



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku **Yescarta (aktykabtagen cyloleucel)**
w ramach programu lekowego:
**„leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe
(ICD-10: C82, C83, C85)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.1.14.2024

Data ukończenia: 23.05.2024

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.) o 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 2022r., 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.) 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.).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o 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. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , 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.) 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.).

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

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

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.

Wykaz wybranych skrótów

ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	<i>analiza ekonomiczna</i>
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
ASCT	Autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych (ang. autologous stem cell transplantation)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
AXI-CEL	aksykabtagen cyloleucel
BSH	British Society for Haematology
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CAR-T	chimeric antigen receptor T-cell therapy
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CR	Całkowita odpowiedź na leczenie (ang. complete response rate)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DGHO	Onkologisches Zentrum am Klinikum Darmstadt
DLBCL	Chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. Diffuse Large B-Cell Lymphoma)
EFS	Przeżycie wolne od zdarzeń (ang. event-free survival)
EHA	The European Hematology Association
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HGBCL	Chłoniak o wysokim stopniu złośliwości z komórek B (ang. High-grade B-cell lymphoma)
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)

ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IVE	ifosfamid + etopozyd + epirubicyna + cyklofosfamid z mesną
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. 2022 poz. 2301)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHL	Chłoniaki nie-Hodgkina (ang. non-Hodgkin lymphomas)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
ORR	Obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. objective response rate)
OS	Przeżycie całkowite (ang. overall survival)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PD	Progresja choroby (ang. Progression of disease)
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free survival)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PR	Częściowa odpowiedź na leczenie (ang. partial response rate)
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PUO	Polska Unia Onkologii
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
R-DHAP	rytuksymab, deksametazon, cisplatyna
R-ESHAP	rytuksymab, metyloprednizolon, cisplatyna, cytarabina
R-GDP	rytuksymab, gemcytabina, deksametazon, cisplatyna lub karboplatyna
R-ICE	rytuksymab, ifosfamid, karboplatyna, etopozyd

Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2021 poz. 74)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
SD	Stabilizacja choroby (ang. stabilization of disease)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
ST	Standardowa terapia
Technologia	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
TFL	Transformowany chłoniak grudkowy (ang. Transformed follicular lymphoma)
TRAE	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. treatment-related adverse events)
TTNT	Czas do następnego leczenia (ang. time to new treatment)
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 poz. 826, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	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

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	13
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	16
3.5. Refundowane technologie medyczne	16
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	17
4. Ocena analizy klinicznej	18
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	18
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	18
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	18
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	19
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	20
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	23
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	23
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	23
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	23
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	28
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	32
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	32
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	32

4.3.	Komentarz Agencji	37
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	38
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	38
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	38
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	39
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	43
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	43
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	44
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	44
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	46
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	47
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	47
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	47
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	48
5.4.	Komentarz Agencji	48
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	50
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	50
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	50
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	50
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	52
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	53
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	54
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	54
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	55
6.4.	Komentarz Agencji	55
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	56
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	57
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	58
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	60
11.	Kluczowe informacje i wnioski	61
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	64
13.	Źródła.....	65
14.	Załączniki.....	67

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 07.03.2024 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.2176.2023.15.PRU

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Yescarta, Axicabtagene ciloleucel, dyspersja do infuzji, 0,4 – 2 x 10⁸ komórek, 1 worek po 68 ml, kod GTIN: 05909991438487
- 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 racjonalizacyjna
- analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny

Kite Pharma EU B.V.

Tufsteen 1

2132 NT Hoofddorp

Holandia

Wnioskodawca

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.

ul. Postępu 17A

02-676 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 07.03.2024 r. znak PLR.4500.2176.2023.15.PRU (data wpływu do AOTMiT 07.03.2024 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. 2023 poz. 826, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Yescarta, Axicabtagene ciloleucel, dyspersja do infuzji, 0,4 – 2 x 10⁸ komórek, 1 worek po 68 ml, kod GTIN: 05909991438487

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 10.04.2024 r., znak OT.423.1.14.2024.4.MC. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia, w ramach których uwzględniono uwagi Agencji, zostały przekazane Agencji w dniu 26.04.2024 r. pismem znak PLR.4500.2176.2023.18.SRO z dnia 26.04.2024 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Yescarta stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”, „wersja 2.0”, [REDACTED], [REDACTED], Kraków 2023 r.
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Yescarta stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”, „wersja 2.0”, [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], Kraków 2023 r.
- Analiza ekonomiczna dla leku Yescarta stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”, „wersja 2.0”, [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], Kraków 2023 r.
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Yescarta stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”, „wersja 2.0”, [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], Kraków 2023 r.
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Yescarta stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”, „wersja 2.0”, [REDACTED], Kraków 2023 r.
- Odpowiedź na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych, dot. leku Yescarta stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”, Warszawa 2024 r.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Yescarta, Axicabtagene ciloleucel, dyspersja do infuzji, 0,4 – 2 x 10 ⁸ komórek, 1 worek po 68 ml, kod GTIN: 05909991438487
Kod ATC	L01XL03
Substancja czynna	aksykabtagen cyloleucel
Droga podania	dożylnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Yescarta, produkt stosowany w immunoterapii, to genetycznie zmodyfikowane autologiczne limfocyty T, wiążące się z komórkami nowotworowymi prezentującymi CD19 i zdrowymi limfocytami B. Po połączeniu limfocytów CAR-T anty-CD19 z komórkami docelowymi prezentującymi CD19, domeny kostymulujące CD28 i CD3-zeta aktywują zstępujące kaskady sygnałowe, co prowadzi do aktywacji i proliferacji limfocytów T, a także do nabycia przez nie funkcji efektorowych i wydzielania zapalnych cytokin i chemokin. Ta sekwencja zdarzeń prowadzi do apoptozy i nekrozy docelowych komórek prezentujących CD19.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	B.12.FM. LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKI B-KOMÓRKOWE (ICD-10: C82, C83, C85)
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>W ramach części III.B. programu lekowego chorym na chłoniaki z dużych komórek B udostępnia się poniższe terapie CAR-T:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) chorym na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) lub chłoniaka z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (HGBCL), lub stransformowanego w DLBCL chłoniaka grudkowego (TFL): <ol style="list-style-type: none"> a) w 2. lub kolejnych liniach leczenia – aksykabtagenem cyloleucelu, albo b) w 3. lub kolejnych liniach leczenia – tisagenlecleucel; 2) chorym na pierwotnego chłoniaka śródpiersia z dużych komórek B (PMBCL) w 3. lub kolejnych liniach leczenia – aksykabtagenem cyloleucelu, <p><u>zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.</u></p> <p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. CAR-T w leczeniu chorych na chłoniaki powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>Kwalifikacja do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się w oparciu o ocenę stanu klinicznego pacjenta.</p> <p>Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2. albo 1.3. albo 1.4.) dla poszczególnych terapii.</p> <p>1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) czynność szpiku kostnego pozwalająca w ocenie lekarza prowadzącego na przeprowadzenie terapii; 3) czynność serca, wątroby, nerek oraz płuc pozwalająca w ocenie lekarza prowadzącego na przeprowadzenie terapii; 4) możliwość zastosowania u leczonych kobiet w wieku rozrodczym oraz mężczyzn (i ich partnerów seksualnych) skutecznych metod antykoncepcji w okresie co najmniej 12 miesięcy po infuzji aksykabtagenu cyloleucelu albo tisagenlecleucelu. <p>1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii w 2. linii leczenia chłoniaka DLBCL, HGBCL lub TFL aksykabtagenem cyloleucelu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) potwierdzony histologicznie chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL) albo chłoniak z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (HGBCL) albo stransformowany w DLBCL chłoniak grudkowy (TFL) (badanie histopatologiczne z okresu rozpoznania lub dodatkowe badanie – jeśli są wskazania kliniczne);

	<p>2) stan sprawności 0-1 według skali ECOG, stan zdrowia chorego powinien w ocenie lekarza prowadzącego rokować przeżycie co najmniej 3 miesiące bez zastosowania terapii CAR-T;</p> <p>3) nawrót choroby w ciągu 12 miesięcy od zakończenia immunochemioterapii 1. linii lub choroba oporna na immunochemioterapię 1. linii;</p> <p>4) kwalifikowanie się pacjenta do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (autoHSCT) w momencie kwalifikacji do programu lekowego.</p>
Kryteria stanowiące przeciwwskazania do włączenia do programu	<p>Obecne co najmniej jedno z poniższych kryteriów podczas kwalifikacji do programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą; 2) okres ciąży lub karmienia piersią; 3) aktywne niekontrolowane zakażenie systemowe; 4) aktywna obturacyjna lub restrykcyjna choroba płuc; 5) aktywna hemoliza; 6) aktywna koagulopatia; 7) zakrzepowe zapalenie żył głębokich lub zatorowość płucna w ciągu ostatnich 6 miesięcy; 8) zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) przez chłoniaka lub przez inne choroby obejmujące OUN; 9) zakażenie HIV; 10) aktywne wirusowe zapalenie wątroby typu B, C; 11) aktywna choroba autoimmunologiczna; 12) pierwotny niedobór odporności; 13) obecność przeciwwskazań do stosowania chemioterapii limfodeplecyjnej z zastosowaniem takich leków, jak: <ol style="list-style-type: none"> a) cyklofosfamid i fludarabina – w przypadku leczenia akxykabtagenem cyloleucelu, b) cyklofosfamid i fludarabina albo bendamustyna – w przypadku leczenia tisagenlecleucelem; 14) wcześniejsze leczenie CAR-T (anty-CD19).
Dawkowanie	<p>Yescarta to produkt przeznaczony do stosowania autologicznego. Leczenie obejmuje pojedynczą dawkę do infuzji, zawierającą dyspersję do infuzji żywotnych limfocytów CAR-T w jednym worku do infuzji. Docelowa dawka wynosi 2×10^6 żywotnych limfocytów CAR-T na kilogram masy ciała (zakres od 1×10^6 do 2×10^6 komórek/kg masy ciała) z maksymalnie 2×10^8 żywotnych limfocytów CAR-T dla pacjentów o masie ciała równej 100 kg i większej.</p> <p>Należy potwierdzić dostępność produktu Yescarta przed rozpoczęciem limfodeplekcji.</p> <p>Leczenie wstępne (chemioterapia limfodeplecyjna)</p> <p>W zalecanych dniach, tj. 5., 4. i 3. dniu przed infuzją produktu Yescarta, należy koniecznie zastosować chemioterapię limfodeplecyjną, składającą się z cyklofosfamidu w dawce 500 mg/m² podawanego dożylnie i fludarabiny w dawce 30 mg/m² podawanej dożylnie.</p> <p>Premedykacja</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się premedykację obejmującą podanie paracetamolu w dawce 500-1000 mg doustnie i difenhydraminy w dawce 12,5 do 25 mg dożylnie lub doustnie lub równoważnego produktu leczniczego na około 1 godzinę przed infuzją produktu Yescarta, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia reakcji związanej z infuzją. • Nie zaleca się podawania ogólnoustrojowych kortykosteroidów w ramach profilaktyki, ponieważ mogą mieć wpływ na działanie produktu Yescarta.
Czas leczenia w programie	<p>U chorych można zastosować jedno przetoczenie CAR-T (tj. jedno podanie akxykabtagenu cyloleucelu albo jedno podanie tisagenlecleucelelu). Maksymalny czas opieki w ramach programu lekowego wynosi 12 miesięcy od dnia podania CAR-T.</p>

Źródło: ChPL Yescarta

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<p>Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/18/1299/001</p> <p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 sierpnia 2018 r.</p> <p>Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 lipca 2023 r.</p>
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<ul style="list-style-type: none"> • Produkt Yescarta jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (ang. diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) i chłoniakiem o wysokim stopniu złośliwości z komórek B (ang. high-grade B-cell lymphoma, HGBL), który nawrócił w ciągu 12 miesięcy od zakończenia chemioimmunoterapii pierwszego rzutu lub jest na nią oporny. • Produkt Yescarta jest wskazany w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie (ang. relapsed or refractory, r/r) DLBCL i pierwotnego chłoniaka śródpiersia z dużych komórek B (ang. primary mediastinal large B-cell lymphoma, PMBCL) u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego.

	<ul style="list-style-type: none"> Produkt Yescarta jest wskazany w leczeniu r/r chłoniaka grudkowego (ang. follicular lymphoma, FL) u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej trzy linie leczenia systemowego.
Status leku sierocego	Ze względu na to, że nowotwory krwi, w leczeniu których stosuje się lek Yescarta występują rzadko, lek Yescarta uznano za lek sierocy (lek stosowany w rzadkich chorobach) w następujących terminach: w dniu 16 grudnia 2014 r. w leczeniu DLBCL, w dniu 9 października 2015 r. w leczeniu PMBCL i w dniu 11 listopada 2015 r. w leczeniu FL.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. periodic safety update reports, PSURs) 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.

Źródło: ChPL Yescarta

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Yescarta (aktykaptagen cyloleucel) był dotychczas przedmiotem oceny Agencji w ramach wniosku o objęcie refundacją w ramach programu lekowego „Leczenie aktykaptagenem cyloleucel chorych na chłoniaki z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)”, nr AOTMiT: OT.4331.53.2020, nr BIP 333/2020 we wskazaniu zbliżonym do wnioskowanego: leczenie pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z dużych komórek B:

- chłoniak rozlany z dużych komórek B;
- pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B;
- stransformowany w DLBCL chłoniak grudkowy (ang. transformed follicular lymphoma, TFL);
- chłoniak z komórek B o wysokim stopniu złośliwości).

W programie powyższą populację ograniczono do pacjentów:

- z udokumentowanym niepowodzeniem dwóch lub więcej linii leczenia systemowego;
- z wcześniejszym leczeniem zawierającym przeciwciało anti-CD20 i antracykliny;
- z opornością na ostatnią otrzymaną linię leczenia lub wznową/progresją w ciągu 12 miesięcy od przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych (auto-HSCT).

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 27/2021 z dnia 8 marca 2021 r.	Rekomendacja pozytywna <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> W ramach stanowiska Rady podkreślono, że skuteczność i bezpieczeństwo leku Yescarta oparto na próbach jednoramiennych co ogranicza możliwość wiarygodnego porównania z komparatorami (terapia standardowa oraz tisagenlecleucelem i piksantronem). Porównania pośrednie sugerują większą skuteczność leku Yescarta w porównaniu z komparatorami, jednak są obciążone dużą niepewnością.
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 27/2021 z dnia 12 marca 2021 r.	Rekomendacja negatywna <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, kryteria zgodne z oceną technologii medycznych, czyli 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 rekomendacji zwrócono uwagę na ograniczenia w analizie klinicznej, brak badań bezpośrednio porównujących produkt leczniczy Yescarta z komparatorami oraz brak badań umożliwiających bezpośrednie porównanie AXI-CEL z terapią standardową, a także informacje na temat bezpieczeństwa terapii (ilość i nasilenie zdarzeń niepożądanych). Wskazano również niepewność w zakresie przyjętej wielkości populacji docelowej oraz przyjęty krótki horyzont czasowy. Prezes Agencji wskazuje na ewentualną zasadność objęcia refundacją przedmiotowej terapii, jednakże w ocenie Prezesa Agencji znacząco musiałyby ulec zmianie proponowane warunki refundacyjne oraz finansowe.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	W ramach aktualnie istniejącej grupy limitowej – 1226.1 Akxykabtagen cycloleucel
[REDACTED]	[REDACTED]

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie, kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Analitycy nie zgłaszają uwag względem wnioskowanego wskazania, kategorii refundacyjnej i poziomu odpłatności. Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Wnioskowane jest włączenie do istniejącej grupy limitowej oraz programu lekowego.

Grupa limitowa

Kryteria włączenia akxykabtagenu cyloleucelu są spełnione dla aktualnie istniejącej grupy limitowej 1226.1 *Akxykabtagen cycloleucel*.

3.2. Problem zdrowotny

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B (ICD-10 C83.3)

Definicja

Chłoniaki to nowotwory, które obejmują komórki w gruczołach limfatycznych i innych narządach układu limfatycznego. Chłoniak Hodgkina jest nowotworem limfocytów i obejmuje określone komórki zwane komórkami Reeda Sternberga, podczas gdy wszystkie inne chłoniaki nazywane są chłoniakami nieziarniczymi (NHL, ang. non-Hodgkin Lymphoma).

NHL stanowią niejednorodną grupę hematologicznych nowotworów złośliwych, które różnią się znacznie pod względem wzorca wzrostu i leczenia. NHL może wywodzić się z limfocytów B, limfocytów T lub komórek NK, chociaż chłoniaki z limfocytów T i NK są bardzo rzadkie. Wśród głównych podtypów NHL wyróżnia się między innymi:

- **chłoniaki rozlane z dużych komórek B (DLBCL, ang. diffuse large B-cell lymphoma);**
- przewlekłe białaczki limfocytowe/chłoniaki z małych limfocytów B (CLL/SLL, ang. chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma);
- chłoniaki grudkowe (FL, ang. follicular lymphoma);
- chłoniaki strefy brzeżnej (MZL, ang. marginal zone lymphoma);
- chłoniaki z komórek płaszczka (MCL, ang. mantle cell lymphoma);

DLBCL stanowi najczęstszy podtyp NHL i obejmuje około 30-33% wszystkich przypadków chłoniaków nieziarniczych. Należy do grupy nowotworów układu chłonnego o agresywnym przebiegu. DLBCL rozwija się

z prekursorów komórek B i charakteryzuje się morfologicznie dużymi nowotworowymi limfocytami i rozproszonym wzorcem wzrostu. Może powstać de novo lub poprzez transformację z indolentnego NHL. Większość chorych na DLBCL zgłasza się do lekarza z powodu powiększenia węzłów chłonnych (60%) i/lub obecności guza w obszarze pozawęzłowym (40%), a także z powodu obecności objawów ogólnych choroby. Mechanizmy patogenetyczne prowadzące do transformacji nowotworowej prawidłowych limfocytów B w DLBCL polegają na wystąpieniu niestabilności genetycznej z następowym zaburzeniem regulacji stopnia ekspresji onkogenów i/lub utratą funkcji nowotworowych genów supresorowych wskutek aberracji chromosomowych lub mutacji genów. Aberracje cytogenetyczne towarzyszące DLBCL to najczęściej translokacje onkogenów należących do różnych klas czynników transkrypcyjnych (BCL2, BCL6, MYC) w okolicie genowych loci dla łańcuchów lekkich i ciężkich immunoglobulin.

Rozpoznanie

Ostateczne rozpoznanie DLBCL ustala się wyłącznie na podstawie badania histopatologicznego (pobiera się cały węzeł lub fragment zajętego narządu), które musi być w każdym przypadku uzupełnione oceną stopnia zaawansowania klinicznego choroby według skali Ann Arbor i czynników rokowniczych wchodzących w zakres Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego (IPI). IPI jest określany podczas wstępnej diagnozy i opiera się na wieku, stadium choroby zgodnie z klasyfikacją Ann Arbor, aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH), punktacji stanu ogólnego według kryteriów Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) i liczbie pozawęzłowych lokalizacji chłoniaka.

Epidemiologia

DLBCL jest najczęstszym chłoniakiem NHL u dorosłych (30-40% przypadków). Występuje w każdej grupie wiekowej, ale częstość wzrasta wraz z wiekiem – 50% chorych na DLBCL ma >65 lat. DLBCL najczęściej diagnozuje się w wieku 65-74 lat, przy czym mediana wieku rozpoznania wynosi 70 lat. W Europie częstość występowania DLBCL szacuje się na kilkanaście przypadków na 100 000 ogólnej populacji na rok i wzrasta ona z wiekiem – od 2/100 000 w wieku 20–24 lat, przez 45/100 000 w wieku 60–64 lat, do 112/100 000 w wieku 80-84 lat.

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w Polsce w 2021 r. na chłoniaki niezłazne rozlane (ICD-10: C83) zachorowało łącznie 1 793 osoby z niewielką przewagą płci męskiej (839 kobiet, 954 mężczyzn). Surowy współczynnik zachorowalności wyniósł 4,3/100 tys. u kobiet i 5,2/100 tys. u mężczyzn. Zawężając statystyki do osób dorosłych (≥ 20 r. ż. zgodnie z przyjętym podziałem na grupy wiekowe w raporcie KRN) liczba nowych przypadków z rozpoznaniem ICD-10: C83 wynosiła wśród kobiet 823 (najwięcej rozpoznań w grupie wiekowej 75-79 lat), natomiast wśród mężczyzn 903 (najwięcej rozpoznań w grupie wiekowej 85+ lat). Zgony stwierdzono łącznie wśród 422 osób z nieznaczną przewagą płci męskiej (206 kobiet, 216 mężczyzn), wsp. surowy na 100 tys. mieszkańców wyniósł odpowiednio 1,1 u kobiet i 1,2 u mężczyzn. Zawężając statystyki do osób dorosłych (≥ 20 r. ż. zgodnie z przyjętym podziałem na grupy wiekowe w raporcie KRN) liczba zgonów z rozpoznaniem ICD-10: C83 wynosiła wśród kobiet 205 (najwięcej zgonów w grupie wiekowej 85+ lat), natomiast wśród mężczyzn 211 (najwięcej zgonów w grupie wiekowej 75-79 lat).

Rokowanie

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B należą do chłoniaków agresywnych, w przebiegu których przeżycie chorych bez leczenia wynosi od kilku do kilkunastu miesięcy. DLBCL cechuje znaczna wrażliwość na immunochemioterapię i radioterapię, dlatego też u chorych na DLBCL leczenie powinno być wdrożone jak najwcześniej, a u zdecydowanej większości zasadniczym celem terapeutycznym powinno być uzyskanie całkowitej remisji i wyleczenia. Rokowanie u chorych na DLBCL zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania choroby i czynników rokowniczych. Odsetek wystąpienia odpowiedzi całkowitej (CR) u chorych w stopniu zaawansowania I–II według Ann Arbor wynosi prawie 100%, a przeżyć 5-letnich ponad 85%. W stopniu zaawansowania III–IV według Ann Arbor odsetek CR wynosi około 75%, a przeżyć 5-letnich 50–60%.

Populację docelową rozpatrywaną w ramach niniejszej analizy stanowią dorośli chorzy z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B oraz pacjenci z chłoniakiem z komórek B o dużym stopniu złośliwości (HGBL), u których wystąpiła oporność lub nawrót choroby w ciągu 12 miesięcy od zakończenia chemioimmunoterapii pierwszego rzutu, którzy kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Nawrotowy DLBCL oznacza pojawienie się nowych zmian po uzyskaniu odpowiedzi na wcześniej stosowane leczenie, natomiast oporny DLBCL stwierdzany jest w przypadku braku uzyskania odpowiedzi na wcześniej stosowaną terapię. Przyjmuje się, że u około 20-30% chorych z DLBCL występuje nawrót choroby, a u 10-15% chorych występuje pierwotna oporność na leczenie. Większość nawrotów pojawia się w pierwszych 3 latach trwania choroby, tylko 10% występuje później niż 5 lat od zakończenia leczenia. Rokowania pacjentów z nawracającym/opornym na leczenie DLBCL są słabe. Po niepowodzeniu terapii pierwszej linii, główną kwestią przy określaniu metody leczenia w drugiej linii jest to, czy pacjent jest kandydatem do przeszczepienia

hematopoetycznych komórek macierzystych. Jak wskazano powyżej, oceniana populacja chorych obejmuje chorych, którzy kwalifikują się do ASCT.

Źródło: Minjuvi (tafasytamab) raport nr: 15/2022 (TLI 2022)

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W trakcie prac nad AWA Agencja nie otrzymała żadnej odpowiedzi od eksperta klinicznego. Zgodnie z danymi NFZ, w latach 2014-2021 przeszczep ASCT w analizowanych wskazaniach otrzymywało ~200 pacjentów rocznie. W roku 2022 było to 105 pacjentów, co jest prawdopodobnie związane z COVID 19.

Wnioskodawca w trakcie szacowania wielkości populacji docelowej uwzględnił dane z KRN, jednak nie są tam raportowane szczegółowe dane dla przedmiotowych podtypów chłoniaka: DLBCL i HGBL, lecz przedstawione są informacje dla szerszego rozpoznania: chłoniaki nieziarnicze. W związku z powyższym, nie jest możliwa bezpośrednia ocena zgodności oszacowań populacji docelowej wg wnioskodawcy z danymi KRN

Wielkość populacji docelowej uwzględniona w analizach wnioskodawcy jest zgodna z danymi NFZ.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) (<https://ptok.pl/>);
- Polska Unia Onkologii (PUO) (<http://www.puo.pl/>);
- European Society for Medical Oncology (ESMO) (<https://www.esmo.org/>);
- European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (<https://www.eortc.org/>);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (<https://www.nccn.org/>);
- American Society of Hematology (ASH) (<https://www.hematology.org/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<https://www.nice.org.uk/>);
- British Society for Haematology (BSH) (<https://b-s-h.org.uk/>)

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 08.05.2024 r. Ze względu na fakt, iż w wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono liczne dokumenty dotyczące leczenia dorosłych chorych z nawrotowym/opornym na leczenie DLBCL oraz ze względu na fakt, iż w ostatnich latach zarejestrowano szereg nowych terapii, np. CAR-T oraz terapii celowanych, które nie są opisane w starszych wytycznych, w niniejszym raporcie uwzględniono najnowsze dokumenty opublikowane w 2024 roku. Włączono dwa dokumenty wytycznych, amerykańskie (NCCN 2024) oraz niemieckie (DGHO 2024).

W wytycznej NCCN 2024 przedstawiono bezpośrednie zalecenie, wskazujące na zasadność stosowania ocenianej technologii medycznej.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NCCN 2024 (USA)	<p>Wytyczna dotyczy zalecanych schematów leczenia chłoniaków B-komórkowych.</p> <p><u>Drużna linia leczenia pacjentów z DLBCL:</u></p> <p>Wszystkie zalecenia należą do kategorii 2A, pod warunkiem, że nie wskazano inaczej.</p> <p>Zamiar przystąpienia do przeszczepu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Preferowane schematy: <ul style="list-style-type: none"> • DHA (deksametazon, cytarabina) + platyna (karboplatyna, cisplatyna lub oksaliplatyna) ± rytuksymab

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • GDP (gemcytabina, deksametazon, cisplatyna) ± rytuksymab lub (gemcytabina, deksametazon, karboplatyna) ± rytuksymab • ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd) ± rytuksymab <p>2. Inne zalecane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ESHAP (etopozyd, metyloprednizolon, cytarabina, cisplatyna) ± rytuksymab • GemOx (gemcytabina, oksaliplatyna) ± rytuksymab • MINE (mesna, ifosfamid, mitoksantron, etopozyd) ± rytuksymab <p><u>Nawrót choroby <12 miesięcy lub pierwotna choroba oporna na leczenie:</u></p> <p>1. Terapia CAR-T:</p> <ul style="list-style-type: none"> • aktykaptagen cyloleucel (anty-CD-19) (kategoria 1) • lizokaptagen maraleucel (anty-CD19) (kategoria 1) <p><u>Warianty terapii pomostowej:</u> (zazwyczaj 1 lub więcej cykli w zależności od potrzeb, do czasu zapewnienia terapii CAR-T)</p> <ul style="list-style-type: none"> • DHA + platyna (karboplatyna, cisplatyna lub oksaliplatyna) ± rytuksymab • GDP (gemcytabina, deksametazon, cisplatyna) ± rytuksymab lub (gemcytabina, deksametazon, karboplatyna) ± rytuksymab • GemOx ± rytuksymab • ICE ± rytuksymab • Polatumumab vedotin-piiq ± rytuksymab ± bendamustyna (bendamustynę należy rozważyć/dodać dopiero po leukaferizie) • ISRT (może być stosowana jako monoterapia lub sekwencyjnie z terapią systemową) <p><u>Poziom dowodów:</u> 1 – w oparciu o dowody wysokiego poziomu istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia; 2A – w oparciu o dowody niższego poziomu istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia; 2B – opierając się na dowodach niższego poziomu, NCCN zgadza się, że interwencja jest odpowiednia; 3 – opierając się na jakimkolwiek poziomie dowodów, NCCN nie zgadza się, że interwencja jest odpowiednia.</p>
DGHO 2024 (Niemcy)	<p>Wytuczna dotyczy zalecanych schematów leczenia DLBCL.</p> <p><u>Druuga linia leczenia pacjentów z DLBCL:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku pacjentów z późnym nawrotem (co najmniej 12 miesięcy po zakończeniu terapii pierwszego rzutu), którzy kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, standardowym leczeniem jest chemioterapia w wysokich dawkach, a następnie autologiczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Nie otrzymano żadnej opinii.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 2024.19), obecnie w leczeniu DLBCL, finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

W ramach katalogu A (leki refundowane dostępne w aptece na receptę): deksametazon, prednizon, prednizolon.
W ramach katalogu C (leki stosowane w ramach chemioterapii): siarczan bleomycyny, bendamustyna, chlorambucyl, cisplatyna, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna, epirubicyna, etopozyd, fludarabina, gemcytabina, hydroksykarbamid, idarubicyna, ifosfamid, karboplatyna, kładrybina, lenalidomid, melfalan, merkaptopuryna, metyloprednizolon, metotreksat, oksaliplatyna, pegaspargasum, pleryksafor, rytuksymab, tioguanina, winkrystyna.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 6. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>Terapia standardowa (ST, ang. standard therapy), rozumiana jako chemioimmunoterapia oraz ASCT.</p> <p>Schematy chemioterapii:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. R-DHAP: rytuksymab, deksametazon, cisplatyna; 2. R-ESHAP: rytuksymab, metyloprednizolon, cisplatyna, cytarabina; 3. R-GDP: rytuksymab, gemcytabina, deksametazon, cisplatyna lub karboplatyna; 4. R-ICE: rytuksymab, ifosfamid, karboplatyna, etopozyd.. 	<p>„Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej u pacjentów kwalifikujących się do ASCT zaleca się zastosowanie schematów chemioimmunoterapii opartych na rytuksymabie, a w przypadku uzyskania odpowiedzi na to leczenie należy przeprowadzić ASCT. Schematami wymienianymi przez autorów polskich, ale też zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej są schematy R-DHAP, R-ICE, R-ESHAP i R-GDP. Składowe każdego z tych schematów są aktualnie objęte refundacją w Polsce. Co więcej, jak wskazują eksperci w Polsce obecnie standardową praktyką jest leczenie pacjentów z omawianej populacji docelowej z wykorzystaniem 1 z ww. schematów, gdzie najczęściej stosowanym jest schemat R-DHAP, a następnie R-ICE.</p> <p>”</p>	<p>W opinii Analityków wybór komparatorów jest zasadny.</p> <p>_____ , jeden z ekspertów wskazał również stosowanie IVE (ifosfamid + etopozyd + epirubicyna + cyklofosfamid z mesną) w aktualnej praktyce klinicznej (_____). Wnioskodawca poproszony o uwzględnienie dodatkowego komparatora w analizach w ramach pisma ws. niespełnienia wymagań minimalnych. Wnioskodawca w odpowiedzi wskazał, iż: „Schemat ifosfamid + etopozyd + epirubicyna (IVE) _____ ”.</p> <p>W odpowiedzi przedstawiono również dodatkowe uzasadnienie dla przyjętych założeń, które Agencja uznaje za właściwe.</p>

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

Tabela 7. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) oraz pacjenci z chłoniakiem z komórek B o dużym stopniu złośliwości (HGBL): <ul style="list-style-type: none"> u których wystąpiła oporność lub nawrót choroby w ciągu 12 miesięcy od zakończenia chemioimmunoterapii pierwszego rzutu, oraz którzy kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ASCT). 	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci leczeni w 1. linii terapii. Pacjenci leczeni w 3. i kolejnych liniach terapii. 	Brak uwag.
Interwencja	Aksykabtagen cyloleucel (AXI-CEL) stosowany zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Yescarta.	Brak.	Brak uwag.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> Terapia standardowa (ST, ang. standard therapy), dowolny komparator lub brak komparatora w badaniach efektywności rzeczywistej. 	Brak.	Brak uwag.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite, progresja choroby, odpowiedź na leczenie i czas jej trwania, bezpieczeństwo terapii, jakość życia pacjentów. 	<ul style="list-style-type: none"> Parametry farmakokinetyczne. 	Brak uwag.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, badania obserwacyjne (badania efektywności rzeczywistej), przeglądy systematyczne. 	<ul style="list-style-type: none"> Badania kliniczne bez randomizacji, w tym jednoramienne, opisy pojedynczych przypadków, opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi. 	Brak uwag.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, a także raporty z badań klinicznych oraz badania opublikowane w postaci doniesień konferencyjnych – wyłącznie jako uzupełnienie badań opublikowanych w postaci pełnotekstowej. 	Brak.	Brak uwag.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w bazach informacji medycznych: MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library. Doniesień naukowych szukano również w rejestrach badań klinicznych (Clinicaltrials.gov, Clinicaltrialsregister.eu)

oraz na stronach internetowych towarzystw naukowych, m.in. ASCO (American Society of Clinical Oncology), ESMO (The European Society for Medical Oncology), ASH (The American Society of Hematology), EHA (The European Hematology Association). Dokonano przeszukania na stronach internetowych z raportami z badań opublikowanymi przez producentów leczniczych (Gilead Sciences, Kite Pharma EU B.V.). W ramach oceny bezpieczeństwa wnioskodawca wykonał również wyszukiwanie na stronach internetowych wybranych agencji rządowych (EMA, FDA).

Jako datę wyszukiwania podano 17 kwietnia 2023 r., natomiast aktualizację przeszukania przeprowadzono 14 września 2023 r. i 23 października 2023 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie: doboru haseł, sposobu ich łączenia, wykorzystanych baz oraz czułości wyszukiwania.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne i aktualizujące (data wyszukiwania: 18.03.2024 r.) w bazach Medline (Pubmed), Embase (Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji oraz przedmiotowej jednostki chorobowej. W wyniku wyszukiwań własnych, analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- jedno badanie randomizowane III fazy - ZUMA-7, opisane w 26 publikacjach, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo terapii AXI-CEL z terapią standardową obejmującą chemioimmunoterapię, a następnie przeprowadzenie ASCT, stosowane w 2. linii leczenia DLBCL u osób kwalifikujących się do ASCT;
- dwa przeglądy systematyczne dotyczące porównania terapii CAR-T (w tym odrębnie przedstawionych wyników dla AXI-CEL) z terapią standardową.

W ramach wyszukiwania nie odnaleziono badań efektywności rzeczywistej (RWE, ang. real-world evidence) dla AXI-CEL stosowanego w drugiej linii leczenia DLBCL.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 8. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>ZUMA-7</p> <p>(Westin 2023, Locke 2022, Kersten 2023, Elsawy 2022)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Kite</p>	<p>Badanie kliniczne III fazy: Randomizowane, otwarte, dwuramiennie, wielośrodkowe</p> <p>Typ hipotezy: <i>Superiority</i></p> <p>Okres obserwacji: 47,2 miesiąca</p> <p><u>Grupa interwencji:</u></p> <p>Cyklofosfamid 500 mg/m²/dobę (<i>i.v.</i>) i fludarabina 30 mg/m²/dobę (<i>i.v.</i>), jako terapia pomostowa, przez 3 dni.</p> <p>Następnie aktykaptagen cyloleucel jako jednorazowa infuzja 2 x 10⁶ limfocytów CAR-T anty-CD19 na kilogram masy ciała.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u></p> <p>Terapia standardowa: 2 lub 3 21-dniowe cykle schematu chemioimmunoterapii drugiej linii:</p> <ul style="list-style-type: none"> R-ICE: rytuksymab 375 mg/m² przed chemioterapią, ifosfamid 5 g/m² w 24-godzinym wlewie w dniu 2 + mesna, karboplatyna (AUC=5) w dniu 2, maksymalna dawka 800 mg, etopozyd 100 mg/m²/dobę w dniach 1-3; R-ESHAP: rytuksymab 375 mg/m² w dniu 1, etopozyd 40 mg/m²/dobę (<i>i.v.</i>) w dniach 1-4, metyloprednizolon 500 mg/dobę (<i>i.v.</i>) w dniach 1-4 lub 5, cisplatyna w dawce 25 mg/m²/dobę w dniach 1-4, cytarabina 2 g/m² w dniu 5; R-GDP: rytuksymab 375 mg/m² w dniu 1 (lub 8), gemcytabina 1 g/m² w dniach 1 i 8, deksametazon 40 mg w dniach 1-4, cisplatyna 75mg/m² w dniu 1 lub karboplatyna (AUC=5); R-DHAP: rytuksymab 375 mg/m² przed chemioterapią, deksametazon 40 mg/dobę w dniach 1-4, cytarabina w wysokiej dawce 2 g/m² co 12 godzin - 2 dawki w dniu 2, cisplatyna 100 mg/m² w 24-godzinym wlewie w dniu 1 lub oksaliplatyna 100 mg/m². Pacjenci, u których wystąpi odpowiedź na leczenie, otrzymają terapię wysokimi dawkami (ang. High dose therapy) i ASCT. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Histologicznie potwierdzony chłoniak z dużych komórek B, w tym następujące typy zdefiniowane przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) 2016: <ul style="list-style-type: none"> DLBCL bliżej nieokreślony, HGBL z brakiem lub obecną rearanżacją MYC i BCL2 i/lub BCL6, DLBCL związany z przewlekłym zapaleniem, DLBCL wywodzący się z chłoniaka grudkowego, DLBC z licznymi komórkami T i/lub histiocytami, pierwotny skórny DLBCL typu kończynowego, DLBCL + wirus Epstein-Barr pozytywny; Nawrót lub oporność po chemioimmunoterapii zastosowanej w 1. linii leczenia (choroba nawrotowa zdefiniowana jako całkowita remisja w odpowiedzi na leczenie 1. linii, a następnie potwierdzony biopsją nawrót choroby w ciągu ≤12 miesięcy od 1. linii leczenia; choroba oporna zdefiniowana jako brak całkowitej remisji na leczenie 1. linii; wykluczano pacjentów z brakiem tolerancji terapii 1. linii); Stosowanie odpowiedniej terapii w 1. linii leczenia, w tym co najmniej przeciwciała monoklonalne anty-CD20, chyba że badacz ustalił, że guz był CD20-ujemny, oraz schematu chemioterapii zawierającego antracykliny; Zamiar przeprowadzenia wysokodawkowej chemioterapii z intencją przeprowadzenia ASCT w przypadku wystąpienia odpowiedzi na 2. linię leczenia; Radiologicznie udokumentowana choroba; Brak znanej historii lub podejrzenia zajęcia ośrodkowego układu nerwowego; Co najmniej 2 tygodnie lub 5 okresów półtrwania, w zależności od tego, który z tych okresów był krótszy od jakiegokolwiek wcześniejszej ogólnoustrojowej terapii przeciwnowotworowej w momencie wyrażania zgody na udział w badaniu; Wiek ≥18 lat; Stan sprawności 0 lub 1 wg ECOG; 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <p>Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS; ang. event-free survival), oceniane przez zaślepioną komisję</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) w ocenie badacza, przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), w ocenie badacza, przeżycie całkowite (OS), odpowiedź na leczenie (w tym odpowiedź całkowita, odpowiedź częściowa, czas trwania odpowiedzi na leczenie), bezpieczeństwo terapii, jakość życia pacjentów, liczba pacjentów z obecnością przeciwciał anty-AXI-CEL, zmodyfikowane przeżycie bez zdarzeń (mEFS) (według oceny badacza i oceniane przez zaślepioną komisję).

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>10. Odpowiednia czynność szpiku kostnego, nerek, wątroby, płuc i serca (bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1000/\mu\text{l}$; liczba płytek krwi $\geq 75\ 000/\mu\text{l}$; bezwzględna liczba limfocytów $\geq 100/\mu\text{l}$; klirens kreatyniny (oszacowany metodą Cockcrofta Gaulta) ≥ 60 ml/min; aminotransferaza alaninowa/aminotransferaza asparaginianowa w surowicy $\leq 2,5$ ULN; stężenie bilirubiny całkowitej $\leq 1,5$mg/dl, z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta; frakcja wyrzutowa serca $\geq 50\%$, brak wysięku w worku osierdziowym wykazanych przez echokardiogram i brak klinicznie istotnych wyników elektrokardiogramu; brak klinicznie istotnego wysięku opłucnowego; wyjściowe nasycenie tlenem $>92\%$ w temperaturze pokojowej);</p> <p>11. Ujemny wynik testu ciążowego z surowicy lub moczu u kobiet w wieku rozrodczym.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Historia nowotworu innego niż nieczerniakowy rak skóry lub rak in situ (np: szyjki macicy, pęcherza moczowego, piersi), chyba że pacjent jest wolny od choroby przez co najmniej 3 lata; 2. Historia występowania transformacji Richtera w przewlekłą białaczkę limfatyczną lub występowania pierwotnego chłoniaka z dużych komórek B śródpiersia; 3. Wcześniej przebyty ASCT lub alloSCT; 4. Przebycie >1 linii leczenia DLBCL; 5. Wcześniej stosowane leczenie ukierunkowane na antygen CD19; 6. Leczenie ogólnoustrojowymi środkami immunostymulującymi (w tym m.in. interferonem i interleukiną-2) w ciągu sześciu tygodni lub pięciu okresów półtrwania leku, w od tego, który z tych okresów jest krótszy, przed podaniem pierwszej dawki AXI-CEL lub ST; 7. Wcześniejsze leczenie CAR-T; 8. Występująca w wywiadzie ciężka, natychmiastowa reakcja nadwrażliwości związana z aminoglikozydami; 9. Obecność infekcji grzybiczej, bakteryjnej, wirusowej lub innej, która jest niekontrolowana lub wymaga leczenia dożylnym lekiem przeciwdrobnoustrojowym (dozwolone zwykle zakażenie dróg moczowych i niepowikłane bakteryjne zapalenie gardła odpowiadające na aktywne leczenie); 10. Znana historia zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) lub zapalenia wątroby typu B (HBsAg dodatni) lub wirusa zapalenia wątroby typu C (anty-HCV dodatni). W przypadku wyleczonego zapalenia wątroby typu B lub zapalenia wątroby typu C, konieczność 	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>niewykrywalnego ilościowo reakcja łańcuchowa polimerazy (PCR) i/lub badaniem kwasu nukleinowego miana wirusa;</p> <ol style="list-style-type: none"> 11. Gruźlica (aktywna); 12. Obecność stałego przewodu lub drenażu (np. przezskórna rurka do nefrostomii, założony na stałe cewnik Foleya, dren żółciowy lub cewnik łucznowy/otrzewnowy/osierdziowy). Dozwolone dedykowane cewniki do centralnego dostępu żylnego, takie jak port-a-cath lub cewnik Hickmana; 13. Obecność wykrywalnych komórek złośliwych w płynie mózgowo-rdzeniowym lub rozpoznane przerzuty do mózgu, lub historia złośliwych komórek w płynie mózgowo-rdzeniowym lub przerzutów do mózgu; 14. Zajęcie chorobą przedsionków lub komór serca; 15. Przebyty zawał mięśnia sercowego, angioplastyka serca lub stentowanie, niestabilna dławica piersiowa, obecność zastoinowej niewydolności serca klasy II lub wyższej według York Heart AsSTiation lub inna klinicznie poważna choroba serca występująca w ciągu 12 miesięcy od włączenia do badania; 16. Konieczność pilnej terapii ze względu na efekty masy guza, takie jak niedrożność jelit lub kompresja naczyń krwionośnych; 17. Choroba autoimmunologiczna wymagająca ogólnoustrojowej immunosupresji i/lub o czynników modyfikujących przebieg choroby w ciągu 2 lat przed włączeniem do badania; 18. Występowanie ciężkiej, natychmiastowej reakcji nadwrażliwości na tocylizumab lub jakiegokolwiek inny lek stosowany w badaniu; 19. Leczenie żywą, atenuowaną szczepionką w ciągu 6 tygodni przed rozpoczęciem badania leczenia lub przewidywania potrzeby takiej szczepionki w trakcie badania. <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa interwencji: 180 Grupa kontrolna: 179</p>	

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania znajduje się w Aneksie B.1 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 7. AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Zdaniem Agencji ocena wnioskodawcy dotycząca jakości badań włączonych do przeglądu została wykonana prawidłowo. Wszystkie ryzyka oceniane w skali Cochrane (RoB2) były niskie. Proces randomizacji został przeprowadzony prawidłowo, przedstawiono szczegółowe dane na temat uraty pacjentów z badania.

Szczegółowy opis w AKL wnioskodawcy znajduje się w Aneksie B.1 AKL wnioskodawcy, str. 102-104.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „Brak zaślepienia pacjentów i personelu w badaniu ZUMA-7 (badanie otwarte) (...)”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W badaniu uwzględnionym w AKL wnioskodawcy nie brały udziału polskie ośrodki badawcze.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „W ramach przeprowadzonej analizy nie odnaleziono żadnych badań obserwacyjnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pacjentów otrzymujących AXI-CEL w 2. linii leczenia. (...)”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Mała ilość badań (jedno randomizowane badanie kliniczne).

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Westin 2023

Publikacja główna, pełnotekstowa przedstawiająca wyniki z badania ZUMA-7 z medianą okresu obserwacji 47,2 msc.

Przeżycie całkowite (OS)

W grupie pacjentów stosujących AXI-CEL wykazano 27% redukcję ryzyka zgonu w porównaniu z ST, zarówno dla mediany okresu obserwacji 24,9 msc. [HR=0,73 (95%CI: 0,53; 1,01), p=0,054], jak i dla mediany okresu obserwacji 47,2 msc. [HR=0,73 (95%CI: 0,54; 0,98), p=0,03].

W ramach analizy OS (dla mediany okresu obserwacji 24,9 msc., publikacja Locke 2022) przeprowadzono również analizę wrażliwości, podczas której dla punktu końcowego OS cenzorowano (wyłączono z analizy) pacjentów, którzy rozpoczęli kolejną linię leczenia w ramieniu ST (w celu wykluczenia wpływu dalszych linii terapii na wynik porównania). W jej ramach wykazano, że ryzyko zgonu było niższe o 42% w grupie pacjentów stosujących AXI-CEL w porównaniu z ST [HR=0,58 (95%CI: 0,42; 0,81); p=bd].

Tabela 9. Przeżycie całkowite (OS)

Mediana okresu obserwacji	AXI-CEL		ST		AXI-CEL vs ST	
	N	Mediana (95%CI)	N	Mediana (95%CI)	HR (95%CI)	Wartość p
Wynik bez cenzorowania pacjentów						
47,2 msc.	180	NR (28,6; NE)	179	31,1 msc. [17,1; NE)	0,73 (0,54; 0,98)	0,03
24,9 msc.	180	NR (28,3; NE)	179	35,1 msc.(18,5; NE)	0,73 (0,53; 1,01)	0,054
Wynik z cenzorowaniem pacjentów, którzy rozpoczęli kolejną linię leczenia w grupie ST						
24,9 msc.	180	NR (28,3; NE)	179	NR (12,3 NE)	0,58 (0,42; 0,81)	bd*

*p – brak danych w publikacji. Wnioskodawca podał wartość 0,054; NR – nie osiągnięto (ang. not reached), zdarzenie nie wystąpiło u $\geq 50\%$ pacjentów; NE – niemożliwe do oszacowania (ang. denotes not estimable).

Przewidywany odsetek pacjentów, którzy przeżyją 12, 24, 36 i 48 msc. wyniósł odpowiednio 76%, 60%, 56% i 55% w grupie interwencji.

Przewidywany odsetek pacjentów, którzy przeżyją 12, 24, 36 i 48 miesięcy wyniósł odpowiednio 63%, 51%, 48% i 46% w grupie kontrolnej.

Tabela 10. Estymowane odsetki (OS)

Czas od randomizacji	AXI-CEL		ST	
	N	Estymowany odsetek pacjentów (95%CI)	N	Estymowany odsetek pacjentów (95%CI)
12 msc.	180	76% (69,1; 81,6)	179	63% (55,8; 70,1)
24 msc.	180	60% (52,8; 67,1)	179	51% (43,7; 58,5)
36 msc.	180	56% (48,3; 62,8)	179	48% (40,2; 55)
48 msc.	180	55% (47,0; 61,6)	179	46% (38,4; 53,2)

Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)

W ocenie badacza, dla mediany okresu obserwacji 47,2 msc., w grupie pacjentów stosujących AXI-CEL osiągnięto 58% redukcję ryzyka wystąpienia zdarzenia (tj. progresja choroby, rozpoczęcie kolejnej linii leczenia, zgon, wystąpienie maksymalnej odpowiedzi na leczenie w postaci stabilizacji choroby w 150. dniu po randomizacji) w porównaniu z ST [HR=0,42; (95%CI: 0,33; 0,55); p=bd]. Mediana EFS w grupie AXI-CEL wyniosła 10,8 msc., a w grupie kontrolnej 2,3 msc.

W ocenie niezależnej komisji, dla mediany okresu obserwacji 24,9 msc., w grupie pacjentów stosujących AXI-CEL osiągnięto 60% redukcję ryzyka wystąpienia zdarzenia w porównaniu z ST [HR=0,40; (95%CI: 0,31; 0,51); p<0,001]. Mediana EFS w grupie AXI-CEL wyniosła 8,3 msc., a w grupie kontrolnej 2,0 msc.

Tabela 11. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)

Ocena	Mediana okresu obserwacji	AXI-CEL		ST		AXI-CEL vs ST	
		N	Mediana (95%CI)	N	Mediana (95%CI)	HR (95%CI)	Wartość p
Badacza	47,2 msc.	180	10,8 msc. (5,0; 25,5)	179	2,3 msc. (1,7; 3,1)	0,42 (0,33; 0,55)	bd
Niezależnej komisji	24,9 msc.	180	8,3 msc. (4,5; 15,8)	179	2,0 msc. (1,6; 2,8)	0,40 (0,31; 0,51)	<0,001

W ocenie badacza przewidywany odsetek pacjentów z EFS w 12., 24., 36. i 48. msc. od randomizacji wyniósł odpowiednio 49%, 44%, 41% i 39% w grupie AXI-CEL. Przewidywany odsetek pacjentów z EFS w 12., 24., 36. i 48. msc. od randomizacji wyniósł odpowiednio 20%, 19%, 19% i 17% w grupie kontrolnej. [Komentarz analityka Agencji: W AKL wnioskodawcy dane dotyczące mediany czasu obserwacji 47,2 msc. zostały opisane jako 24,9 msc., w powyższej tabeli wyniki opisano zgodnie z danymi zawartymi w publikacjach pełno-tekstowych.]

W ocenie zaślepionej komisji przewidywany odsetek pacjentów z EFS w 12., 24. i 27. msc. od randomizacji wyniósł odpowiednio 47%, 41% i 41% w grupie AXI-CEL. Przewidywany odsetek pacjentów z EFS w 12., 24. i 27. od randomizacji wyniósł odpowiednio 18%, 16% i 16% w grupie kontrolnej.

Tabela 12. Estymowane odsetki (EFS)

Czas od randomizacji	AXI-CEL		ST	
	N	Estymowany odsetek pacjentów (95%CI)	N	Estymowany odsetek pacjentów (95%CI)
Ocena zaślepionej komisji				
12 msc.	180	47% (39,8; 54,3)	179	18% (12,3; 23,6)
24 msc.	180	41% (33,2; 47,7)	179	16% (11,1; 22,2)
27 msc.	180	41% (33,2; 47,7)	179	16% (11,1; 22,2)
Ocena badacza				
12 msc.	180	49% (bd; bd)	179	20% (bd; bd)
24 msc.	180	44% (bd; bd)	179	19% (bd; bd)
36 msc.	180	41% (bd; bd)	179	19% (bd; bd)
48 msc.	180	39% (bd; bd)	179	17% (bd; bd)

Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Dla mediany okresu obserwacji 47,2 msc. w grupie pacjentów stosujących AXI-CEL osiągnięto 49% redukcję ryzyka wystąpienia progresji choroby w porównaniu z ST [HR=0,51; (95%CI: 0,38; 0,67); p=bd]. Mediana PFS w grupie AXI-CEL wyniosła 14,7 msc., a w grupie kontrolnej 3,7 msc.

Dla mediany okresu obserwacji 24,9 msc. w grupie pacjentów stosujących AXI-CEL osiągnięto 51% redukcję ryzyka wystąpienia progresji choroby w porównaniu z ST [HR=0,49; (95%CI: 0,37; 0,65); p=bd]. Mediana PFS w grupie AXI-CEL wyniosła 14,7 msc., a w grupie kontrolnej 3,7 msc.

Tabela 13. Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Mediana okresu obserwacji	AXI-CEL		ST		AXI-CEL vs ST	
	N	Mediana (95%CI)	N	Mediana (95%CI)	HR (95%CI)	Wartość p
47,2 msc.	180	14,7 msc. (5,4; 43,5)	179	3,7 msc. (2,9; 5,3)	0,51 (0,38; 0,67)	bd
24,9 msc.	180	14,7 msc. (5,4; NE)	179	3,7 msc. (2,9; 5,3)	0,49 (0,37; 0,65)	bd

W ocenie badacza przewidywany odsetek pacjentów z PFS w 12., 24., 36. i 48. msc. od randomizacji wyniósł odpowiednio 52%, 46%, 44% i 42% w grupie AXI-CEL. Przewidywany odsetek pacjentów z PFS w 12., 24., 36. i 48. msc. od randomizacji wyniósł odpowiednio 28%, 27%, 26% i 24% w grupie kontrolnej.

W ocenie zaślepionej komisji przewidywany odsetek pacjentów z PFS w 12., 24. i 27. msc. od randomizacji wyniósł odpowiednio 47%, 41% i 41% w grupie AXI-CEL. Przewidywany odsetek pacjentów z PFS w 12., 24. i 27. msc. od randomizacji wyniósł odpowiednio 18%, 16% i 16% w grupie kontrolnej.

Tabela 14. Estymowane odsetki (PFS)

Czas od randomizacji	AXI-CEL		ST	
	N	Estymowany odsetek pacjentów (95%CI)	N	Estymowany odsetek pacjentów (95%CI)
Ocena zaślepionej komisji				
12 msc.	180	47% (39,8; 54,3)	179	18% (12,3; 23,6)
24 msc.	180	41% (33,2; 47,7)	179	16% (11,1; 22,2)
27 msc.	180	41% (33,2; 47,7)	179	16% (11,1; 22,2)
Ocena badacza				
12 msc.	180	52% (bd; bd)	179	28% (bd; bd)
24 msc.	180	46% (bd; bd)	179	27% (bd; bd)
36 msc.	180	44% (bd; bd)	179	26% (bd; bd)
48 msc.	180	42% (bd; bd)	179	24% (bd; bd)

Odpowiedź na leczenie

Mediana okresu obserwacji 47,2 msc.:

Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) stwierdzono u 83% pacjentów leczonych AXI-CEL w porównaniu do 45% pacjentów leczonych ST. Wykazano istotną statystycznie wyższość w częstości osiągnięcia ogólnej odpowiedzi na leczenie na korzyść grupy interwencji [RR=1,85; (95%CI: 1,55; 2,21); p<0,0001].

Całkowita odpowiedź na leczenie (CR) została stwierdzona u 61% pacjentów leczonych AXI-CEL w porównaniu do 34% pacjentów leczonych ST. Wykazano istotną statystycznie wyższość w częstości osiągnięcia całkowitej odpowiedzi na leczenie na korzyść grupy interwencji [RR=1,79; (95%CI: 1,42; 2,27); p<0,0001].

Częściowa odpowiedź na leczenie (PR) została stwierdzona u 22% pacjentów leczonych AXI-CEL w porównaniu do 11% pacjentów leczonych ST. Wykazano istotną statystycznie wyższość w częstości osiągnięcia częściowej odpowiedzi na leczenie na korzyść grupy interwencji [RR=1,99; (95%CI: 1,21; 3,26); p=0,0065].

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wyniosła 41,7 msc. w grupie interwencji oraz 7,8 msc. w grupie kontrolnej.

Dla mediany okresu obserwacji 47,2 msc. nie były dostępne wyniki dot. SD oraz PD.

Mediana okresu obserwacji 24,9 msc.:

Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) stwierdzono u 83% pacjentów leczonych AXI-CEL w porównaniu do 50% pacjentów leczonych ST. Wykazano istotną statystycznie wyższość w częstości osiągnięcia ogólnej odpowiedzi na leczenie na korzyść grupy interwencji [RR=1,66; (95%CI: 1,41; 1,94); p<0,0001].

Całkowita odpowiedź na leczenie (CR) została stwierdzona u 65% pacjentów leczonych AXI-CEL w porównaniu do 32% pacjentów leczonych ST. Wykazano istotną statystycznie wyższość w częstości osiągnięcia całkowitej odpowiedzi na leczenie na korzyść grupy interwencji [RR=2,01; (95%CI: 1,58; 2,54); p<0,0001].

Częściowa odpowiedź na leczenie (PR) została stwierdzona u 18% pacjentów leczonych AXI-CEL w porównaniu do 18% pacjentów leczonych ST.

Stabilizacja choroby (SD) została zaobserwowana u 3% pacjentów leczonych AXI-CEL i u 18% pacjentów leczonych ST. Wykazano istotnie statystycznie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia stabilizacji choroby na korzyść grupy kontrolnej [RR=0,15; (95%CI: 0,06; 0,38); p=0,0001].

Progresja choroby (PD) została zaobserwowana u 12% pacjentów leczonych AXI-CEL i u 21% pacjentów leczonych ST. Istotnie statystycznie częściej stwierdzono występowanie progresji choroby w grupie kontrolnej [RR=0,55; (95%CI: 0,34; 0,90); p=0.0169].

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wyniosła 26,9 msc. w grupie interwencji oraz 8,9 msc. w grupie kontrolnej.

Tabela 15. Odpowiedź na leczenie

Mediana okresu obserwacji	Punkt końcowy	AXI-CEL	ST	AXI-CEL vs ST	
		n/N (%)	n/N (%)	RR (95%CI)	RD/NNT (95%CI)
Ocena badacza					
47,2 msc.	Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR: CR + PR)	149/180 (83%)	80/179 (45%)	1,85 (1,55; 2,21) p<0,0001	NNT=3 (3; 4)
	Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	110/180 (61%)	61/179 (34%)	1,79 (1,42; 2,27) p<0,0001	NNT=4 (3;6)
	Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	40/180 (22%)	20/179 (11%)	1,99 (1,21; 3,26) p=0,0065	NNT=10 (6; 30)
Ocena niezależnej komisji					
24,9 msc.	Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR: CR + PR)	150/180 (83%)	90/179 (50%)	1,66 (1,41; 1,94) p<0,0001	NNT=3 (3; 5)
	Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	117/180 (65%)	58/179 (32%)	2,01 (1,58; 2,54) p<0,0001	NNT=3(3; 5)
	Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	33/180 (18%)	32/179 (18%)	1,03 (0,66; 1,59) p=0,9106	0,005 (-0,08; 0,08)
	Stabilizacja choroby (SD)	5/180 (3%)	33/179 (18%)	0,15 (0,06; 0,38) p=0,0001	NNT=7 (5; 11)
	Progresja choroby (PD)	21/180 (12%)	38/179 (21%)	0,55 (0,34; 0,90) p=0,0169	NNT=12 (6; 52)
	Nieemożliwe do oceny (NE)	4/180 (2%)*	18/179 (10%)**	x	x

* W przypadku 4 pacjentów nie przeprowadzono oceny odpowiedzi.

** W przypadku 14 pacjentów nie przeprowadzono oceny odpowiedzi, a u 4 osób nie zdefiniowano choroby.

Tabela 16. Odpowiedź na leczenie

Mediana okresu obserwacji	AXI-CEL		ST		AXI-CEL vs ST	
	N	Mediana (95%CI)	N	Mediana (95%CI)	HR (95%CI)	Wartość p
47,2 msc.	149	41,7 msc. (13,6; NE)	80	7,8 msc. (5,0; NE)	bd	bd
24,9 msc.	150	26,9 msc. (13,6; NE)	90	8,9 msc. (5,7; NE)	0,76 (0,49; 1,11)	bd

Jakość życia:

Wyniki analizy dotyczące jakości życia pacjentów badania ZUMA-7 przedstawiono w publikacjach Elsawy 2022 i Kersten 2023. Ocena została przeprowadzona za pomocą 2 kwestionariuszy: EORTC-QLQ-C30 i EQ-5D-5L VAS.

Nie wykazano IS różnic pomiędzy AXI-CEL w 15. msc. od randomizacji. IS różnice na korzyść AXI-CEL w porównaniu z ST wykazano w 100. dniu od randomizacji w domenach: globalna ocena jakości życia, funkcjonowanie w rolach życiowych, funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie społeczne, nudności i wymioty, bezsenność, duszność, zmniejszony apetyt, zmęczenie, biegunka (ocena za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L). IS różnice na korzyść AXI-CEL w porównaniu z ST, dot. globalnej oceny jakości życia i funkcjonowania w rolach życiowych, utrzymywały się również w 150. dniu od randomizacji, a w przypadku duszności, nasilenia zmęczenia i domeny funkcjonowania społecznego także w 9. msc. od randomizacji.

W publikacji Kersten 2023, na podstawie danych z badania ZUMA-7, została przedstawiona analiza Q-TWiST (ang. Quality-Adjusted Time Without Symptoms or Toxicity), w której przeżycie całkowite pacjentów podzielone jest na 3 stany: czas z toksycznością leczenia stopnia ≥ 3 , od randomizacji do progresji (TOX), czas bez objawów progresji lub toksyczności (TWiST) oraz czas od nawrotu lub progresji do zgonu (REL). Wykazano IS różnice na korzyść AXI-CEL w porównaniu do ST związane z wydłużeniem Q-TWiST o 3,7 msc. (23,5 msc. obserwacji). Względny zysk Q-TWiST oszacowano na 21,9%.

Szczegółowe, tabelaryczne zestawienie wyników dot. jakości życia pacjentów zostały przedstawione w rozdz. 5.6 AKL wnioskodawcy.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Przedstawione poniżej wyniki pochodzą z badania ZUMA-7 (Locke 2022, Westin 2023).

Mediana okresu obserwacji: 47,2 msc.

W obu badanych grupach u 100% pacjentów odnotowano wystąpienie dowolnego zdarzenia niepożądanego. W grupie interwencyjnej zaobserwowano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3. lub wyższego stopnia, w porównaniu z ST [RR=1,09; (95%CI: 1,01; 1,19); p=0,0320].

W grupie AXI-CEL zaobserwowano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia zdarzeń neurologicznych niezależnie od stopnia [RR=3,08; (95%CI: 2,22; 4,29); p<0,0001] oraz zdarzeń neurologicznych w stopniu nasilenia ≥ 3 [RR=35,58; (95%CI: 4,93; 256,52); p=0,0004].

W grupie AXI-CEL zaobserwowano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia zakażenia [RR=1,42; (95%CI: 1,07; 1,87); p=0,0142].

Mediana okresu obserwacji: 24,9 msc.

W grupie AXI-CEL zaobserwowano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, w porównaniu z ST (TRAE, ang. treatment-related adverse events) w stopniu nasilenia ≥ 3 [RR=0,84; (95%CI: 0,74; 0,97); p=0,0142].

W grupie AXI-CEL zaobserwowano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia zdarzeń neurologicznych niezależnie od stopnia [RR=3,05; (95%CI: 2,20; 4,25); p<0,0001] oraz zdarzeń neurologicznych w stopniu nasilenia ≥ 3 , w porównaniu z ST [RR=35,58; (95%CI: 4,93; 256,52); p=0,0004].

W grupie AXI-CEL zaobserwowano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia zakażenia, w porównaniu z ST [RR=1,36; (95%CI: 1,01; 1,81); p=0,0401].

Dla pozostałych punktów końcowych nie wykazano różnic istotnych statystycznie.

Tabela 17. Zdarzenia niepożądane (AE)

Punkt końcowy		AXI-CEL	ST	AXI-CEL vs ST	
		n/N (%)	n/N (%)	RR (95%CI)	RD/NNH/NNT (95%CI)
Mediana okresu obserwacji: 47,2 msc.					
AE	Niezależnie od stopnia	170/170 (100%)	168/168 (100%)	1,00 (0,99; 1,01)	0,00 (-0,01; 0,01)
	Stopnia ≥ 3 .	155/170 (91%)	140/168 (83%)	1,09 (1,01; 1,19) p=0,0320	NNH=12 (6; 128)
SAE	Niezależnie od stopnia	95/170 (56%)	78/168 (46%)	1,20 (0,98; 1,49) p=0,0841	0,09 (-0,01; 0,20)
	Stopnia ≥ 3 .	78/170 (46%)	68/168 (40%)	1,13 (0,89; 1,45) p=0,3169	0,05 (-0,05; 0,16)
CRS	Niezależnie od stopnia	157/170 (92%)	bd	x	x
	Stopnia ≥ 3 .	11/170 (6%)	bd	x	x
Zdarzenia neurologiczne	Niezależnie od stopnia	103/170 (61%)	33/168 (20%)	3,08 (2,22; 4,29) p<0,0001	NNH=2 (1; 3)
	Stopnia ≥ 3 .	36/170 (21%)	1/168 (1%)	35,58 (4,93; 256,53) p=0,0004	NNH=5 (3; 6)
Zakażenia	Niezależnie od stopnia	76/170 (45%)	53/168 (32%)	1,42 (1,07; 1,87) p=0,0142	NNH=7 (4; 34)
	Stopnia ≥ 3 .	28/170 (16%)	20/168 (12%)	1,38 (0,81; 2,36) p=0,2323	0,05 (-0,03; 0,12)
Mediana okresu obserwacji: 24,9 msc.					
AE	Niezależnie od stopnia	170/170 (100%)	168/168 (100%)	1,00 (0,99; 1,01)	0,00 (-0,01; 0,01)
	Stopnia ≥ 3 .	155/170 (91%)	140/168 (83%)	1,09 (1,01; 1,19) p=0,0320	NNH=12 (6; 128)
TRAE*	Niezależnie od stopnia	163/170 (96%)	160/168 (95%)	1,01 (0,96; 1,05) p=0,287	0,01 (-0,04; 0,05)
	Stopnia ≥ 3 .	112/170 (66%)	131/168 (78%)	0,84 (0,74; 0,97) p=0,0142	NNT=9 (5; 39)
SAE	Niezależnie od stopnia	85/170 (50%)	77/168 (46%)	1,09 (0,87; 1,36) p=0,4439	0,04 (-0,06; 0,15)
	Stopnia ≥ 3 .	72/170 (42%)	67/168 (40%)	1,06 (0,82; 1,37) p=0,6444	0,02 (-0,08; 0,13)
SAE uznane za związane z leczeniem (treatment-related)*	Niezależnie od stopnia	63/170 (37%)	59/168 (35%)	1,06 (0,79; 1,40) p=0,7106	0,02 (-0,08; 0,12)
	Stopnia ≥ 3 .	49/170 (29%)	51/168 (30%)	0,95 (0,68; 1,32) p=0,7575	-0,02 (-0,11; 0,08)
CRS	Niezależnie od stopnia	157/170 (92%)	bd	x	x
	Stopnia ≥ 3 .	11/170 (6%)	bd	x	x
Zdarzenia neurologiczne	Niezależnie od stopnia	102/170 (60%)	33/168 (20%)	3,05 (2,20; 4,25) p<0,0001	NNH=2 (2; 3)
	Stopnia ≥ 3 .	36/170 (21%)	1/168 (1%)	35,58 (4,93; 256,53) p=0,0004	NNH=5 (3; 6)
Zakażenia*	Niezależnie od stopnia	70/170 (41%)	51/168 (30%)	1,36 (1,01; 1,81) p=0,0401	NNH=9 (4; 149)
	Stopnia ≥ 3 .	24/170 (14%)	19/168 (11%)	1,25 (0,71; 2,19) p=0,4399	0,03 (-0,04; 0,10)
Zgony uznane za związane z leczeniem (treatment-related)		1/170 (1%)	2/168 (1%)	0,49 (0,05; 5,40) p=0,5633	-0,01 (-0,03; 0,01)
Zgony		64/170 (38%)	78/168 (46%)	0,81 (0,63; 1,04) p=0,1038	-0,09 (-0,19; 0,02)

Punkt końcowy	AXI-CEL	ST	AXI-CEL vs ST	
	n/N (%)	n/N (%)	RR (95%CI)	RD/NNH/NNT (95%CI)

*Dane z raportu EMA 2022

Mediana obserwacji: 47,2 msc.

W grupie AXI-CEL zaobserwowano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia następujących szczegółowych zdarzeń niepożądanych, niezależnie od stopnia nasilenia oraz ≥ 3 . stopnia nasilenia, w porównaniu z ST: gorączka, neutropenia, niedociśnienie, ból głowy, tachykardia zatokowa, dreszcze, hipofosfatemia, drżenie, kaszel, stan splątania, niedotlenienie, afazja, zawroty głowy.

W grupie AXI-CEL zaobserwowano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia następujących szczegółowych zdarzeń niepożądanych, niezależnie od stopnia nasilenia oraz ≥ 3 . stopnia nasilenia, w porównaniu z ST: niedokrwistość, nudności, trombocytopenia, zaparcie, wymioty, hipomagnezemia, gorączka neutropeniczna, encefalopatia.

Tabela 18. Zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia oraz ≥ 3 . stopnia

Punkt końcowy*	Niezależnie od stopnia				≥ 3 . stopnia			
	AXI-CEL, n/N (%)	ST, n/N (%)	AXI-CEL vs ST		AXI-CEL n/N (%)	ST n/N (%)	AXI-CEL vs ST	
			RR (95%CI)	RD/NNH/NNT (95%CI)			RR (95%CI)	RD/NNH/NNT (95%CI)
Gorączka	158/170 (93%)	43/168 (26%)	3,63 (2,80; 4,71)	NNH=1 (1; 1)	15/170 (9%)	1/168 (1%)	14,82 (1,98; 110,96)	NNH=12 (7; 26)
Neutropenia	121/170 (71%)	70/168 (42%)	1,71 (1,39; 2,09)	NNH=3 (2; 5)	118/170 (69%)	69/168 (41%)	1,69 (1,37; 2,08)	NNH=3 (2; 5)
Niedociśnienie	75/170 (44%)	25/168 (15%)	2,96 (1,99; 4,42)	NNH=3 (2; 4)	19/170 (11%)	5/168 (3%)	3,76 (1,44; 9,83)	NNH=12 (7; 35)
Niedokrwistość	71/170 (42%)	91/168 (54%)	0,77 (0,62; 0,97)	NNT=9 (5; 55)	51/170 (30%)	65/168 (39%)	0,78 (0,58; 1,04)	-0,09 (-0,19; 0,01)
Ból głowy	70/170 (41%)	43/168 (26%)	1,61 (1,17; 2,20)	NNH=6 (3; 17)	5/170 (3%)	3/168 (2%)	1,65 (0,40; 6,78)	0,01 (-0,02; 0,04)
Nudności	69/170 (41%)	116/168 (69%)	0,59 (0,48; 0,72)	NNT=4 (3; 6)	3/170 (2%)	9/168 (5%)	0,33 (0,09; 1,20)	-0,04 (-0,08; 0,003)
Tachykardia zatokowa	58/170 (34%)	17/168 (10%)	3,37 (2,05; 5,54)	NNH=4 (3; 6)	3/170 (2%)	1/168 (1%)	2,96 (0,31; 28,22)	0,01 (-0,01; 0,03)
Trombocytopenia	50/170 (29%)	101/168 (60%)	0,49 (0,38; 0,64)	NNT=4 (3; 5)	25/170 (15%)	95/168 (57%)	0,26 (0,18; 0,38)	NNT=3 (2; 4)
Dreszcze	47/170 (28%)	14/168 (8%)	3,32 (1,90; 5,79)	NNH = 5 (3; 8)	1/170 (1%)	0/168 (0%)	2,96 (0,12; 72,27)	0,01 (-0,01; 0,02)
Hipofosfatemia	45/170 (26%)	29/168 (17%)	1,53 (1,01; 2,32)	NNH=10 (5; 220)	31/170 (18%)	21/168 (13%)	1,46 (0,87; 2,43)	0,06 (-0,02; 0,13)
Drżenie	44/170 (26%)	1/168 (1%)	43,48 (6,06; 311,99)	NNH=3 (3; 5)	2/170 (1%)	0/168 (0%)	4,94 (0,24; 102,16)	0,01 (-0,01; 0,03)
Kaszel	42/170 (25%)	18/168 (11%)	2,31 (1,39; 3,84)	NNH=7 (4; 16)	1/170 (1%)	0/168 (0%)	2,96 (0,12; 72,27)	0,01 (-0,01; 0,02)
Stan splątania	40/170 (24%)	4/168 (2%)	9,88 (3,62; 27,01)	NNH=4 (3; 6)	9/170 (5%)	0/168 (0%)	18,78 (1,10; 320,07)	NNH=18 (11; 56)

Punkt końcowy*	Niezależnie od stopnia				≥3. stopnia			
	AXI-CEL, n/N (%)	ST, n/N (%)	AXI-CEL vs ST		AXI-CEL n/N (%)	ST n/N (%)	AXI-CEL vs ST	
			RR (95%CI)	RD/NNH/NNT (95%CI)			RR (95%CI)	RD/NNH/NNT (95%CI)
Niedotlenienie	37/170 (22%)	13/168 (8%)	2,81 (1,55; 5,10)	NNH=7 (4; 15)	16/170 (9%)	7/168 (4%)	2,26 (0,95; 5,35)	0,05 (-0,001; 0,11)
Afazja	36/170 (21%)	0/168 (0%)	72,15 (4,46; 1165,98)	NNH=4 (3, 6)	12/170 (7%)	0/168 (0%)	24,71 (1,47; 413,97)	NNH=14 (9; 32)
Zawroty głowy	36/170 (21%)	21/168 (13%)	1,69 (1,03; 2,78)	NNH=11 (6; 132)	2/170 (1%)	1/168 (1%)	1,98 (0,18; 21,59)	0,01 (-0,01; 0,03)
Zaparcie	34/170 (20%)	58/168 (35%)	0,58 (0,40; 0,84)	NNT=7 (5; 20)	0/170 (0%)	0/168 (0%)	X	X
Wymioty	33/170 (19%)	55/168 (33%)	0,59 (0,41; 0,86)	NNT=8 (5; 25)	0/170 (0%)	1/168 (1%)	0,33 (0,01; 8,03)	-0,01 (-0,02; 0,01)
Hipomagnezemia	20/170 (12%)	34/168 (20%)	0,58 (0,35; 0,97)	NNT=12 (7; 143)	1/170 (1%)	4/168 (2%)	0,25 (0,03; 2,19)	-0,02 (-0,04; 0,01)
Gorączka neutropeniczna	6/170 (4%)	46/168 (27%)	0,13 (0,06; 0,29)	NNT=5 (4; 7)	6/170 (4%)	46/168 (27%)	0,13 (0,06; 0,29)	NNT=5 (4; 7)

* Wyniki raportowane u ≥20% pacjentów zarówno dla populacji AXI-CEL jak i ST.

W grupie AXI-CEL zaobserwowano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia następujących ciężkich zdarzeń niepożądanych niezależnie od stopnia nasilenia oraz ≥3. stopnia nasilenia, w porównaniu z ST: gorączka, encefalopatia, niedociśnienie.

W grupie AXI-CEL zaobserwowano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia następujących ciężkich zdarzeń niepożądanych niezależnie od stopnia nasilenia oraz ≥3. stopnia nasilenia, w porównaniu z ST: afazja, gorączka neutropeniczna.

Tabela 19. Ciężkie zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia oraz ≥3. stopnia

Punkt końcowy	Niezależnie od stopnia				≥3. stopnia			
	AXI-CEL, n/N (%)	ST, n/N (%)	AXI-CEL vs ST		AXI-CEL n/N (%)	ST n/N (%)	AXI-CEL vs ST	
			RR (95%CI)	RD/NNH/NNT (95%CI)			RR (95%CI)	RD/NNH/NNT (95%CI)
Gorączka	27/170 (16%)	8/168 (5%)	3,34 (1,56; 7,13)	NNH=8 (5; 21)	1/170 (1%)	0/168 (0%)	2,96 (0,12; 72,27)	0,01 (-0,01; 0,02)
Encefalopatia	17/170 (10%)	1/168 (1%)	16,80 (2,26; 124,82)	NNH=10 (7; 21)	15/170 (9%)	0/168 (0%)	30,64 (1,85; 507,93)	NNH=11 (7; 22)
Niedociśnienie	15/170 (9%)	3/168 (2%)	4,94 (1,46; 16,76)	NNH=14 (8; 42)	7/170 (4%)	3/168 (2%)	2,31 (0,61; 8,77)	0,02 (-0,01; 0,06)
Afazja	9/170 (5%)	0/168 (0%)	18,78 (1,10; 320,07)	NNH=18 (11; 56)	8/170 (5%)	0/168 (0%)	16,80 (0,98; 288,78)	NNH=21 (12; 74)
Gorączka neutropeniczna	6/170 (4%)	22/168 (13%)	0,27 (0,11; 0,65)	NNT=11 (7; 27)	6/170 (4%)	22/168 (13%)	0,27 (0,11; 0,65)	NNT=11 (7; 27)

W grupie AXI-CEL zaobserwowano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia zakażenia wirusowego (z wyłączeniem COVID-19), w porównaniu z ST (RR=1,43; 95%CI: 1,43; 6,65).

Dla pozostałych punktów końcowych nie wykazano różnic istotnych statystycznie. Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w rozdz. 5.5 AKL wnioskodawcy.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy odnaleziono jeden przegląd systematyczny (Gong 2023) oceniający skuteczność terapii CAR-T i ST, oraz drugi przegląd systematyczny (Kim 2023), który dotyczył terapii stosowanych w ≥ 2 . linii leczenia, uwzględniający AXI-CEL stosowany u pacjentów leczonych wyłącznie w 2. linii, którzy kwalifikują się do ASCT.

Tabela 20. Charakterystyka i wnioski z przeglądów systematycznych odnalezionych przez wnioskodawcę

Publikacja	Gong 2023	Kim 2023
Cel	Ocena skuteczności terapii CAR-T i standardowej terapii stosowanej u pacjentów w 2. linii leczenia DLBCL w populacji pacjentów kwalifikujących się do ASCT	Ocena skuteczności terapii ratunkowych u pacjentów w ≥ 2 . linii leczenia DLBCL w populacji pacjentów kwalifikujących się i niekwalifikujących się do ASCT (w populacji pacjentów niekwalifikujących się do ASCT leczonych w 2. linii DLBCL nie uwzględniono AXI-CEL)
Wyszukiwanie	Pubmed (MEDLINE), EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials – włączano pozycje publikowane od stycznia 2006 roku, ze względu na rejestrację interwencji przez FDA w 1. linii leczenia DLBCL (luty 2006 roku)	MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trial databases – bazy przeszukano 30 czerwca 2022 roku
Porównywane interwencje	CAR-T (aktykaptagen ciloleucel, tisagenlecleucel, lisokaptagen maraleucel) vs ST (chemioterapia i chemioimmunoterapia)	<ul style="list-style-type: none"> CAR-T (aktykaptagen ciloleucel, tisagenlecleucel, lisokaptagen maraleucel) oraz różne schematów chemioterapii i chemioimmunoterapii (np. ESHAP, GDP DHAP, R-ICE, R-DHAP, R-GDP) stosowane u pacjentów kwalifikujących się do ASCT CAR-T i inne leczenie (np. obinutuzumab, tafasytamab, schematy chemioimmunoterapii) stosowane u pacjentów niekwalifikujących się do ASCT
Liczba badań (liczba pacjentów)	Porównanie CAR-T vs ST: 3 RCT (865 pacjentów)	Badania dla CAR-T: 3 RCT (434 pacjentów)
Wnioski	OS: W metaanalizie nie wykazano znamiennej statystycznie przewagi żadnej z uwzględnionych terapii CAR-T nad ST w redukcji ryzyka zgonu. [Komentarz wnioskodawcy: „Należy zaznaczyć, że w metaanalizie posługiwano się danymi dla krótszej mediany okresu obserwacji badania ZUMA-7 wynoszącej 24,9 mies. w ramach której wynik był na granicy istotności statystycznej (HR = 0,73 [0,53; 1,01]”)*. PFS: AXI-CEL i lisokaptagen maraleucel w porównaniu z ST przyczyniały się do znamiennego statystycznie wydłużenia PFS (HR = 0,49 [0,37; 0,65] i HR = 0,47 [0,41; 0,67]).	W metaanalizie dotyczącej pacjentów kwalifikujących się do ASCT wykazano, że leczenie CAR-T w 2. linii DLBCL wiąże się z jednorocznym, estymowanym wskaźnikiem PFS [95% CI] wynoszącym 0,40 [0,15; 0,65], w tym dla terapii AXI-CEL 0,52 [0,45; 0,60]. W przypadku schematów chemio i chemioimmunoterapeutycznych wskaźnik jednorocznych PFS wyniósł 0,34 [0,30; 0,37]
AMSTAR 2	Umiarkowana jakość	Krytycznie niska

*Analitycy agencji zweryfikowali ocenę wnioskodawcy dot. jakości badań wtórnych i uważają ją za wykonaną prawidłowo. Pełny opis oceny znajduje się w rozdziale 8.2 AKL wnioskodawcy

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa wnioskodawca przeszukał strony URPL, EMA, FDA oraz MHRA. Na stronie EMA odnaleziono komunikat z września 2023 r. dotyczący postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii raportowanej u osób stosujących AXI-CEL.

Najważniejsze informacje odnalezione w dokumentach zostały przedstawione w rozdz. 6. AKL wnioskodawcy.

Analicyści Agencji przeprowadzili w dniu 15.05.2024 r. przeszukiwanie stron WHO, FDA, EMA pod kątem baz danych raportowanych zdarzeń niepożądanych.

WHO

W bazach danych VigiBase odnaleziono następujące informacje: po zastosowaniu AXI-CEL zaraportowano 5 987 wystąpień zdarzeń niepożądanych. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych dla leku Yescarta (dane na dzień 15.05.2024) [vigiaccess.org].

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie VigiBase (%)
Choroby układu odpornościowego	3 464 (25%)
Choroby układu nerwowego	2 966 (21%)
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	1 752 (13%)
Choroby krwi i układu limfatycznego	777 (6%)
Infekcje i choroby pasożytnicze	756 (5%)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	694 (5%)
Choroby psychiczne	442 (3%)
Odchylenia w parametrach badań	440 (3%)
Choroby serca	384 (3%)
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	378 (3%)
Choroby naczyniowe	377 (3%)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	356 (3%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	237 (2%)
Choroby nerek i układu moczowego	194 (1%)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	170 (1%)
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	137 (1%)
Procedury chirurgiczne i medyczne	98 (1%)
Choroby skóry i tkanki podskórnej	90 (1%)
Choroby wątroby i dróg żółciowych	74 (1%)
Choroby oka	58 (0%)
Choroby endokrynologiczne	26 (0%)
Zaburzenia społeczne	21 (0%)
Kwestie związane z produktem	19 (0%)
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	15 (0%)
Choroby ucha i błędnika	12 (0%)
Choroby układu rozrodczego i piersi	6 (0%)

FDA

Na stronie FDA odnaleziono następujące informacje zidentyfikowane przez FAERS (FDA Adverse Event Reporting System): po zastosowaniu AXI-CEL zaraportowano 6 222 wystąpień zdarzeń niepożądanych. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22. FDA Adverse Event Reporting System – dane dla leku Yescarta (dane na dzień 15.05.2024) [fis.fda.gov].

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych przez FAERS (%)
Choroby układu odpornościowego	3 372 (54%)
Choroby układu nerwowego	3 072 (49%)
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	2 147 (35%)
Choroby krwi i układu limfatycznego	1 035 (17%)
Infekcje i choroby pasożytnicze	993 (16%)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	888 (14%)
Odchylenia w parametrach badań	590 (9%)
Choroby psychiczne	532 (9%)
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	512 (8%)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	469 (8%)
Choroby naczyniowe	468 (8%)
Choroby serca	462 (7%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	395 (6%)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	268 (4%)
Choroby nerek i układu moczowego	257 (4%)
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	189 (3%)
Choroby skóry i tkanki podskórnej	144 (2%)
Choroby wątroby i dróg żółciowych	134 (2%)
Procedury chirurgiczne i medyczne	133 (2%)
Choroby oka	83 (1%)
Choroby endokrynologiczne	32 (1%)
Zaburzenia społeczne	26 (0%)
Kwestie związane z produktem	22 (0%)
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	19 (0%)
Choroby układu rozrodczego i piersi	16 (0%)
Choroby ucha i błędnika	14 (0%)

EMA

W poniższej tabeli przedstawiono dane pochodzące z europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Po zastosowaniu AXI-CEL zaraportowano 4 336 wystąpień zdarzeń niepożądanych. Szczegółowe zestawienie działań niepożądanych, które odnotowano w czasie stosowania produktu Yescarta przedstawiono w podziale na kategorie zgodnie z klasyfikacją układów narządów wg MedDRA.

Tabela 23. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych dla leku Yescarta (dane na dzień 15.05.2024) [adrreports.eu].

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby układu odpornościowego	2 803 (65%)
Choroby układu nerwowego	2 182 (50%)
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	1 288 (30%)
Choroby krwi i układu limfatycznego	596 (14%)

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Infekcje i choroby pasożytnicze	467 (11%)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	341 (8%)
Choroby psychiczne	262 (6%)
Odchylenia w parametrach badań	242 (6%)
Choroby naczyniowe	240 (6%)
Choroby serca	237 (5%)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	237 (5%)
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	209 (5%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	156 (4%)
Choroby nerek i układu moczowego	124 (3%)
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	83 (2%)
Choroby wątroby i dróg żółciowych	67 (2%)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	64 (1%)
Choroby skóry i tkanki podskórnej	48 (1%)
Choroby oka	34 (0%)
Procedury chirurgiczne i medyczne	28 (0%)
Choroby endokrynologiczne	15 (0%)
Kwestie związane z produktem	13 (0%)
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	10 (0%)
Choroby ucha i błędnika	8 (0%)
Zaburzenia społeczne	7 (0%)
Choroby układu rozrodczego i piersi	5 (0%)
Zaburzenia ciąży, porodu i okresu okołoporodowego	0 (0%)

Profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL Yescarta (ostatnia aktualizacja: 26/02/2024.):

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Yescarta, do bardzo często występujących działań niepożądanych ($\geq 1/10$) występujących po leczeniu AXI-CEL należą:

- zakażenia i zarażenia pasożytnicze: zakażenia nieswoistymi patogenami; zakażenia wirusowe; zakażenia bakteryjne;
- zaburzenia krwi i układu chłonnego (w stopniu 3. lub wyższym): gorączka neutropeniczna; neutropenia; limfopenia; leukopenia; niedokrwistość; małopłytkowość;
- zaburzenia układu immunologicznego: zespół uwalniania cytokin; zmniejszenie stężenia immunoglobulin;
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania: hiponatremia (w stopniu 3. lub wyższym); hipofosfatemia (w stopniu 3. lub wyższym); hiperurykemia (w stopniu 3. lub wyższym); hiperglikemia (w stopniu 3. lub wyższym); zmniejszone łaknienie;
- zaburzenia psychiczne: majaczenia; bezsenność;
- zaburzenia układu nerwowego: encefalopatia; drżenie ból głowy; zawroty głowy;
- zaburzenia serca: tachykardia; arytmia;
- zaburzenia naczyniowe: niedociśnienie tętnicze; nadciśnienie tętnicze;
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: kaszel;

- zaburzenia żołądka i jelit: wymioty; biegunka; zaparcia; ból brzucha; nudności;
- zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: zwiększona aktywność transaminaz;
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: wysypka;
- zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej: zaburzenia ruchowe; ból mięśniowo-szkieletowy;
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: gorączka; obrzęk; zmęczenie; dreszcze.

Ponadto w ChPL Yescarta wymienione są specjalne ostrzeżenia środki ostrożności związane ze stosowaniem leku:

Zespół uwalniania cytokin

U prawie wszystkich pacjentów wystąpił CRS któregoś stopnia. W przypadku stosowania produktu Yescarta bardzo często stwierdzano ciężkie przypadki CRS, w tym reakcje zagrażające życiu i prowadzące do zgonu, a czas do ich wystąpienia wynosił od 1 do 12 dni w badaniu ZUMA-1 i ZUMA-7 oraz od 1 do 11 dni w badaniu ZUMA-5. O leczeniu CRS decyduje lekarz na podstawie występujących u pacjenta objawów klinicznych oraz zgodnie z algorytmem postępowania w CRS. W leczeniu CRS o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, związanego z podaniem produktu Yescarta, stosowano terapię opartą na inhibitorze receptora interleukiny 6 (IL-6), takim jak tocilizumab. Ośrodek, w którym odbywa się infuzja produktu Yescarta, musi przystępując do niej dysponować co najmniej 1 dostępną do podania dawką tocilizumabu dla każdego pacjenta.

Neurologiczne działania niepożądane (ICANS)

U pacjentów leczonych produktem Yescarta bardzo często obserwowano ciężkie neurologiczne działania niepożądane, znane również jako zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ang. immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS), które mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu. Pacjenci z zaburzeniami OUN w wywiadzie, takimi jak drgawki lub niedokrwienie naczyniowo-mózgowe, mogą być narażeni na większe ryzyko. Zgłaszano przypadki zakończonego zgonem i ciężkiego obrzęku mózgu u pacjentów leczonych produktem Yescarta. Pacjentów należy koniecznie monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych neurologicznych działań niepożądanych. Pacjenci muszą być monitorowani w kwalifikowanej placówce klinicznej co najmniej raz dziennie przez pierwsze 10 dni po infuzji pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych toksyczności neurologicznej/ICANS. Po tych pierwszych 10 dniach od infuzji o monitorowaniu pacjenta zdecyduje lekarz. Pacjenci muszą zostać poinformowani o konieczności pozostania w pobliżu kwalifikowanej placówki klinicznej przynajmniej przez 4 tygodnie po infuzji i natychmiastowego zwrócenia się po pomoc medyczną, jeśli wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe toksyczności neurologicznej/ICANS. W zależności od stopnia nasilenia danego działania niepożądanego należy koniecznie monitorować parametry życiowe i wydolność narządów.

Zakażenia i gorączka neutropeniczna

Podczas stosowania produktu Yescarta bardzo często obserwowano ciężkie zakażenia. Pacjenci muszą być monitorowani pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia przed, w trakcie i po podaniu produktu Yescarta w infuzji oraz zastosować odpowiednie leczenie. Należy zastosować profilaktykę przeciwbakteryjną zgodnie z obowiązującymi standardowymi wytycznymi.

Po infuzji produktu Yescarta u pacjentów stwierdzano gorączkę neutropeniczną i może ona występować jednocześnie z CRS. W razie wystąpienia gorączki neutropenicznej konieczne jest dokonanie oceny pod kątem zakażenia i zastosowanie antybiotyków o szerokim spektrum działania, płynów oraz leczenia objawowego zgodnie ze wskazaniami medycznymi.

Reaktywacja wirusa

U pacjentów leczonych lekami skierowanymi przeciwko limfocytom B może dojść do reaktywacji HBV, w niektórych przypadkach prowadzącej do piorunującego zapalenia wątroby, niewydolności wątroby i zgonu. Przed pobraniem komórek do wytworzenia produktu Yescarta trzeba przeprowadzić badanie przesiewowe w kierunku HBV, HCV i HIV.

Wśród leczonych produktem Yescarta pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali inne leki o działaniu immunosupresyjnym, notowano przypadki reaktywacji zakażenia wirusem JC, prowadzącej do wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML, ang. progressive multifocal leukoencephalopathy). Występowały przypadki zakończone zgonem. Należy uwzględnić możliwość wystąpienia PML u pacjentów z osłabieniem odporności i występującymi ponownie albo nasilającymi się objawami neurologicznymi oraz przeprowadzić odpowiednie badania diagnostyczne.

Przedłużająca się cytopenia

Po chemioterapii limfodeplecyjnej i infuzji produktu Yescarta u pacjentów przez kilka tygodni może występować cytopenia. Odnotowano bardzo częste występowanie przedłużającej się cytopenii stopnia 3. lub wyższego, w tym małopłytkowość, neutropenię i niedokrwistość, po infuzji produktu Yescarta. Należy monitorować wyniki badań morfologii krwi po leczeniu produktem Yescarta.

Hipogammaglobulinemia

U pacjentów leczonych produktem Yescarta może wystąpić aplazja limfocytów B, prowadząca do hipogammaglobulinemii. Hipogammaglobulinemię obserwowano bardzo często u pacjentów leczonych produktem Yescarta. Należy monitorować stężenie immunoglobulin po leczeniu produktem Yescarta oraz stosować leczenie obejmujące profilaktykę zakażeń, profilaktykę antybiotykową oraz immunoglobulinową terapię zastępczą.

Reakcje nadwrażliwości

Po infuzji produktu Yescarta mogą wystąpić reakcje alergiczne. Ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym reakcja anafilaktyczna, mogą być spowodowane obecnością DMSO lub resztkowej gentamycyny w produkcie Yescarta.

Wtórne nowotwory złośliwe

U pacjentów leczonych produktem Yescarta mogą rozwinąć się wtórne nowotwory złośliwe. Pacjenci muszą być monitorowani przez całe życie pod kątem wtórnych nowotworów złośliwych. W razie pojawienia się wtórnego nowotworu złośliwego wywodzącego się z limfocytów T należy koniecznie skontaktować się z firmą w celu uzyskania instrukcji dotyczących pobrania od pacjenta próbek do badań.

Zespół rozpadu guza (ang. tumour lysis syndrome, TLS)

Rzadko obserwowano występowanie TLS, który może mieć ciężką postać. W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia TLS, pacjenci ze zwiększonym stężeniem kwasu moczowego lub dużą łączną masą guza, powinni otrzymywać allopurynol lub inne leczenie profilaktyczne, przed infuzją produktu Yescarta. Pacjentów należy koniecznie monitorować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów TLS, a objawy należy leczyć zgodnie ze standardowymi wytycznymi.

Choroba bez ekspresji CD19

Doświadczenie związane ze stosowaniem produktu Yescarta u pacjentów, którzy wcześniej otrzymali leczenie celowane przeciwko CD19, jest ograniczone. Nie zaleca się stosowania produktu Yescarta, jeśli u pacjenta nastąpił nawrót choroby bez ekspresji CD19 po uprzedniej terapii anti-CD19.

Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów bez ekspresji CD19 leczonych produktem Yescarta; możliwe, że pacjenci bez ekspresji CD19 mogą odnieść mniejsze korzyści w porównaniu z pacjentami z ekspresją CD19. Pacjenci, u których badanie metodą immunohistochemiczną nie wykazało ekspresji CD19, mogą nadal wykazywać ekspresję CD19 i wykazywali korzyści z leczenia produktem Yescarta. Należy rozważyć potencjalne zagrożenia i korzyści związane z leczeniem pacjentów bez ekspresji CD19 produktem Yescarta.

4.3. Komentarz Agencji

W AKL wnioskodawcy na podstawie wyników badania ZUMA-7 wykazano, że oceniana technologia jest bardziej skuteczna niż komparator, stanowiący terapię standardową. Wyższość AXI-CEL nad ST wykazano dla punktów końcowych: OS, EFS, PFS, ORR, CR, PR oraz PD. Wykazano istotnie statystycznie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia SD na korzyść grupy kontrolnej.

Do AKL wnioskodawcy włączono 2 przeglądy systematyczne – Gong 2023 i Kim 2023. W publikacji Gong 2023 nie wykazano przewagi terapii CAR-T nad ST w zakresie OS. Wykazano przewagę AXI-CEL nad ST w zakresie PFS. W publikacji Kim 2023 wykazano, że stosowanie terapii CAR-T (w tym AXI-CEL) w 2. linii DLBCL wiąże się z wyższym jednorocznym, estymowanym wskaźnikiem PFS w porównaniu z ST. W ocenie analityków Agencji przedstawione przez wnioskodawcę wnioski z przeglądów systematycznych są poprawne.

Największymi ograniczeniami AKL wnioskodawcy były: mała liczba badań (jedno randomizowane badanie kliniczne), w tym brak badań obserwacyjnych oraz RWD, brak zaślepienia pacjentów i personelu w badaniu ZUMA-7, badanie nie były prowadzone w polskich ośrodkach badawczych.

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 ekonomicznej (AE) wnioskodawcy była „ocena opłacalności produktu leczniczego Yescarta (aktykaptagen cyloleucel, AXI-CEL) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w terapii w terapii dorosłych pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL; ang. diffuse large B-cell lymphoma) oraz pacjentów z chłoniakiem z komórek B o dużym stopniu złośliwości (HGBL, ang. high-grade B-cell lymphoma):

- u których wystąpiła oporność lub nawrót choroby w ciągu 12 miesięcy od zakończenia chemoimmunoterapii pierwszego rzutu,
- oraz którzy kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ASCT; ang. autologous stem cell transplantation),
- i spełniają kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego”.

Technika analityczna

Analiza kosztów użyteczności (ang. cost-utility analysis, CUA).

Porównywane interwencje

W ramach analizy przeprowadzono porównanie stosowania AXI-CEL, z leczeniem standardowym (ST). Terapię standardową stanowią schematy immunochemioterapii: R-DHAP, R-ESHAP, R-ICE, R-GDP, a następnie ASCT.

[redacted], jeden z ekspertów wskazał również stosowanie IVE (ifosfamid + etopozyd + epirubicyna + cyklofosfamid z mesną) w aktualnej praktyce klinicznej [redacted]. Wnioskodawca poproszony o uwzględnienie dodatkowego komparatora analizach w ramach pisma ws. niespełnienia wymagań minimalnych. Wnioskodawca w odpowiedzi wskazał, iż: „ [redacted]

[redacted]”. Ocena doboru komparatora przedstawiona została w rozdziale 3.6 niniejszej AWA.

Perspektywa

Wnioskodawca przeprowadził AE z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ).

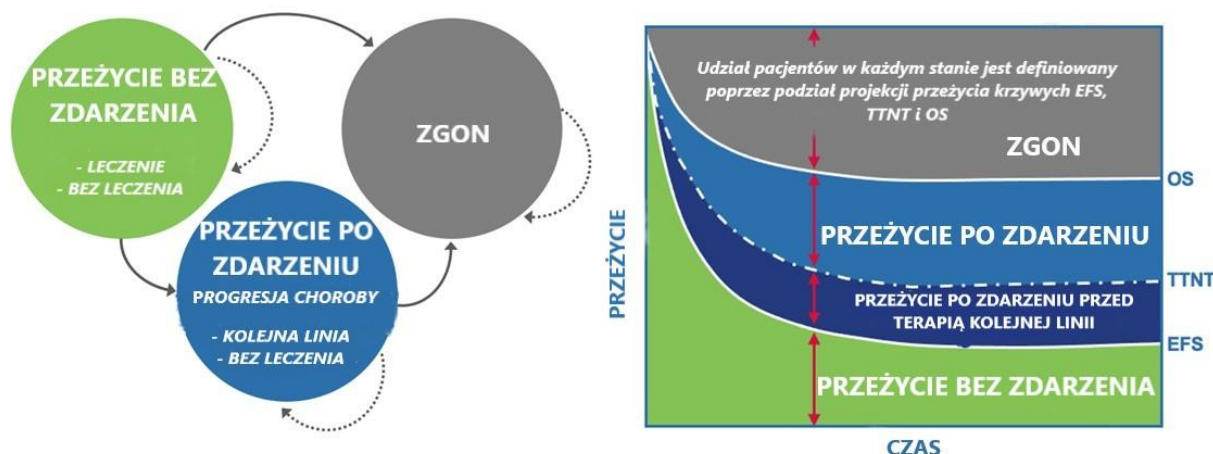
Wnioskodawca brak wykonanej analizy z perspektywy wspólnej tłumaczy znikomym kosztem naliczanym ze strony pacjenta, tj. wyniki analiz z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej są tożsame.

Horyzont czasowy

W AE przedstawiono wyniki dla dożywotniego (50-letniego) horyzontu czasowego. W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przedstawił wpływ na wyniki analizy ekonomicznej 10-letniego horyzontu czasowego. Cykl w modelu wynosił 28 dni i zastosowano korektę połowy cyklu.

Model analizy

Model wykorzystany w AE wnioskodawcy jest modelem globalnym zaadaptowanym do warunków polskich. Model został stworzony w formie partitioned survival model i przewiduje trzy stany zdrowotne: przeżycie bez zdarzenia (czas od randomizacji do progresji choroby, rozpoczęcie nowej terapii chłoniaki lub zgonu), przeżycie po zdarzeniu i zgon. Przejścia między stanami definiowane są pomocą krzywych EFS (ang. event-free survival), TTNT (ang. time to new treatment) oraz OS (ang. overall survival). Pacjentom, którzy doświadczają zdarzenia niebędącego zgonem, wyróżniono dodatkowy stan w którym pacjent oczekuje na rozpoczęcie nowej terapii (TTNT). Schemat stosowanego modelu przedstawiony został na rysunku poniżej.



Rysunek 1. Charakterystyka modelu ekonomicznego w analizie podstawowej

Prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia u pacjentów wyliczone zostały na podstawie uzyskanych w badaniu ZUMA-7 wyników EFS, OS oraz TTNT. Pacjenci wchodzi do modelu w wieku [REDAKTOWANE].

W modelu uwzględniono model Mixture Cure, który zakłada, że po 5 latach po wykonaniu ASCT, przy braku oznak nawrotu choroby, przeżycie pacjentów jest porównywalne do przeżycia w populacji ogólnej. Obserwowane przeżycie całkowite w populacji badanej stanowi połączenie przeżycia pacjentów „wyleczonych” i „nie wyleczonych”. Populacja „wyleczona” będzie obserwowana na końcu krzywej przeżycia (kiedy pozostaną tylko wyleczeni pacjenci) jako plateau na krzywej Kaplana-Meiera. Szacunkowe przeżycie dla całej populacji leczonej jest średnią ważoną przeżycia wśród pacjentów „wyleczonych” i „nie wyleczonych”

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Uwzględnione w modelu AE wnioskodawcy dane kliniczne dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa porównywanych interwencji pochodziły z badania ZUMA-7 (Westin 2023) z medianą czasu obserwacji równą 47,2 miesiące. W model wykorzystywano parametry kliniczne dla punktów końcowych:

- przeżycia wolnego od zdarzenia (EFS, ang. *event-free survival*),
- przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*),
- czasu do rozpoczęcia kolejnej linii leczenia (TTNT, ang. *time to next treatment*).

W modelu naliczono możliwość progresji choroby, wystąpienia zdarzeń niepożądanych, zgon pacjenta uniemożliwiający podanie leku, pomimo kwalifikacji do leczenia AXI-CEL.

W modelu osobno (zgodnie z założeniem modelu mixture cure) modelowano pacjentów „wyleczonych” i „nie wyleczonych”. Dla frakcji pacjentów „wyleczonych” zastosowano regresję logistyczną z estymacją maksymalnego prawdopodobieństwa. Wybór metody modelowania frakcji „nie wyleczonych” pacjentów oparto o dopasowanie do krzywych poszczególnych rozkładów, kryteria i ocenę wizualną.

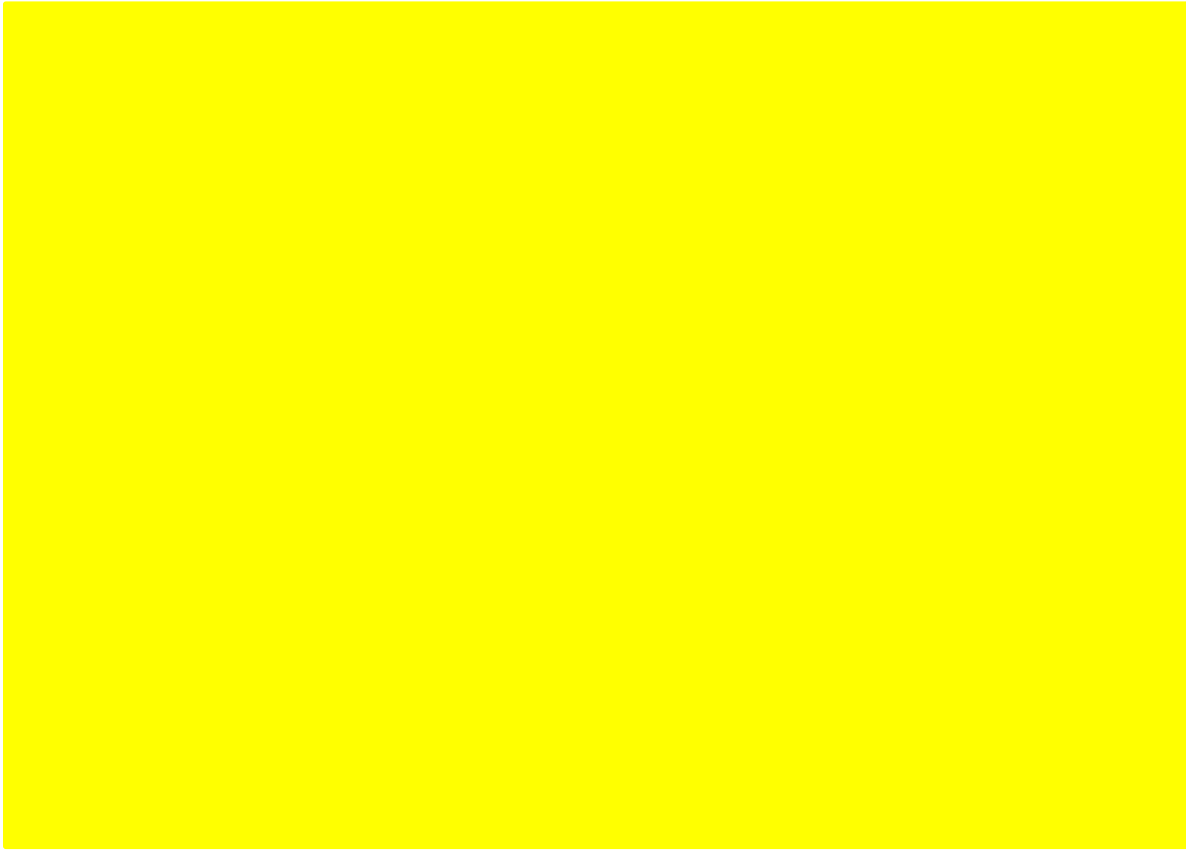
Przeżycie całkowite OS

Dla ramienia AXI-CEL przyjęto rozkład gamma, w ramach analizy wrażliwości uwzględniono rozkład log-logistyczny. Dla ramienia terapii standardowej przyjęto rozkład uogólniony gamma, w ramach analizy wrażliwości sprawdzano wpływ przyjęcia rozkładu log-normalnego. W modelu, zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego, pacjent nie ma możliwości ponownego zastosowania AXI-CEL. W badaniu ZUMA-7 [REDAKTOWANE] leczonych AXI-CEL zastosowano ponownie procedurę podania leku, u [REDAKTOWANE] z nich uzyskano odpowiedź na leczenie. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] W ramach analizy wrażliwości przyjęto scenariusz, w którym [REDAKTOWANE] pacjentów, którzy uzyskali efekt ponownego leczenia AXI-CEL przechodzą natychmiast do stanu „zgon”.

Przeżycie wolne od zdarzeń EFS

Dla ramienia AXI-CEL przyjęto rozkład log-logistyczny, w ramach analizy wrażliwości uwzględniono rozkład Gomperta. Dla ramienia terapii standardowej przyjęto rozkład log-logistyczny, w ramach analizy wrażliwości sprawdzano wpływ przyjęcia rozkładu Gomperta. Poniżej przedstawiono krzywe OS i EFS dla ramion AXI-CEL i ST.



Czas do rozpoczęcia następczej linii leczenia TTNT

Dla ramienia AXI-CEL przyjęto rozkład log-logistyczny, w ramach analizy wrażliwości uwzględniono rozkład log-normalny. Dla ramienia terapii standardowej przyjęto rozkład log-logistyczny, w ramach analizy wrażliwości sprawdzano wpływ przyjęcia rozkładu log-normalny

Śmiertelność ogólna

W modelu oszacowania przeżycia całkowitego zostały skorygowane o śmiertelność populacji z Wielkiej Brytanii i Stanów Zjednoczonych, wykorzystując średnią z lat 2017-2019, dopasowaną do populacji z badania ZUMA-7 względem wieku i płci chorych. W ramach analizy podstawowej nie uwzględniono polskich danych dotyczących śmiertelności ogólnej.

Bezpieczeństwo

W analizie ekonomicznej uwzględniono zdarzenia niepożądane co najmniej 3. stopnia oraz ich częstość występowania, związanych ze stosowaniem AXI-CEL lub ST, które wystąpiły w badaniu ZUMA-7. Pominięto naliczanie kosztów działań niepożądanych w ramieniu ST. Założono, iż większość zdarzeń niepożądanych występuje w niedługim czasie po infuzji AXI-CEL, zatem przyjęto w analizie, że koszty działań niepożądanych zostaną uwzględnione w ramach hospitalizacji związanej z podaniem leku. Osobno naliczono koszt leczenia zespołu uwalniania cytokin. W modelu nie uwzględniono kosztów innych działań niepożądanych oraz nie uwzględniono spadków użyteczności związanych z wystąpieniem zdarzenia niepożądanego. Komentarz analityka Agencji: W ramach AE wnioskodawcy przedstawiono odmienne (niższe) odsetki dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych co najmniej 3. stopnia od tych przedstawionych w suplemencie do publikacji Westin 2023.

Uwzględnione koszty

W ramach AE wnioskodawcy uwzględniono następujące koszty:

- koszt interwencji – AXI-CEL,
- koszty terapii standardowej - ST,
- koszty kolejnych linii leczenia,
- koszty monitorowania terapii,
- koszt opieki paliatywnej.

Cena leku Yescarta wykorzystana w modelu jest zgodna z wnioskowaną. Koszty interwencji obejmują koszty wszelkich działań wykonanych od momentu przekazania limfocytów T pobranych od pacjenta w wyniku leukaferezy do momentu dostarczenia limfocytów CAR-T anty-CD19 do podania pacjentowi (w tym zamrożenie pobranych limfocytów T, ich genetyczną modyfikację i namnażanie żywotnych limfocytów CAR-T anty CD19, a także transport limfocytów T i limfocytów CAR-T anty CD19). Wszelkie koszty dotyczące kwalifikacji do PL, leukaferezy i infuzji leku przedstawiono w rozdziale 3.6.1 AE wnioskodawcy, zostały one obliczone na podstawie danych przedstawionych w odpowiednich Zarządzeniach DGL i danych JGP. Odsetki pacjentów w ramieniu AXI-CEL, u których naliczane są wyżej wymienione koszty zostały zaciągnięte z badania rejestracyjnego ZUMA-7 i przedstawione zostały w rozdziale 3.5.1 AE wnioskodawcy.

W ramach terapii standardowej uwzględniono 4 różne schematy chemioimmunoterapii:

- R-DHAP (rytuksymab z deksametazonem, cytarabiną, cisplatyną),
- R-ESHAP (rytuksymab z etopozydem, cytarabiną, cisplatyną i metyloprednizolonem),
- R-ICE (rytuksymab z ifosfamidem, karboplatiną i etopozydem),
- R-GDP (rytuksymab z gemcytabiną, deksametazonem i cisplatyną).

Udziały poszczególnych schematów leczenia przyjęto na podstawie udziałów wymienionych wyżej schematów w badaniu ZUMA-7 i zostały przedstawione w rozdziale 3.5.2 AE wnioskodawcy. Analogicznie odsetek pacjentów, który otrzyma ASCT oraz udział terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia również przyjęto na podstawie danych z badania ZUMA-7.

. Koszty poszczególnych substancji stosowanych w powyższych schematach przyjęto na podstawie katalogu chemioterapii, koszt deksametazonu oraz metyloprednizolonu na podstawie danych przetargowych. Koszty wszystkich substancji przedstawiono w rozdziale 3.6.2 AE wnioskodawcy. Koszty podania leków przyjęto na podstawie Zarządzeń DGL, natomiast ASCT z JGP - grupy S21.

Koszt stosowania kolejnych linii leczenia przyjęto na podstawie cen widniejących na Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. Uwzględniono również dane przetargowe uzyskane ze strony internetowej IkarPro. Koszty kolejnych linii leczenia naliczane są maksymalnie do 5 lat od wejścia pacjenta do modelu.

Koszty monitorowania terapii rozróżniono na koszty monitorowania naliczane przed wystąpieniem jakiegokolwiek zdarzenia oraz po wystąpieniu jakiegokolwiek zdarzenia. Naliczane koszty związane z monitorowaniem terapii AXI-CEL są zgodne z zapisem proponowanego PL i przyjęto je na podstawie odpowiednich Zarządzeń DGL, dla terapii ST przyjęto koszt świadczenia „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii”. Koszty monitorowania terapii po wystąpieniu zdarzenia naliczane są zgodnie z krzywą TTNT. Koszty monitorowania kolejnych linii leczenia AXI-CEL, TISA-CEL, allo-SCT i ASCT przyjęto tak jak AXI-CEL w 2. linii leczenia; pozostałych schematów leczenia zgodnie z odpowiednimi Zarządzeniami DGL.

Koszt opieki terminalnej w modelu naliczany jest jednorazowo w momencie, którym następuje zgon. Koszt uzyskano na podstawie Zarządzeń DSOZ.

Użyteczności stanów zdrowia

W ramach AE wnioskodawcy, w analizie podstawowej, dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia i jakości życia przed wystąpieniem zdarzenia uzyskano z badania rejestracyjnego ZUMA-7, dane zbierano za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i EQ-5D-5L. Użyteczności stanów zdrowia po wystąpieniu zdarzenia zaciągnięto z badania ZUMA-1. Alternatywne dane dotyczące użyteczności testowano w ramach analizy wrażliwości. Zmianę jakości życia związanej z wiekiem oparto o dane przedstawione w publikacji Golicki 2021.

Przeprowadzono wyszukiwanie w celu odnalezienia użyteczności stanów zdrowotnych obejmujących wnioskowaną populację. Wnioskodawca odnalazł 12 badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu. Tabela z wykorzystanymi użytecznościami dla poszczególnych stanów, wraz ze wskazaniem źródła znajduje się w aneksie A.1.2 AE wnioskodawcy.

Dyskontowanie

Uwzględniono stopy dyskontowe równe 5% rocznie dla kosztów i 3,5% rocznie dla wyników zdrowotnych.

Tabela 24. Zestawienie parametrów włączonych do analizy podstawowej

Parametr	Wartość	Źródło
Dyskontowanie	Koszty - 5% Efekty – 3,5%	Wytyczne AOTMiT
Horyzont analizy	50 lat	Założenie (dożywni)
Długość cyklu w modelu	28 dni	Założenie
Charakterystyka populacji (CPS \geq 1)		
Średni wiek	██████████	ZUMA-7
Średnia masa ciała (kg)	██████████	
Średnia powierzchnia ciała	██████████	
Parametry kliniczne		
Przeżycie wolne od jakichkolwiek zdarzeń	Rozkład log-logistyczny (AXI-CEL) rozkład log-logistyczny (ST)	ZUMA-7
Czas do następnej terapii	Rozkład log-logistyczny (AXI-CEL) rozkład log-logistyczny (ST)	
Przeżycie całkowite	Rozkład gamma (AXI-CEL) rozkład uogólniony gamma (ST)	
Zdarzenia niepożądane	3.3 AE wnioskodawcy	ZUMA-7
Kolejna linia leczenia	3.5.3 AE wnioskodawcy	ZUMA-7
Parametry kosztowe		
Yescarta CHB ██████████	██████████	założenie wnioskodawcy
Koszty podania i udział stosowania chemioterapii i ASCT	3.5.2 i 3.6.2 AE wnioskodawcy	Zarządzenia DGL, JGP, ZUMA-7, Katalog Chemioterapii
Kwalifikacja do PL	3.6.1.2 AE wnioskodawcy	Zarządzenia DGL
Koszt roczny diagnostyki i monitorowania	3.6.2, 3.6.4 AE wnioskodawcy	Zarządzenia DGL
Koszty kolejnej linii	3.6.3 AE wnioskodawcy	Obwieszczenie MZ i IkarPro
Koszty opieki terminalnej	3.6.5 AE wnioskodawcy	Zarządzenie DSOZ
Użyteczności		
Przeżycie wolne od zdarzenia – w trakcie leczenia AXI-CEL	██████████	Dane EQ-5D-5L z badania ZUMA-7 zebrane od pacjentów, którzy byli przed zdarzeniem i w trakcie leczenia, polskie normy użyteczności
Przeżycie wolne od zdarzenia – w trakcie leczenia ST	██████████	
Przeżycie wolne od zdarzenia – po zakończeniu leczenia (do 5 lat)	██████████	Dane EQ-5D-5L z badania ZUMA-7 zebrane od pacjentów, którzy byli przed zdarzeniem i po zakończeniu leczenia, polskie normy użyteczności
Przeżycie wolne od zdarzenia (powyżej 5 lat)	Użyteczności dla populacji ogólnej	Golicki 2021

Po wystąpieniu zdarzenia		Dane EQ-5D-5L z badania ZUMA-1 zebrane od pacjentów, którzy są przed progresją, polskie normy użyteczności
--------------------------	--	--

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Poniżej przedstawiono wyniki dla perspektywy płatnika publicznego, wyniki perspektywy wspólnej są tożsame.

Tabela 25. Koszty uwzględnione w analizie ekonomicznej AXI-CEL vs. ST

	AXI-CEL	ST	Różnica
Koszt terapii			
Koszty kolejnych linii leczenia			
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych			
Koszty monitorowania pacjenta			
Koszty opieki terminalnej			

Tabela 26. Koszty uwzględnione w analizie ekonomicznej AXI-CEL vs. ST

	AXI-CEL	ST	Różnica
Koszt nabycia leku			
Koszty kolejnych linii leczenia			
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych			
Koszty monitorowania pacjenta			
Koszty opieki terminalnej			

Tabela 27. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa płatnika publicznego

Parametr				
	AXI-CEL	ST	AXI-CEL	ST
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]				

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w perspektywie płatnika publicznego, stosowanie AXI-CEL w miejsce ST jest . Oszacowany ICUR dla porównania AXI-CEL vs ST wyniósł oraz . Wartość znajduje się j progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji. Wynik analizy znajduje się progu opłacalności.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę z perspektywy płatnika publicznego, wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy wynosi

Zdaniem analityków Agencji dla porównań przeprowadzonych w ramach CUA **nie zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji** (odnaleziono randomizowane badanie ZUMA-7 w którym wykazano IS wyższą skuteczność kliniczną stosowania AXI-CEL względem ST).

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach AE wnioskodawca wykonał dwa rodzaje analizy wrażliwości – scenariuszowa analiza wrażliwości i probabilistyczna analiza wrażliwości.

Wyniki testowanych parametrów w ramach analizy scenariuszowej i analizy wielokierunkowej przedstawiono w rozdziale 5.2 i 6.2 AE wnioskodawcy.

Scenariuszowa analiza wrażliwości

Poniżej przedstawiono wyniki z analizy ekonomicznej wnioskodawcy, najbardziej zmieniające wynik względem wyniku analizy podstawowej. Założenia dotyczące zmian tych parametrów oraz wyniki analiz przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 28. Opis zmian w scenariuszach zawartych w analizie wrażliwości

Zmieniany parametr	Wartość w sc. podstawowym	Wartość w sc. analizy wrażliwości	Uzasadnienie
Stopa dyskontowa (D)	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i minimalnymi wymaganiami dot. analizy ekonomicznej (rozdz. 2.10 AE wnioskodawcy)
Horyzont analizy (H)	Horyzont czasowy (50 lat)	10 lat	Zbadanie wpływu długości horyzontu czasowego na wyniki analizy (Rozdz. 2.6 AE wnioskodawcy)
Rozkład krzywej przeżycia całkowitego w ramieniu ST (ST_OS)	Uogólniony gamma	Log-normalny	Alternatywny rozkład krzywej (Rozdz. 3.2.2.2 AE wnioskodawcy)
Użyteczności stanów zdrowia (U2)	Użyteczności stanów zdrowia (Na podstawie danych z badania ZUMA-7 i ZUMA-1 – normy polskie)	Na podstawie danych literaturowych	Alternatywne źródło danych (Rozdz. 3.4.1 AE wnioskodawcy)

Tabela 29. Wyniki scenariuszy analizy wrażliwości

Scenariusz	Koszt całkowity [zł]			QALY			ICUR [zł/QALY]	Zmiana (%)
	AXI-CEL	ST	Różnica	AXI-CEL	ST	Różnica		
Sc. podstawowy								
Stopa dyskontowa (D)								
Horyzont analizy (H)								
Rozkład krzywej przeżycia całkowitego w ramieniu ST (ST_OS)								

¹ 190 380 zł/QALY

Użyteczności stanów zdrowia (U2)								
----------------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--

Największy wpływ na wyniki analizy podstawowej miało przyjęcie

Wnioskodawca w analizie ekonomicznej zaznaczył, iż

Po powtórzeniu obliczeń, zgodnie z przedstawioną przez wnioskodawcę instrukcją, wynik przedstawiony przez wnioskodawcę nie został uzyskany, dlatego nie został przedstawiony powyżej wśród scenariuszy najbardziej wpływających na wyniki analizy podstawowej. Analogicznie, przyjęcie w modelu danych zgodnie z opisem w AE wnioskodawcy scenariuszy: RetrE, K_P_AXI, NC również nie pozwala na uzyskanie wyników przedstawionych w AE wnioskodawcy.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki analizy probabilistycznej wygenerowano przeprowadzając 1000 niezależnych iteracji.



Rysunek 3. Wykres rozrzutu wyników ICUR w PSA

W ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości wykazano, iż prawdopodobieństwo opłacalności kosztowej wyznaczonej przez obowiązujący próg opłacalności (190 380 zł/QALY)

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 30. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Szczegółowy opis w rozdziale 3.6 AWA
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywności.
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	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd został przeprowadzony prawidłowo
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	przeprowadzono scenariuszową analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości;

Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę

- „Do oceny opłacalności interwencji zastosowano model globalny dostarczony przez Zamawiającego. Każdy model stanowi uproszczenie rzeczywistości, a jego rzetelność zależy w głównej mierze od danych, na podstawie których został zbudowany.
- Efektywność interwencji uwzględnionych w analizie określono na podstawie wyników badań włączonych do analizy klinicznej. Ograniczenia przeprowadzonej analizy klinicznej wpływają na ograniczenia niniejszej analizy.
- Charakterystykę pacjentów zaczerpnięto z badania ZUMA-7. Charakterystyka polskich pacjentów z populacji docelowej w omawianym zakresie może się różnić od wartości przyjętych w analizie. Nie odnaleziono polskich danych właściwych do wykorzystania w obliczeniach analizy.
- Parametry modelowane przez krzywe przeżycia dla AXI-CEL oraz ST (OS, EFS i TTN) dostępne były jedynie w ograniczonym horyzoncie czasowym badań ZUMA-7. Z tego względu konieczna była ekstrapolacja danych na dłuższy horyzont. Im dłuższy okres ekstrapolacji wyników poza okres obserwacji badań, tym bardziej wzrasta niepewność uzyskiwanych wyników.
- Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego leczenie z zastosowaniem AXI-CEL będzie można zastosować u każdego pacjenta wyłącznie raz. W związku z tym w analizie ekonomicznej nie uwzględniono możliwości ponownego podania produktu Yescarta. Jednocześnie dane dotyczące efektywności AXI-CEL zaczerpnięte z badania ZUMA-7 uwzględniają wpływ zastosowania ponownego podania AXI-CEL u niewielkiej grupy pacjentów. Wpływ potencjalnego zawyżenia efektywności AXI-CEL w zakresie OS spowodowanego tym ograniczeniem na wyniki analizy testowano w ramach analizy wrażliwości.
- Udziały leków stosowanych w kolejnych liniach leczenia (zgodnie z krzywą TTNT) ustalono w oparciu o dane uzyskane z badania ZUMA-7. W ramach analizy wrażliwości przetestowano uwzględnienie

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy wykonano analizę kosztów-użyteczności, powołując się na istotnie statystycznie różnice w wynikach analizy klinicznej. Zdaniem analityków Agencji wykonano prawidłowy typ analizy.

W AE wnioskodawcy, jako komparator dla terapii AXI-CEL uwzględniono ST, stanowiące schematy chemioterapii: R-DHAP, R-ESHAP, R-ICE oraz R-GDP, a następnie przeszczepienie ASCT. W obecnej sytuacji refundacyjnej nie istnieje żaden aktywny komparator, który mógł zostać zastosowany w miejsce AXI-CEL. Przyjęte podejście jest zgodne z założeniami z pozostałych analiz wnioskodawcy.

Uwzględniono właściwy horyzont czasowy analizy oraz prawidłowy rodzaj i zakres danych wejściowych do modelu. W przypadku braku dostępu do danych empirycznych, szczegółowo omówiono sposób ich pozyskania/oszacowania i implementacji w modelu. W AE wnioskodawcy przedstawiono właściwe uzasadnienia dla uwzględnienia poszczególnych założeń.

Model zastosowany w AE wnioskodawcy został skonstruowany prawidłowo.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Istotnym ograniczeniem AE był brak ogólnopolskich źródeł danych pozwalających określających udział stosowanych schematów chemioimmunoterapii w ramach leczenia II linii DBCLC. Wnioskodawca w analizie ekonomicznej wykorzystał dane dotyczące udziałów poszczególnych schematów z badania rejestracyjnego ZUMA-7.

[redacted], jeden z ekspertów wskazał również stosowanie IVE (ifosfamid + etopozyd + epirubicyna + cyklofosfamid z mesną) w aktualnej praktyce klinicznej [redacted]. Wnioskodawca poproszony o uwzględnienie dodatkowego komparatora w analizach w ramach pisma ws. niespełnienia wymagań minimalnych. Wnioskodawca w odpowiedzi wskazał, iż: „Schemat ifosfamid + etopozyd + epirubicyna (IVE) [redacted]”.

Przyjęto dane wejściowe pacjentów zgodne z charakterystyką populacji włączanej do badania ZUMA-7. Wartości dotyczące powierzchni ciała oraz masy pacjentów w stosunku do populacji polskiej mogą być zawyżone.

Zgodnie z opisem przedstawionym w AE wnioskodawcy populację „wyleczonych” i „nie wyleczonych” pacjentów, według założenia mixture cure model, modelowano osobno, podczas wejścia pacjentów do modelu ekonomicznego. Takie założenie wydawałoby się prawidłowe, gdyby dokładny odsetek pacjentów, którzy przeżyli 5 lat po przyjęciu AXI-CEL, był znany. Dla przedstawionych wyników w AKL wnioskodawcy, dane dla mediany okresu obserwacji równej 47 miesięcy, dane dla 5-letniego przeżycia są niedostępne, w związku z tym nie jest możliwa pełna weryfikacja przyjętego założenia.

Przyjęcie w modelu danych zgodnie z opisem w AE wnioskodawcy scenariuszy: D_ST_Sub, RetrE, K_P_AXI, NC nie pozwala na uzyskanie wyników przedstawionych a AE wnioskodawcy.

W związku z faktem, że wszystkie efekty zdrowotne, zawarte w analizie ekonomicznej opierały się na odnalezionych oraz opisanych badaniach w AKL, wszelkie nieprawidłowości i ograniczenia AKL mają również wpływ na opisaną w niniejszym rozdziale AE.

Ekstrakcja danych do modelu wnioskodawcy została przeprowadzona prawidłowo. W modelu korzystano z Obwieszczenia MZ aktualnego na dzień zakończenia prac nad AWA, tj. Obwieszczenia z 18 marca 2024 r oraz Zarządzeń DGL Prezesa NFZ, aktualnych na dzień złożenia wniosku.

Dane kosztowe wejściowe do modelu są prawidłowe. Testowano większość niepewnych parametrów modelu, zgodnie z dostępnymi danymi klinicznymi, w obliczonym lub arbitralnie założonym zakresie z wykorzystaniem alternatywnych wartości dotyczących kosztów leczenia, sposobu modelowania, definicji progresji i użyteczności zdrowia.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną modelu poprzez podstawienie wartości skrajnych dla składowych kosztowych i cen oraz testowano powtarzalność wyników poprzez użycie równoważnych wartości parametrów wejściowych.

Walidację zewnętrzną modelu wykonano na podstawie porównania ekstrapolowanych danych przeżycia z badania ZUMA-7 względem krzywej uzyskanej w badaniu ZUMA-1. Dokładny opis walidacji zewnętrznej przedstawiono w rozdziale 7.3 AE wnioskodawcy.

W ramach analizy konwergencji, odnaleziono 14 analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową zastosowania AXI-CEL w leczeniu DLBCL. W rozdziale 7.2 AE wnioskodawcy przedstawiono tabelarycznie porównanie analizy ekonomicznej wnioskodawcy z pozostałymi odnalezionymi.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

W analizie AE wnioskodawca w ramach kosztów zdarzeń niepożądanych w ramieniu interwencji naliczył jedynie CRS po wstępnej hospitalizacji 10-dniowej wynikającej z wlewu AXI-CEL. Wnioskodawca uwzględnił w kosztach częstość wystąpienia CRS powyżej 3. stopnia – 6,5%. Wnioskodawca wszelkie koszty związane z neurologicznymi zdarzeniami niepożądanymi uwzględnił w ramach pierwszej 10-dniowej hospitalizacji. Zgodnie z treścią ChPL Yescarta: „Pacjenci muszą być monitorowani codziennie przez pierwsze 10 dni po infuzji w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów potencjalnego CRS, zdarzeń neurologicznych i innych toksyczności. Lekarze powinni rozważyć hospitalizację pacjenta przez pierwsze 10 dni po infuzji lub w momencie wystąpienia pierwszych objawów przedmiotowych/podmiotowych CRS i/lub zdarzeń neurologicznych. Po pierwszych 10 dniach po infuzji o monitorowaniu pacjenta zdecyduje lekarz. (...) Pacjentów należy koniecznie monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych neurologicznych działań niepożądanych. Pacjenci muszą być monitorowani w kwalifikowanej placówce klinicznej co najmniej raz dziennie przez pierwsze 10 dni po infuzji pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych toksyczności neurologicznej/ICANS. Po tych pierwszych 10 dniach od infuzji o monitorowaniu pacjenta zdecyduje lekarz. Pacjenci muszą zostać poinformowani o konieczności pozostania w pobliżu kwalifikowanej placówki klinicznej przynajmniej przez 4 tygodnie po infuzji i natychmiastowego zwrócenia się po pomoc medyczną, jeśli wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe toksyczności neurologicznej/ICANS.

Zgodnie z powyższym zapisem ChPL Yescarta, w ramach obliczeń własnych Agencji, przyjęto ryzyko wystąpienia CRS jakiegokolwiek stopnia (i związanych z nim kosztów) na poziomie 92%. Dodatkowo przyjęto, że wystąpienie neurologicznego działania niepożądanego wiązać się będzie z 3-dniową hospitalizacją w ramach programu lekowego oraz zostanie podany pacjentowi deksametazon (2 stopień zdarzenia niepożądanego) lub metyloprednizolon (≥ 3 stopień zdarzenia niepożądanego). Koszty hospitalizacji przyjęto na podstawie Zarządzenia nr 49/2024/DGL, wartość punktu rozliczeniowego, koszt miligrama deksametazonu i metyloprednizolonu przyjęto zgodnie z danymi przedstawionymi w analizie ekonomicznej wnioskodawcy. Częstość neurologicznych zdarzeń niepożądanych przyjęto na poziomie 40% dla zdarzeń niepożądanych 2. stopnia oraz 21% dla zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia. Koszty naliczono w ramach pierwszego cyklu modelu – nie uwzględniano czasu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Zgodnie z założeniami przedstawionymi powyżej, ICUR

5.4. Komentarz Agencji

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy zastosowano analizę użyteczności kosztów (CUA). Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie AXI-CEL w miejsce ST jest , z perspektywy NFZ (tożsamą z wspólną)

Oszacowany ICUR dla porównania AXI-CEL vs. ST wyniósł

znajduje się j progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji. Wynik znajduje się progu opłacalności.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę z perspektywy płatnika publicznego, wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu², o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy wynosi

Wykonana scenariuszowa analiza wrażliwości wykazała, że największy wpływ na wyniki analizy podstawowej miało przyjęcie

Istotnym ograniczeniem AE był brak ogólnopolskich źródeł danych dotyczącej charakterystyki populacji polskiej oraz danych pozwalających określających rozkład stosowanej chemioterapii w ramach leczenia II linii DLBCL. Wnioskodawca w analizie ekonomicznej wykorzystał dane dotyczące rozkładu badania klinicznego ZUMA-7, alternatywne wartości testowane w ramach analizy wrażliwości pochodziły

² 190 380 zł/QALY

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 wersją analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy było „określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Yescarta (aktykaptagen cykloleucel, AXI-CEL) stosowanego w terapii dorosłych pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL; ang. *diffuse large B-cell lymphoma*) oraz pacjentów z chłoniakiem z komórek B o dużym stopniu złośliwości (HGBL, ang. *high-grade B-cell lymphoma*):

- u których wystąpiła oporność lub nawrót choroby w ciągu 12 miesięcy od zakończenia chemoimmunoterapii pierwszego rzutu;
- oraz którzy kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ASCT; ang. autologous stem cell transplantation);
- i spełniają kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.”

W AWB uwzględniono 2 letni horyzont czasowy obejmujący okres od 1 stycznia 2025 r. do 31 grudnia 2026 r.

Założono finansowanie leku w ramach istniejącej grupy limitowej: „1226.1 Aktykaptagen cykloleucel”.

W scenariuszu istniejącym założono, iż preparat Yescarta nie będzie finansowany ze środków publicznych w leczeniu drugiej linii DLBCL i HGBCL w Polsce, a 100% pacjentów będzie stosować ST. [REDACTED]

W scenariuszu nowym założono, że produkt Yescarta będzie finansowany w populacji docelowej w ramach proponowanego PL. [REDACTED]

[REDACTED] oraz dostępności certyfikowanych ośrodków, w których może być podawana choremu terapia CAR-T.

W AWB wnioskodawcy uwzględniono perspektywę płatnika publicznego – NFZ. Leczenie przedmiotowego problemu zdrowotnego jest w minimalnym stopniu realizowane przez bezpośrednie współpłacenie pacjenta („z pośród uwzględnionych kosztów: „Jedynie deksametazon w formie doustnej refundowany jest na wykazie otwartym, (...)”), w związku z czym perspektywa płatnika publicznego jest tożsama z perspektywą wspólną (płatnik + pacjent).

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Liczebność populacji docelowej w AWB wnioskodawcy przeprowadzono w następujący sposób:

1. oszacowano liczbę nowo zdiagnozowanych pacjentów z NHL w Polsce;
2. następnie z pośród powyższych oszacowano liczebność pacjentów z DLBCL lub HGBCL;
3. następnie z pośród powyższych oszacowano liczebność pacjentów którzy otrzymali pierwszą linię leczenia dla powyższych wskazań;
4. następnie z pośród powyższych oszacowano liczebność pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie, a także tych, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie;
5. następnie z pośród powyższych oszacowano liczebność pacjentów, którzy mieli nawrót w ciągu 12 miesięcy od zakończenia chemoimmunoterapii pierwszego rzutu;

6. następnie z pośród powyższych oszacowano liczebność pacjentów, kwalifikujących się do drugiej linii leczenia.
7. następnie z pośród powyższych oszacowano liczebność pacjentów leczonych z intencją wykonania ASCT.

Tabela 31. Zestawienie parametrów wykorzystanych podczas oszacowania liczebności populacji docelowej w AWB wnioskodawcy.

Parametr	2025		2026		Źródło
Liczba dorosłych pacjentów z NHL – dane KRN	4 008		4 079		Dane KRN
Współczynnik korygujący na podstawie danych z Map Potrzeb Zdrowotnych	1,2				Lech-Marańda 2022
Liczba nowych pacjentów z NHL - korekta o dane z Map Potrzeb Zdrowotnych	4 794		4 878		
Odsetek pacjentów z DLBCL / HGCBL	33,6%				Lackowska 2012, Szumera-Ciećkiewicz 2014], Jurczak 2006, Gałązka 2007
Liczba pacjentów z DLBCL / HGCBL	1 612		1 640		
Odsetek pacjentów stosujących I linię leczenia	95,2%				Arboe 2019
Liczba pacjentów stosujących I linię leczenia	1 535		1 562		
Odpowiedź lub brak odpowiedzi na leczenie	Brak odpowiedzi	Odpowiedź	Brak odpowiedzi	Odpowiedź	
	12,7%	87,3%	12,7%	87,3%	Arboe 2019
Liczba pacjentów, którzy uzyskali lub nie uzyskali odpowiedzi na leczenie	195	1 340	199	1 363	
Odsetek pacjentów z nawrotem choroby w ciągu 12 miesięcy od zakończenia leczenia	–	8,1%	–	8,1%	Arboe 2019, Harrysson 2022
Liczba pacjentów, u których po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie dochodzi do nawrotu choroby	–	109	–	111	
Liczba pacjentów z opornością lub nawrotem choroby w ciągu 12 miesięcy od zakończenia leczenia	304 (=195+109)		310 (=199+111)		Suma liczby pacjentów bez odpowiedzi na leczenie i liczby pacjentów z nawrotem
Odsetek pacjentów kwalifikujących się do II linii	84,8%				Arboe 2019
Liczba pacjentów kwalifikujących się do II linii	258		263		
Odsetek pacjentów leczonych z intencją ASCT	25,8%				Arboe 2019, Snider 2022, Harrysson 2022
Liczebność populacji docelowej	67		68		

Koszty

W niniejszej analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty produktu Yescarta,

- koszty pobrania limfocytów T,
- koszt kwalifikacji do PL
- koszty podania produktu Yescarta,
- koszty chemioterapii limfodeplecyjnej oraz pomostowej,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty leków ST,
- koszty podania leków,
- koszty ASCT,
- koszty kolejnej linii oraz koszty monitorowania pacjenta.

Średnie koszty przypadające na jednego pacjenta dla poszczególnych kategorii kosztowych w 1. i 2. roku od rozpoczęcia terapii AXI-CEL lub ST zaczerpnięto z analizy ekonomicznej. Koszty te uwzględniają odpowiednie odsetki określające wypadanie pacjentów z terapii, progresję, czas do kolejnej linii leczenia oraz zgony. W celu wygenerowania odpowiednich wartości na potrzeby BIA, w modelu ekonomicznym nie uwzględniono dyskontowania.

W analizie wrażliwości testowano wpływ założeń analizy ekonomicznej na wyniki analizy BIA poprzez uwzględnienie wyników symulacji uzyskanych dla ustawień modelu ekonomicznego, które generują najmniejsze i największe inkrementalne koszty leczenia pacjentów z populacji docelowej w horyzoncie 2-letnim.

Wydatki płatnika publicznego oraz pacjentów w kolejnych latach AWB oszacowano na podstawie średnich kosztów na pacjenta (dla 1. i 2. roku od rozpoczęcia terapii) zaczerpniętych z analizy ekonomicznej oraz liczebności pacjentów rozpoczynających terapię w danym roku. Pacjentom rozpoczynającym leczenie w roku 2025 naliczane są w tym samym roku średnie koszty pierwszego roku terapii, a następnie w roku 2026 pacjentom tym naliczane są średnie koszty w 2. roku od rozpoczęcia terapii zaczerpnięte z analizy ekonomicznej. Natomiast pacjentom rozpoczynającym leczenie w roku 2026 naliczono w tym roku średnie koszty pierwszego roku terapii.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	67	68
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	■	■

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ ■■■■■ [mln PLN]		Perspektywa NFZ ■■■■■ [mln PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■■■	■■■	■■■	■■■
Koszty sumaryczne	■■■	■■■	■■■	■■■
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	■■■	■■■	■■■	■■■
Koszty pozostałe	■■■	■	■■■	■■■
Koszty sumaryczne	■■■	■■■	■■■	■■■

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [mIn PLN]		Perspektywa NFZ [mIn PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				

W scenariuszu istniejącym wydatki całkowite płatnika publicznego na leczenie populacji docelowej wynosić będą [redacted] oraz [redacted] odpowiednio w I i II roku analizy.

Koszty całkowite budżetu NFZ w scenariuszu nowym [redacted] odpowiednio w I i II roku refundacji, w tym odpowiednio [redacted] stanowią koszty wnioskowanej technologii. [redacted]

Koszty całkowite budżetu NFZ w scenariuszu nowym [redacted] odpowiednio w I i II roku refundacji, w tym odpowiednio [redacted] stanowią koszty wnioskowanej technologii. [redacted]

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 34. 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?	TAK	Oszacowania zostały przeprowadzone na podstawie dostępnych danych dla polskiej populacji, a w przypadku ich braku, na podstawie odnalezionych danych literaturowych.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi HTA, uwzględniono 2 letni horyzont czasowy.
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 przyjęte na podstawie [redacted].
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Uwzględniono te same komparatory
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Dane NFZ wskazują na niskie rozpowszechnienie technologii w ramach aktualnie refundowanych wskazań. Przyjęty w ramach AWB wnioskodawcy stopień przejścia rynku przez wnioskowaną technologię jest konserwatywny – prawdopodobnie liczba pacjentów ją stosujących będzie w pierwszych latach refundacji niższa.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Zadeklarowana wielkość dostaw pokrywa zużycie wynikające z oszacowań AWB wnioskodawcy dla podstawowego wariantu analizy, lecz nie jest wystarczająca dla wariantu maksymalnego.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	rozd. 3.1.1 AWA

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	rozd. 3.1.1 AWA
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził scenariuszową analizę wrażliwości, w której uwzględnił 11 scenariuszy.

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

- „Założenia niniejszej analizy w zakresie zużycia zasobów i kosztów zaczerpnięto z analizy ekonomicznej. W związku z tym ograniczenia analizy ekonomicznej we wspomnianym zakresie są również ograniczeniami niniejszej analizy.
- Oszacowania liczebności populacji docelowej obarczone są niepewnością, gdyż przeprowadzono je, kompilując dane pochodzące z różnych źródeł, zarówno polskich, jak i zagranicznych (w przypadku braku danych polskich) - danych z raportów Krajowego Rejestru Nowotworów oraz odnalezionych danych z badań epidemiologicznych. Niepewność związana z oszacowaniem liczebności populacji docelowej przetestowano w ramach analizy wrażliwości.
- Rozpowszechnienie terapii w scenariuszu istniejącym oraz scenariuszu nowym [redacted] [redacted] Przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie.”

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Analizy Agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną modelu wnioskodawcy poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie analizy oraz sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem. W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono większych błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy.

Dane kosztowe wejściowe do modelu są prawidłowe. Testowano większość niepewnych parametrów modelu, zgodnie z dostępnymi danymi klinicznymi, w obliczonym lub arbitralnie założonym zakresie.

Największym ograniczeniem AWB wnioskodawcy jest brak wysokiej jakości danych epidemiologicznych dla populacji polskiej, dotyczących liczebności populacji docelowej przedmiotowego wniosku refundacyjnego.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W AWB wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości, zakładające zmienność następujących parametrów:

- parametry populacyjne:
 - wariant P: liczebność populacji docelowej,
- parametry dotyczące udziałów leków:
 - wariant R: rozpowszechnienie AXI-CEL,
 - wariant D_ST_Sub: udziały poszczególnych terapii stosowanych w ramach ST oraz odsetek pacjentów z populacji leczonych z intencją ASCT, u których finalnie wykonano ASCT, rozkład terapii w kolejnych liniach
- parametry kosztowe:
 - wariant K_Mon: krzywa, według której naliczane są koszty monitorowania przed i po wystąpieniu zdarzenia,
 - wariant K_P_AXI: koszty podania AXI-CEL,
 - wariant AE: dane z analizy ekonomicznej.

Łącznie przeprowadzono 14 wariantów AW. Wśród nich był scenariusz minimalny (P3) i maksymalny (P4) uwzględniające alternatywne założenia dotyczące liczebności pacjentów stosujących wnioskowaną technologię medyczną. [redacted] przyjęcie powyższych scenariuszy nie zmienia wnioskowania [redacted]. Szczegółowe wyniki przedstawione zostały w tabeli poniżej.

Tabela 35. Wyniki wariantu minimalnego i wariantu maksymalnego [redacted]

Rok analizy (populacja docelowa)	Wariant minimalny [mln PLN]		Wariant podstawowy [mln PLN]		Wariant maksymalny [mln PLN]	
	I	II	I	II	I	II
Koszt Yescarta	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Sumaryczne koszty inkrementalne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z przyjętymi założeniami dla wariantów minimalnego i maksymalnego, [redacted]

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Yescarta (aktykaptagen cyloleucel) w leczeniu chłoniaki B-komórkowe (ICD 10: C82, C83, C85), [redacted] będzie wiązać się ze [redacted] Płatnika publicznego o [redacted] w I i II roku.

Ograniczeniem AWB wnioskodawcy jest brak wysokiej jakości danych epidemiologicznych dla populacji polskiej, dotyczących liczebności populacji docelowej przedmiotowego wniosku refundacyjnego. Większość oszacowań liczebności populacji docelowej wykonano na podstawie [redacted]

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W AR wnioskodawcy zaproponowano obniżenie o 10% cen leków refundowanych w lecznictwie zamkniętym, dla których wydane zostaną kolejne decyzje administracyjne.

Oszczędności NFZ wynikające z obniżenia ceny realnej oszacowano jako 10% kwoty refundacji NFZ [redacted] z ostatnich 12 miesięcy, dla których dostępne są dane sprzedażowe DGL, tj. od sierpnia 2022 do lipca 2023 roku. Dane sprzedażowe zaczerpnięto z serwisu IKAR Pro. Oszacowane oszczędności wynoszą [redacted]. Zaproponowane rozwiązanie pokrywa dodatkowe wydatki ponoszone przez płatnika publicznego w podstawowym i minimalnym wariantcie AWB, natomiast nie pokrywa wydatków z 2 roku wariantu maksymalnego.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Yescarta we wskazaniu „leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD 10: C82, C83, C85)” – pacjenci kwalifikujący się do ASCT w ramach 2 linii terapii, 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 dnia 21.05.2024 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego Yescarta. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne (NICE 2023, CADTH 2023, HAS 2023 i IQWIG 2023). W rekomendacjach NICE 2023, CADTH 2023 i IQWIG 2023 uwzględniono populację zgodną z wnioskowaną (pacjenci kwalifikujący się do ASCT), natomiast w rekomendacji HAS 2023 wydano zalecenie zgodne ze wskazaniem zarejestrowanym (niezależnie od kwalifikacji lub braku kwalifikacji do ASCT). 3 rekomendacje są warunkowo pozytywne (NICE 2023, CADTH 2023 i HAS 2023), natomiast w rekomendacji IQWIG 2023 wskazano na brak udowodnienia dodatkowej korzyści ze stosowania ocenianej technologii medycznej.

W rekomendacjach warunkowo pozytywnych jako argument za refundacją wskazuje się wykazaną korzyść kliniczną ocenianej technologii medycznej. W dokumentach wskazano dodatkowe warunki wprowadzenia technologii do refundacji.. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 36. Rekomendacje refundacyjne dla Yescarta (aktykaptagen cyloleucel)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2023	Dorośli pacjenci z DLBCL, u których wystąpił nawrót choroby w ciągu 12 miesięcy od zakończenia chemoimmunoterapii pierwszego rzutu lub są oporni na chorobę i którzy kwalifikują się do ASCT	<u>Rekomendacja pozytywna warunkowa</u> AXI CEL jest zalecany do stawania w ramach Cancer Drugs Fund, jedynie w przypadku uwzględnienia warunków z „managed access agreement”. Jako uzasadnienie dla przyjęcia powyższych warunków refundacji wskazano m.in brak uwzględnienia w ramach badania klinicznego wszystkich metod leczenia populacji docelowej w ramach NHS.
CADTH 2023	Dorośli pacjenci z DLBCL, u których wystąpił nawrót choroby w ciągu 12 miesięcy od zakończenia chemoimmunoterapii pierwszego rzutu lub są oporni na chorobę i którzy kwalifikują się do ASCT	<u>Rekomendacja pozytywna warunkowa</u> AXI CEL jest zalecany do stawania u pacjentów z populacji docelowej, u których wcześniej nie zastosowano innej terapii CAR-T, w relatywnie dobrym zdrowiu i pod warunkiem obniżenia ceny. Powinien być przepisywany i podawany przez klinicystów z doświadczeniem w zakresie leczenia chłoniaków i stosowania terapii komórkami CAR T, w ośrodkach szpitalnych z odpowiednimi zasobami Jako uzasadnieni dla pozytywnej rekomendacji wskazano wykazaną korzyść kliniczną. Jednocześnie wskazano iż lek Yescarta nie jest opłacalny dla systemu opieki zdrowotnej po cenie katalogowej. W związku z tym wymagana jest obniżka ceny.
HAS 2023	Dorośli pacjenci z DLBCL, u których wystąpił nawrót choroby w ciągu 12 miesięcy od zakończenia chemoimmunoterapii pierwszego rzutu lub są oporni na chorobę	<u>Rekomendacja pozytywna warunkowa</u> AXI CEL jest zalecany do stawania u pacjentów z populacji docelowej w relatywnie dobrym zdrowiu. Pacjenci powinni być informowani o dużej częstotliwości występowania zdarzeń niepożądanych i związanych z nimi hospitalizacjach. AXI CEL musi być podawany w placówce opieki zdrowotnej specjalnie wykwalifikowanej do stosowania CAR T i należy przestrzegać charakterystyki produktu leczniczego i planu zarządzania ryzykiem oraz prowadzić monitorowanie w trakcie i po zakończeniu leczenia.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		Leczenie musi być raportowane w ramach badania DESCAR-T (francuski rejestr CAR-T)
IQWiG 2023	Dorośli pacjenci z DLBCL i HGBL, u których wystąpił nawrót choroby w ciągu 12 miesięcy od zakończenia chemoimmunoterapii pierwszego rzutu lub są oporni na chorobę i którzy kwalifikują się do ASCT	<u>Rekomendacja neutralna</u> W rekomendacji wskazano na brak wykazania dodatkowej korzyści oraz szkód ze stosowania ocenianej technologii medycznej.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 37. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest refundowany?	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	2L+ DLBCL	Nie dotyczy
Belgia	Tak	3L+ DLBCL	Nie dotyczy
Bułgaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Chorwacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Cypr	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	Tak	2L+ DLBCL	Nie dotyczy
Dania	Tak	3L+ DLBCL	Nie dotyczy
Estonia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finlandia	Tak	2L+ DLBCL	Nie dotyczy
Francja	Tak	2L+ DLBCL	Nie dotyczy
Grecja	Tak	3L+ DLBCL	Nie dotyczy
Hiszpania	Tak	3L+ DLBCL	Nie dotyczy
Holandia	Tak	3L+ DLBCL	Nie dotyczy
Irlandia	Tak	3L+ DLBCL	Nie dotyczy
Islandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Litwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	Tak	2L+ DLBCL	Nie dotyczy
Łotwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	Tak	2L+ DLBCL	Nie dotyczy
Norwegia	Tak	2L+ DLBCL	Nie dotyczy
Portugalia	Tak	3L+ DLBCL	Nie dotyczy
Rumunia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowacja	Tak	3L+ DLBCL	Nie dotyczy
Słowenia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwajcaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwecja	Tak	3L+ DLBCL	Nie dotyczy
Węgry	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Włochy	Tak	3L+ DLBCL	Nie dotyczy

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Yescarta jest finansowana w 17 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Lek Yescarta jest refundowany w 7 krajach UE i EFTA w ocenianym wskazaniu (2L DLBCL). W żadnym kraju nie stosowane są instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Pismem z dnia 07.03.2024 r. znak PLR.4500.2176.2023.15.PRU (data wpływu do AOTMiT 07.03.2024 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. 2023 poz. 826, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Yescarta, Axicabtagene ciloleucel, dyspersja do infuzji, 0,4 – 2 x 10⁸ komórek, 1 worek po 68 ml, kod GTIN: 05909991438487

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 10.04.2024 r., znak OT.423.1.14.2024.4.MC. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia, w ramach których uwzględniono uwagi Agencji, zostały przekazane Agencji w dniu 26.04.2024 r. pismem znak PLR.4500.2176.2023.18.SRO z dnia 26.04.2024 r.

Problem zdrowotny

Chłoniaki to nowotwory, które obejmują komórki w gruczołach limfatycznych i innych narządach układu limfatycznego. Chłoniak Hodgkina jest nowotworem limfocytów i obejmuje określone komórki zwane komórkami Reeda Sternberga, podczas gdy wszystkie inne chłoniaki nazywane są chłoniakami nieziarniczymi (NHL, ang. non-Hodgkin Lymphoma).

NHL stanowią niejednorodną grupę hematologicznych nowotworów złośliwych, które różnią się znacznie pod względem wzorca wzrostu i leczenia. NHL może wywodzić się z limfocytów B, limfocytów T lub komórek NK, chociaż chłoniaki z limfocytów T i NK są bardzo rzadkie.

DLBCL stanowi najczęstszy podtyp NHL i obejmuje około 30-33% wszystkich przypadków chłoniaków nieziarniczych. Należy do grupy nowotworów układu chłonnego o agresywnym przebiegu. DLBCL rozwija się z prekursorów komórek B i charakteryzuje się morfologicznie dużymi nowotworowymi limfocytami i rozproszonym wzorcem wzrostu. Może powstać de novo lub poprzez transformację z indolentnego NHL. Większość chorych na DLBCL zgłasza się do lekarza z powodu powiększenia węzłów chłonnych (60%) i/lub obecności guza w obszarze pozawęzłowym (40%), a także z powodu obecności objawów ogólnych choroby. Mechanizmy patogenetyczne prowadzące do transformacji nowotworowej prawidłowych limfocytów B w DLBCL polegają na wystąpieniu niestabilności genetycznej z następowym zaburzeniem regulacji stopnia ekspresji onkogenów i/lub utratą funkcji nowotworowych genów supresorowych wskutek aberracji chromosomowych lub mutacji genów. Aberracje cytogenetyczne towarzyszące DLBCL to najczęściej translokacje onkogenów należących do różnych klas czynników transkrypcyjnych (BCL2, BCL6, MYC) w okolicie genowych loci dla łańcuchów lekkich i ciężkich immunoglobulin.

Alternatywne technologie medyczne

W analizach wnioskodawcy jako technologie alternatywne wskazano stosowanie jednego z czterech schematów chemioterapii: R-DHAP, R-ESHAP, R-GDP lub R-ICE, a następnie przeprowadzenie przeszczepienia ASCT u pacjenta. Wybór komparatora dla wnioskowanej populacji wnioskodawca opiera na treści wytycznych klinicznych oraz [redacted] W opinii analityków Agencji wybór komparatorów jest prawidłowy

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania AXI-CEL w porównaniu do ST oceniono na podstawie wyników badania ZUMA-7.

Westin 2023

Przeżycie całkowite (OS)

W grupie pacjentów stosujących AXI-CEL wykazano 27% redukcję ryzyka zgonu w porównaniu z ST, zarówno dla mediany okresu obserwacji 24,9 msc. [HR=0,73 (95%CI: 0,53; 1,01), p=0,054], jak i dla mediany okresu obserwacji 47,2 msc. [HR=0,73 (95%CI: 0,54; 0,98), p=0,03].

W ramach analizy OS (dla mediany okresu obserwacji 24,9 msc., publikacja Locke 2022) przeprowadzono również analizę wrażliwości, podczas której dla punktu końcowego OS cenzorowano pacjentów, którzy rozpoczęli

kolejną linię leczenia w ramieniu ST. W jej ramach wykazano, że ryzyko zgonu było niższe o 42% w grupie pacjentów stosujących AXI-CEL w porównaniu z ST [HR=0,58 (95%CI: 0,42; 0,81); p=bd].

Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)

W ocenie badacza, dla mediany okresu obserwacji 47,2 msc., w grupie pacjentów stosujących AXI-CEL wystąpiła 58% redukcja ryzyka wystąpienia zdarzenia (tj. progresja choroby, rozpoczęcie kolejnej linii leczenia, zgon, wystąpienie maksymalnej odpowiedzi na leczenie w postaci stabilizacji choroby w 150. dniu po randomizacji) w porównaniu z ST [HR=0,42; (95%CI: 0,33; 0,55); p=bd]. Mediana EFS w grupie AXI-CEL wyniosła 10,8 msc., a w grupie kontrolnej 2,3 msc.

W ocenie niezależnej komisji, dla mediany okresu obserwacji 24,9 msc., w grupie pacjentów stosujących AXI-CEL wystąpiła 60% redukcja ryzyka wystąpienia zdarzenia w porównaniu z ST [HR=0,40; (95%CI: 0,31; 0,51); p<0,001]. Mediana EFS w grupie AXI-CEL wyniosła 8,3 msc., a w grupie kontrolnej 2,0 msc.

Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Dla mediany okresu obserwacji 47,2 msc. w grupie pacjentów stosujących AXI-CEL wystąpiła 49% redukcja ryzyka wystąpienia progresji choroby w porównaniu z ST [HR=0,51; (95%CI: 0,38; 0,67); p=bd]. Mediana PFS w grupie AXI-CEL wyniosła 14,7 msc., a w grupie kontrolnej 3,7 msc.

Dla mediany okresu obserwacji 24,9 msc. w grupie pacjentów stosujących AXI-CEL wystąpiła 51% redukcja ryzyka wystąpienia progresji choroby w porównaniu z ST [HR=0,49; (95%CI: 0,37; 0,65); p=bd]. Mediana PFS w grupie AXI-CEL wyniosła 14,7 msc., a w grupie kontrolnej 3,7 msc.

Odpowiedź na leczenie

Ogólną odpowiedź na leczenie (ORR) stwierdzono u 83% pacjentów leczonych AXI-CEL w porównaniu do 45% pacjentów leczonych ST. Wykazano istotną statystycznie wyższość w częstości osiągnięcia ogólnej odpowiedzi na leczenie na korzyść grupy interwencji [RR=1,85; (95%CI: 1,55; 2,21); p<0,0001].

Całkowita odpowiedź na leczenie (CR) została stwierdzona u 61% pacjentów leczonych AXI-CEL w porównaniu do 34% pacjentów leczonych ST. Wykazano istotną statystycznie wyższość w częstości osiągnięcia całkowitej odpowiedzi na leczenie na korzyść grupy interwencji [RR=1,79; (95%CI: 1,42; 2,27); p<0,0001].

Częściowa odpowiedź na leczenie (PR) została stwierdzona u 22% pacjentów leczonych AXI-CEL w porównaniu do 11% pacjentów leczonych ST. Wykazano istotną statystycznie wyższość w częstości osiągnięcia częściowej odpowiedzi na leczenie na korzyść grupy interwencji [RR=1,99; (95%CI: 1,21; 3,26); p=0,0065].

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wyniosła 41,7 msc. w grupie interwencji oraz 7,8 msc. w grupie kontrolnej.

Analiza bezpieczeństwa

W obu badanych grupach u 100% pacjentów odnotowano wystąpienie dowolnego zdarzenia niepożądanego. W grupie interwencyjnej zaobserwowano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3. lub wyższego stopnia, w porównaniu z ST [RR=1,09; (95%CI: 1,01; 1,19); p=0,0320].

W grupie AXI-CEL zaobserwowano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia zdarzeń neurologicznych niezależnie od stopnia [RR=3,08; (95%CI: 2,22; 4,29); p<0,0001] oraz zdarzeń neurologicznych w stopniu nasilenia ≥ 3 [RR=35,58; (95%CI: 4,93; 256,52); p=0,0004].

W grupie AXI-CEL zaobserwowano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia zakażenia [RR=1,42; (95%CI: 1,07; 1,87); p=0,0142].

W grupie AXI-CEL zaobserwowano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych niezależnie od stopnia oraz ≥ 3 . stopnia, w porównaniu z ST: gorączka, neutropenia, niedociśnienie, ból głowy, tachykardia zatokowa, dreszcze, hipofosfatemia, drżenie, kaszel, stan splątania, niedotlenienie, afazja, zawroty głowy.

W grupie AXI-CEL zaobserwowano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych niezależnie od stopnia oraz ≥ 3 . stopnia, w porównaniu z ST: niedokrwistość, nudności, trombocytopenia, zaparcie, wymioty, hipomagnezemia, gorączka neutropeniczna, encefalopatia.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena pogowa

W ramach AE wnioskodawcy przeprowadzono CUA dla porównania AXI-CEL vs. ST. Oszacowania przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, która w tym przypadku jest tożsama z perspektywą wspólną. Dane dotyczące skuteczności klinicznej uzyskano z publikacji Westin 2023.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w perspektywie płatnika publicznego, stosowanie AXI-CEL w miejsce ST jest [REDAKTOWANE]. Oszacowany ICUR dla porównania AXI-CEL vs ST wyniósł [REDAKTOWANE] oraz [REDAKTOWANE]. Wartość [REDAKTOWANE] znajduje się [REDAKTOWANE] j progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji. Wynik analizy [REDAKTOWANE] znajduje się [REDAKTOWANE] progu opłacalności.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę z perspektywy płatnika publicznego, wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog³, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy wynosi [REDAKTOWANE]

Zdaniem analityków Agencji dla porównań przeprowadzonych w ramach CUA **nie zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji** (odnaleziono badanie ZUMA-7 porównujące skuteczność kliniczną stosowania AXI-CEL względem ST – brak aktywnego komparatora).

Istotnym ograniczeniem AE był brak ogólnopolskich źródeł danych dotyczącej charakterystyki populacji polskiej oraz danych pozwalających określających rozkład stosowanej chemioterapii w ramach leczenia II linii DLBCL. Wnioskodawca w analizie ekonomicznej wykorzystał dane dotyczące rozkładu badania klinicznego ZUMA-7, alternatywne wartości testowane w ramach analizy wrażliwości pochodziły [REDAKTOWANE]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Yescarta (aktykabtagen cyloleucel) w leczeniu chłoniaki B-komórkowe (ICD 10: C82, C83, C85), [REDAKTOWANE] będzie wiązać się ze [REDAKTOWANE] Płatnika publicznego o odpowiednio [REDAKTOWANE] w I i II roku.

Ograniczeniem AWB wnioskodawcy jest brak wysokiej jakości danych epidemiologicznych dla populacji polskiej, dotyczących liczebności populacji docelowej przedmiotowego wniosku refundacyjnego. Większość oszacowań liczebności populacji docelowej wykonano na podstawie [REDAKTOWANE]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne (NICE 2023, CADTH 2023, HAS 2023 i IQWIG 2023). W rekomendacjach NICE 2023, CADTH 2023 i IQWIG 2023 uwzględniono populację zgodną z wnioskowaną (pacjenci kwalifikujący się do ASCT), natomiast w rekomendacji HAS 2023 wydano zalecenie zgodne ze wskazaniem zarejestrowanym (niezależnie od kwalifikacji lub braku kwalifikacji do ASCT). 3 rekomendacje są warunkowo pozytywne (NICE 2023, CADTH 2023 i HAS 2023), natomiast w rekomendacji IQWIG 2023 wskazano na brak udowodnienia dodatkowej korzyści ze stosowania ocenianej technologii medycznej.

W rekomendacjach warunkowo pozytywnych jako argument za refundacją wskazuje się wykazaną korzyść kliniczną ocenianej technologii medycznej. W dokumentach wskazano dodatkowe warunki wprowadzenia technologii do refundacji.

Uwagi dodatkowe

Brak.

³ 190 380 zł/QALY

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Elsawy 2022	Elsawy M., Chaves J. C., et al., Patient-reported outcomes in ZUMA-7, a phase 3 study of axicabtagene ciloleucel in second-line large B-cell lymphoma, <i>Blood</i> , 24 NOVEMBER 2022 VOLUME 140, NUMBER 21
Kersten 2023	Kersten M. J., Qiao Y., et al., Quality-adjusted time without symptoms or toxicities (Q-TWiST) analysis of ZUMA-7, a randomized controlled trial of axicabtagene ciloleucel versus standard of care for second-line large B-cell lymphoma. HEMATOLOGIC MALIGNANCIES—LYMPHOMA AND CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA, Poster Session 7555
Locke 2022	F.L. Locke, D.B. Miklos, C.A. Jacobson, et al., Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma, 2022
Westin 2023a	J.R. Westin, O.O. Oluwole, M.J. Kersten, et al., Survival with Axicabtagene Ciloleucel in Large B-Cell Lymphoma, 2023
Westin 2023b	Jason R. Westin, Frederick L. Locke, Michael Dickinson, Armin Ghobadi, et al., Safety and Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel versus Standard of Care in Patients 65 Years of Age or Older with Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma, 2023

Rekomendacje kliniczne i finansowe

CADTH 2023	Axicabtagene Diffuses	Ciloleucel großzelliges	(Yescarta). B-Zell-	Dostęp: Lymphom
DGHO 2024	https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html			
HAS 2023	Décision n°2023.0277/DC/SEM du 20 juillet 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité YESCARTA. Dostęp: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20056_YESCARTA_LDGCB_PIC_EI_AvisDef_CT20056_EPI767.pdf			
IQWiG 2023	Axicabtagen-Ciloleucel	(DLBCL und HGBL, Zweitlinie).	Dostęp: https://www.iqwig.de/download/a23-66_axicabtagen-ciloleucel_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf	
NCCN 2024	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) B-Cell Lymphomas Version 1.2024 — January 18, 2024. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf			
NICE 2023	Axicabtagene ciloleucel for treating relapsed or refractory diffuse large B- cell lymphoma after first-line chemoimmunotherapy.	Dostęp: https://www.nice.org.uk/guidance/ta895/resources/axicabtagene-ciloleucel-for-treating-relapsed-or-refractory-diffuse-large-bcell-lymphoma-after-firstline-chemoimmunotherapy-pdf-82613795764165		

Pozostałe publikacje

ChPL Yescarta	https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_pl.pdf
Arboe 2019	Arboe B, Olsen MH, Gørløv JS, Duun-Henriksen AK, Dalton SO, Johansen C, Nully Brown P de. (2019) Treatment intensity and survival in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma in Denmark: a real-life population-based study. <i>CLEP Volume 11</i> :207–216
Gałązka 2007	Gałązka K, Szpor J, Maryniak R, Olszewski W, Mioduszewska O, Stachura J. (2007) Incidence of lymphomas in Poland. The national register data for 2006. <i>Pol J Pathol 58</i> (3):199–206.
Harrysson 2022	Harrysson S, Eloranta S, Ekberg S, Enblad G, El-Galaly TC, Sander B, Sonnevi K, Andersson P-O, Jerkeman M, Smedby KE. (2022) Outcomes of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma and influence of chimaeric antigen receptor T trial eligibility criteria in second line—A population-based study of 736 patients. <i>British Journal of Haematology 198</i> (2):267–277
Jurczak 2006	Jurczak W, Rudzki Z, Gałązka K, Gruchała A, Jaszcz-Gruchała A, Skotnicki AB, Stachura J. (2006) High prevalence of non-Hodgkin's lymphomas in Polish population--1106 new cases diagnosed according to WHO classification in only one district. <i>Pol J Pathol 57</i> (1):45–52
Lackowska 2012	Lackowska B, Gruchała A, Jaszcz-Gruchała A, Rolski J, Zemełka T, Dańda D, Ryś J. (2012) Diagnostic, predictive and prognostic verification of DNA flow cytometric measurements performed at diagnosis for non-Hodgkin's lymphoma adult patients. <i>Pol J Pathol 63</i> (1):18–24.

- Lech-Marañda 2022 Lech-Marañda E, Budziszewska BK, Mikołajczyk T, Więckowska B, Dągiel J, Jędrzejczak WW. (2022) Incidence and prevalence of lymphatic neoplasms in Poland 2009–2015 determined on analysis of National Health Fund data used in the 'Maps of healthcare needs — database of systemic and implementation analyses' project. *Acta Haematologica Polonica* 53(2):112–132
- Minjuvi (tafasytamab), Nr: TLI 15/2022 Minjuvi (tafasytamab) we wskazaniu: w skojarzeniu z lenalidomidem, a następnie w monoterapii w leczeniu pacjentów dorosłych z nawrotową albo oporną na leczenie postacią chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (ASCT). [Minjuvi 15 2022 BIP.pdf \(aotm.gov.pl\)](#)
- Snider 2022 Snider JT, McMorrow D, Song X, Diakun D, Wade SW, Cheng P. (2022) Burden of Illness and Treatment Patterns in Second-line Large B-cell Lymphoma. *Clin Ther* 44(4):521–538
- Szumera-Ciećkiewicz 2014 Szumera-Ciećkiewicz A, Gałązka K, Szpor J, Rymkiewicz G, Jesionek-Kupnicka D, Gruchała A, Ziarkiewicz-Wróblewska B, Poniatowska-Broniek G, Demczuk S, Prochorec-Sobieszek M. (2014) Distribution of lymphomas in Poland according to World Health Organization classification: analysis of 11718 cases from National Histopathological Lymphoma Register project - the Polish Lymphoma Research Group study. *Int J Clin Exp Pathol* 7(6):3280–3286

14. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Yescarta stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”, „wersja 2.0”, [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], Kraków 2023 r.
- Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Yescarta stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”, „wersja 2.0”, [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], Kraków 2023 r.
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna dla leku Yescarta stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”, „wersja 2.0”, [REDACTED], [REDACTED], Kraków 2023 r.
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Yescarta stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”, „wersja 2.0”, [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], Kraków 2023 r.
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Yescarta stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”, „wersja 2.0”, [REDACTED], Kraków 2023 r.
- Załącznik 6. Odpowiedź na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych, dot. leku Yescarta stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”, Warszawa 2024 r.