



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)”

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Yescarta (axicabtagene ciloleucel), dyspersja do infuzji, 0,4 – 2 x 10<sup>8</sup> komórek, 1 worek po 68 ml, kod GTIN: 05909991438487, w ramach programu lekowego B.12.FM. „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD- 10: C82, C83, C85)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia proponowanego kosztu terapii, tak aby łączny koszt leczenia obecnej i wnioskowanej populacji nie przekraczał aktualnego kosztu refundacji ocenianej technologii w ramach tego programu.*

**Uzasadnienie**

Problem decyzyjny

*Wniosek dotyczy zmiany linii leczenia aksykabtagenem cyloleucelu w ramach programu lekowego dla chorych na chłoniaki z dużych komórek B z rozpoznaniem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) lub chłoniaka z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (HGBCL), lub stransformowanego w DLBCL chłoniaka grudkowego (TFL) z 3 na 2. lub kolejne linie leczenia, u pacjentów kwalifikujących się do ASCT z nawrotem choroby w ciągu 12 miesięcy.*

Dowody naukowe

*Dowody naukowe są ograniczone, oparte na wynikach jednego badania randomizowanego III fazy ZUMA-7, 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.*

*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].

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.

*Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)*

W ocenie niezależnej komisji, dla mediany okresu obserwacji 24,9 msc., w grupie pacjentów stosujących AXICEL osiągnięto 60% redukcję ryzyka wystąpienia zdarzenia w porównaniu z ST [HR=0,40; (95%CI: 0,31; 0,51); p<0,001]. W ocenie niezależnej komisji, dla mediany okresu obserwacji 24,9 msc., w grupie pacjentów stosujących AXICEL 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. [HR=0,31; 0,51); p<0,001].

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.

*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.

*Bezpieczeństwo*

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  $\geq 3$  [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  $\geq 3$  [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  $\geq 3$ , 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.

Technologia posiada 3 rekomendacje warunkowo pozytywne (NICE 2023, CADTH 2023 i HAS 2023), w rekomendacji IQWiG 2023 wskazano na brak udowodnienia dodatkowej korzyści ze stosowania ocenianej technologii medycznej.

#### Problem ekonomiczny:

Stosowanie AXI-CEL w miejsce ST jest droższe i skuteczniejsze. Terapia [redacted]. Wprowadzenie proponowanych zmian do programu lekowego i objęcie refundacją AXI-CEL w II linii leczenia będzie związane z wysokimi, dodatkowymi kosztami po stronie płatnika publicznego.

#### Główne argumenty decyzji:

- wyniki badania ZUMA-7 wskazują na przewagę wnioskowanej technologii nad komparatorami w większości punktów końcowych (za wyjątkiem bezpieczeństwa);
- technologia posiada 3 rekomendacje warunkowo pozytywne (NICE 2023, CADTH 2023 i HAS 2023);
- technologia jest efektywna kosztowo [redacted];
- wysoki koszt dla płatnika publicznego.

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.1.14.2024 » Wniosek o objęcie refundacją leku Yescarta (aktykabinon cykloleucel) w ramach programu lekowego: „leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD 10: C82, C83, C85)”«; data ukończenia 23.05.2024 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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