



Rekomendacja nr 53/2024

z dnia 7 czerwca 2024 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Yescarta (aktykaptagen cyloleucel) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Yescarta (aktykaptagen cyloleucel) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”, z bezpłatnym poziomem odpłatności dla pacjenta, w istniejącej grupie limitowej – 1226.1 Aktykaptagen cyloleucel **pod warunkiem** [redacted] oraz obniżenia ceny zbytu netto.

Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy rozszerzenia wskazań dla leku Yescarta (aktykaptagen cyloleucel; AXI-CEL) w programie lekowym B.12. „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)” o dorosłych pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) oraz pacjentów 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, i którzy kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ASCT). Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej u pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu zaleca się zastosowanie schematów chemioimmunoterapii opartych na rytuksymabie, a po uzyskaniu odpowiedzi na to leczenie przeprowadzenie ASCT. Aktualnie w Polsce pacjenci mają dostęp do wszystkich schematów wymienianych w wytycznych, tj. R-DHAP (wg ekspertów - najczęściej stosowany), R-ICE, R-ESHAP i R-GDP, w związku z tym potrzeba zdrowotna wydaje się być zabezpieczona. Niezależnie od powyższego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o włączeniu AXI-CEL do refundacji w ocenie wnioskodawcy [redacted]

W ocenie klinicznej pod uwagę wzięto wyniki randomizowanego badania ZUMA-7 porównującego skuteczność i bezpieczeństwo terapii AXI-CEL z terapią standardową (ST), u pacjentów w 2. linii leczenia DLBCL kwalifikujących się do ASCT, a ponadto ujęto 2 przeglądy systematyczne (Gong 2023; Kim 2023). Analiza wyników badania ZUMA-7 dla okresu obserwacji 47,2 msc. wykazała, że oceniana technologia jest bardziej skuteczna niż komparator, tj. terapia standardowa (ST). Wyższość AXI-CEL nad ST wykazano dla m.in.: przeżycia całkowitego (OS); przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS), przeżycia wolnego od

progresji (PFS) oraz odpowiedzi na leczenie. W przeglądzie systematycznym Gong 2023 i Kim 2023 odnotowano przewagę AXI-CEL nad ST w zakresie PFS, natomiast w Gong 2023 dla OS porównywane technologie były równorzędne. Głównym ograniczeniem analizy jest mała liczba badań, w tym brak badań obserwacyjnych oraz badań rzeczywistej efektywności (RWE).

Przeprowadzona analiza kosztów użyteczności wykazała, że terapia AXI-CEL [redacted] [redacted] od leczenia standardowego (ST; rozumiane jako jeden z ww. schematów)

Należy mieć również na uwadze, że analiza wpływu na budżet wskazuje na dodatkowe obciążenie budżetu płatnika [redacted]

[redacted]. Wnioskowanie na podstawie analizy obarczone jest niepewnością wynikającą z wątpliwości dotyczących w szczególności liczebności populacji włączanej do terapii wnioskowaną technologią.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Yescarta, Axicabtagene ciloleucel, dyspersja do infuzji, 0,4 – 2 x 10⁸ komórek, 1 worek po 68 ml, kod GTIN: 05909991438487, proponowana cena zbytu netto: [redacted],

w ramach programu lekowego B.12. „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek ma być stosowany w programie lekowym, w istniejącej grupie limitowej 1226.1 Aksykabtagen cycloleucel. [redacted]

Problem zdrowotny

Chłoniaki nieziarnicze (NHL, ang. non-Hodgkin lymphoma) to nowotwory tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych. Cechą charakterystyczną NHL jest rozrost klonalny komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, T lub naturalnych komórek cytotoksycznych (NK).

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B (DLBCL, ang. diffuse large B-cell lymphoma) to odmiana NHL, które wywodzą się z dojrzałych obwodowych limfocytów B, pochodzących z ośrodków rozmnażania. Aberracje cytogenetyczne towarzyszące DLBCL to najczęściej translokacje onkogenów należących do różnych klas czynników transkrypcyjnych (BCL2, BCL6, MYC) w okolicy genowych loci dla łańcuchów lekkich i ciężkich immunoglobulin. U pacjentów z DLBCL, którzy zgłaszają się do lekarza, przeważnie występują powiększone węzły chłonne (60%) i/lub obecność guza w obszarze pozawęzłowym (40%), a także objawy ogólne choroby.

DLBCL należy do grupy agresywnych nowotworów układu chłonnego, w przebiegu których przeżycie chorych bez leczenia wynosi od kilku do kilkunastu miesięcy. 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. 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 wg skali Ann Arbor: I–II wynosi prawie 100%, a 5-letnich przeżyć ponad 85%; III–IV około 75%, a 5-letnich przeżyć 50–60%).

DLBCL jest najczęściej występującym podtypem NHL i obejmuje około 30-33% wszystkich przypadków. Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w Polsce w 2021 r. na NHL rozlane (ICD-10: C83) zachorowało 1 726 osób dorosłych (≥ 20 r. ż. zgodnie z raportem KRN) [823 kobiet (najczęściej w wieku 75-79 lat), 903 mężczyzn (najwięcej w wieku 85+ lat)], zgony w tej grupie wiekowej stwierdzono natomiast u 416 osób [205 u kobiet (najczęściej w wieku 85+ lat); 211 u mężczyzn (najczęściej w wieku 75-79 lat)].

Zgodnie z danymi NFZ w 2022 r. przeszczep ASCT w analizowanych wskazaniach otrzymywało 105 pacjentów (w latach 2014-2021 ~200 pacjentów rocznie, różnica prawdopodobnie związana z Covid-19).

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparatory dla wnioskowanej technologii wskazano terapię standardową (ST, ang. standard therapy), rozumianą jako chemioimmunoterapia (schematy: rytuksymab, deksametazon, cisplatyna (R-DHAP); rytuksymab, metyloprednizolon, cisplatyna, cytarabina (R-ESHAP); rytuksymab, gemcytabina, deksametazon, cisplatyna lub karboplatyna (R-GDP); rytuksymab, ifosfamid, karboplatyna, etopozyd (R-ICE)) oraz autologiczny przeszczep komórek macierzystych (ang. autologous stem cell transplantation; ASCT).

Wybór komparatorów uznaje się za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Yescarta (aktykabsytagen cykloleucel; AXI-CEL) 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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), produkt leczniczy Yescarta jest wskazany w leczeniu m.in. dorosłych pacjentów z 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.

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa),

którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono:

- badanie pierwotne ZUMA-7 (Westin 2023, Locke 2022, Kersten 2023, Elsawy 2022) – wieloośrodkowe, otwarte badanie fazy III, dwuramienne z randomizacją porównujące skuteczność i bezpieczeństwo terapii AXI-CEL z ST (obejmującą chemioimmunoterapię), u pacjentów w 2. linii leczenia DLBCL kwalifikujących się do ASCT. Liczba pacjentów N=359 (AXI-CEL n=180; ST n=179). Okres obserwacji 47,2 miesiąca. Wszystkie ryzyka oceniane w skali Cochrane (RoB2) były niskie;
- 2 przeglądy systematyczne porównujące skuteczność terapii CAR-T (AXI-CEL, tisagenlecleucel, lisokabtagen maraleucel) z ST (chemioterapia i chemioimmunoterapia): Gong 2023 (3 RCT; 865 pacjentów; umiarkowana jakość wg AMSTAR2) oraz Kim 2023 (3 RCT; 434 pacjentów; krytycznie niska jakość wg AMSTAR2).

Nie odnaleziono badań efektywności rzeczywistej (RWE, *ang. real-world evidence*).

Skuteczność kliniczna

AXI-CEL vs ST (ZUMA-7)

Wyniki istotne statystycznie (IS) dla pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) w ocenie niezależnej komisji podano dla okresu obserwacji 24,9 msc. (publikacja Locke 2022) i wskazują na korzyść wnioskowanej interwencji HR=0,40; (95%CI: 0,31; 0,51); p<0,001; mediana EFS w grupie AXI-CEL wyniosła 8,3 msc., a w ST 2,0 msc.

Dla najdłuższego okresu obserwacji (47,2 msc.; publikacja główna Westin 2023) wyniki IS w na korzyść AXI-CEL odnotowano dla:

- Przeżycie całkowite (OS) HR=0,73 (95%CI: 0,54; 0,98), p=0,03; mediana OS w grupie AXI-CEL nie została osiągnięta (no), a w grupie ST wyniosła 31,1 msc.;
- EFS ocena badacza HR=0,42; (95%CI: 0,33; 0,55); p=bd; mediana EFS w grupie AXI-CEL wyniosła 10,8 msc., a w grupie ST 2,3 msc.;
- Przeżycie wolne od progresji (PFS) HR=0,51; (95%CI: 0,38; 0,67); p=bd; mediana PFS w grupie AXI-CEL wyniosła 14,7 msc., a w ST 3,7 msc.;
- Odpowiedź na leczenie, mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie w grupie AXI-CEL wyniosła 41,7 msc., a w ST 7,8 msc. Wyniki dla:
 - Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) 83% (149/180) AXI-CEL vs 45% (80/179); RR=1,85 (95%CI: 1,55; 2,21); p<0,0001; NNT=3 (95%CI: 3; 4);
 - Całkowita odpowiedź na leczenie (CR) 61% (110/180) AXI-CEL vs 34% (61/179); RR=1,79 (95%CI: 1,42; 2,27); p<0,0001; NNT=4 (95%CI: 3; 6);
 - Częściowa odpowiedź na leczenie (PR) 22% (40/180) AXI-CEL vs 11% (20/179); RR=1,99 (95%CI: 1,21; 3,26); p=0,0065; NNT=10 (95%CI: 6; 30).

Wyniki dla punktu końcowego jakość życia (kwestionariusz EORTC-QLQ-C30; EQ-5D-5L) przedstawiono w publikacjach Elsawy 2022 i Kersten 2023. IS różnice na korzyść AXI-CEL w porównaniu do ST odnotowano w 100. dniu od randomizacji (EQ-5D-5L; domeny: globalna ocena jakości życia, funkcjonowanie w rolach życiowych, funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie społeczne, nudności i wymioty, bezsenność, duszność, zmniejszony apetyt, zmęczenie, biegunka]; w 150. dniu od randomizacji (EQ-5D-5L; domeny: globalna oceny jakości życia i funkcjonowanie w rolach życiowych), a w 9. msc. od randomizacji (EQ-5D-5L; domeny: duszności, nasilenia zmęczenia i funkcjonowanie społeczne).

Nie wykazano IS różnic dla kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 ww. okresach, natomiast dla obu wykorzystanych w badaniu kwestionariuszy także w 15. msc. od randomizacji.

Pozostałe wyniki dostępne są w Analizie Klinicznej (AKL) oraz Analizie Weryfikacyjnej Agencji (AWA).

Bezpieczeństwo

AXI-CEL vs ST (ZUMA-7)

W grupie AXI-CEL vs ST wykazano IS 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];
- zdarzeń neurologicznych niezależnie od stopnia [RR=3,08; (95%CI: 2,22; 4,29); p<0,0001];
- zdarzeń neurologicznych w stopniu nasilenia ≥ 3 [RR=35,58; (95%CI: 4,93; 256,52); p=0,0004];
- zakażenia [RR=1,42; (95%CI: 1,07; 1,87); p=0,0142].

W odniesieniu do zdarzeń niepożądanych, niezależnie od stopnia nasilenia oraz ≥ 3 . stopnia nasilenia zaobserwowano w grupie AXI-CEL w porównaniu do ST, IS:

- większe ryzyko wystąpienia: gorączki, neutropenii, niedociśnienia, bólu głowy, tachykardii zatokowej, dreszczy, hipofosfatemii, drżenia, kaszlu, stanu splątania, niedotlenienia, afazji, zawrotów głowy;
- mniejsze ryzyko wystąpienia: niedokrwistości, nudności, trombocytopenii, zaparć, wymiotów, hipomagnezemia, gorączki neutropenicznej, encefalopatii.

Przeglądy systematyczne

- Gong 2023 – wyniki dla OS nie wykazały znamiennej statystycznie przewagi terapii CAR-T nad ST, natomiast dla PFS odnotowano znamienne statystycznie wydłużenia PFS dla porównania AXI-CEL i lizokabtagen maraleucel z ST (odpowiednio HR = 0,49 [0,37; 0,65] i HR = 0,47 [0,41; 0,67]);
- Kim 2023 – w przypadku pacjentów kwalifikujących się do ASCT leczenie CAR-T w 2. linii DLBCL wiąże się z jednorocznym, estymowanym wskaźnikiem PFS wynoszącym dla terapii AXI-CEL 0,52 [95% CI: 0,45; 0,60], a dla ST 0,34 [95% CI: 0,30; 0,37].

Dodatkowe informacje

ChPL produktu leczniczego Yescarta (akcykabtagen cyloleucel; AXI-CEL) do zdarzeń niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) zalicza:

- 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.

Baza VigiAccess (WHO) - odnotowano 5 987 zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu AXI-CEL, wśród których najczęściej raportowano: choroby układu odpornościowego (25%), choroby układu nerwowego (21%) i zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania (13%).

EudraVigilance (EMA) - odnotowano 4 336 zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu AXI-CEL, wśród których najczęściej raportowano: choroby układu odpornościowego (65%), choroby układu nerwowego (50%), zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania (30%) i choroby krwi i układu limfatycznego (14%).

FAERS (FDA) - odnotowano 6 222 zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu AXI-CEL, wśród których najczęściej raportowano: choroby układu odpornościowego (54%), choroby układu nerwowego (49%), zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania (35%), choroby krwi i układu limfatycznego (17%), infekcje i choroby pasożytnicze (16%), nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) (14%)

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy to mała liczba badań (jedno randomizowane badanie kliniczne), brak badań obserwacyjnych oraz RWD. Ponadto na niepewność wnioskowania wpływa także fakt braku zaślepienia pacjentów i personelu w badaniu ZUMA-7.

Pozostałe ograniczenia omówiono w AWA.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny

koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 190 380 zł (3 x 63 460 zł).

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

Ocenę opłacalności przeprowadzono z wykorzystaniem analizy kosztów użyteczności (ang. cost-utility analysis, CUA) w dożywotnym horyzoncie czasowym (ok. 50-letni) z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), wspólna (NFZ i pacjent) jest tożsama. W analizie ujęto koszty: leków, kolejnych linii leczenia, monitorowania terapii oraz opieki paliatywnej. Uwzględniono stopy dyskontowe 3,5% dla efektów i 5% dla kosztów.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie AXI-CEL w miejsce komparatora jest [redacted], a oszacowany ICUR wyniósł [redacted] i [redacted]. Wartość ceny zbytu netto, przy której różnica między kosztem stosowania ocenianej interwencji a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero wynosi: [redacted].

Zgodnie z analizą wrażliwości wnioskodawcy:

- scenariuszową – największy wpływ na wyniki analizy podstawowej miało przyjęcie [redacted]
- probabilistyczną (1 000 symulacji) – prawdopodobieństwo, że AXI-CEL jest terapią kosztowo opłacalną wynosi [redacted].

Ograniczenia

Istotnym ograniczeniem analizy był brak ogólnopolskich źródeł danych dotyczącej charakterystyki populacji polskiej oraz danych pozwalających określić rozkład stosowanej chemioterapii w ramach leczenia II linii DLB.

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

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

Nie zachodzą.

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

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

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

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia

wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

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

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

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanego leku przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w dwuletnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono koszty Yescarta, pobrania limfocytów T, kwalifikacji do PL, chemioterapii limfodeplecyjnej oraz pomostowej, leczenia zdarzeń niepożądanych, leków ST, podania leków, ASCT, koszty kolejnej linii oraz koszty monitorowania pacjenta.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na [redacted] pacjentów w I. oraz [redacted] pacjentów w II. roku analizy w scenariuszu nowym.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Yescarta spowoduje odpowiednio w I i II roku refundacji [redacted] wydatków płatnika o:

[redacted]
[redacted]

Koszty refundacji leku Yescarta wyniosą [redacted] [redacted] odpowiednio w I i II roku refundacji.

Wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy wykazały, że [redacted]
[redacted]

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność dotycząca szacowanej liczebności populacji oraz przyjętych przez wnioskodawcę udziałów w rynku leków.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[redacted]
[redacted]
[redacted]

Uwagi do programu lekowego

Brak.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

W analizie racjonalizacyjnej zaproponowano rozwiązanie polegające na obniżeniu o 10% cen leków refundowanych w lecznictwie zamkniętym, przy obejmowaniu ich refundacją, w drodze wydawania kolejnej decyzji refundacyjnej.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, zastosowanie powyższego rozwiązania pozwoli na wygenerowanie [REDAKTOWANE] Yescarta w wariantach podstawowym i minimalnym, natomiast nie pokryje wydatków z 2 roku wariantu maksymalnego.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Włączono dwa najnowsze dokumenty z 2024 r., odnoszące się do zalecanych schematów leczenia chłoniaków B-komórkowych - amerykańskie (NCCN 2024) oraz niemieckie (DGHO 2024).

Do wnioskowanej terapii odnoszą się jedynie wytyczne amerykańskie wskazując, że terapie CAR-T (aksykabtagen cyloleucel albo lizokaptagen maraleucel) są zalecane w drugiej linii leczenia pacjentów z DLBCL w przypadku nawrotu choroby <12 miesięcy lub pierwotnej choroby odpornej na leczenie (NCCN 2024; poziom dowodów: kategoria 1¹). W wytycznych niemieckich u pacjentów z nawrotem co najmniej 12 miesięcy po zakończeniu terapii pierwszego rzutu, którzy kwalifikują się do ASCT wskazuje się, że standardowym leczeniem jest chemioterapia w wysokich dawkach, a następnie ASCT (DGHO 2024; poziom dowodów: nie wskazano).

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono trzy pozytywne warunkowo rekomendacje refundacyjne (NICE 2023, CADTH 2023, HAS 2023) oraz jedną neutralną (IQWiG 2023).

W rekomendacjach pozytywnych wskazuje się wykazaną korzyść kliniczną ocenianej technologii medycznej, a warunek dotyczył m.in. obniżenia ceny. W rekomendacji neutralnej natomiast wskazano na brak udowodnienia dodatkowej korzyści ze stosowania AXI-CEL.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Yescarta jest finansowany w ocenianym wskazaniu w 7 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 07.03.2024 r. Ministra Zdrowia (znak pism: PLR.4500.2176.2023.15.PRU) w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Yescarta (aksykabtagen cyloleucel) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 50/2024 z dnia 4 czerwca 2024 roku w sprawie oceny leku Yescarta (aksykabtagen cyloleucel) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD 10: C82, C83, C85)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 50/2024 z dnia 4 czerwca 2024 roku w sprawie oceny leku Yescarta (aksykabtagen cyloleucel) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD 10: C82, C83, C85)”.

¹ Kategoria 1 – w oparciu o dowody wysokiego poziomu istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia

2. Raport nr OT.423.1.14.2024 Wniosek o objęcie refundacją leku Yescarta (aksykabtagen cyloleucel) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 23 maja 2024 r.