chemotherapy and transplant in large B cell lymphoma, Nature Medicine Volume 30 February 2024 507–518, https://doi.org/10.1038/s41591-023-02754-1	Brak punktów końcowych stanowiących przedmiot AKL.
Patel A. R., Ray M., et al., Statistical Challenges from Trials of Potentially Curative Treatments: Validation of Cure Assumptions When Analyzing Zuma-7 Follow-up Data of Axi-Cel and Standard of Care Therapy, Blood (2023) 142 (Supplement 1): 6899. https://doi.org/10.1182/blood-2023-181255	Brak punktów końcowych stanowiących przedmiot AKL.
Sharma P., Kasamon Y. L., et al., FDA Approval Summary: Axicabtagene Ciloleucel for Second-Line Treatment of Large B-Cell Lymphoma, Clin Cancer Res 2023;29:4331–7 doi: 10.1158/1078-0432.CCR-23-0568	Opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym. Do AKL złożonej wraz z wnioskiem refundacyjnym włączono szereg raportów opublikowanych przez agencje regulatorowe (EMA, FDA) oraz raport z oceny brytyjskiej agencji HTA (NICE), które stanowiły jedno ze źródeł danych do badania klinicznego ZUMA-7.