



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.423.1.15.2024

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 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).

**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 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.

Dane zakreślone **kolorem szarym**, stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców: Incyte Biosciences Distribution B.V., Roche

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**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 art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).



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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Incyte Biosciences Distribution B.V., Roche

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ADRs</b>	działania niepożądane (ang. adverse drug reactions)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>allo-SCT</b>	przeszczepienie allogenicznych macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation)
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>ASCT</b>	przeszczepienie autologicznych macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation)
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB/BIA</b>	analiza wpływu na budżet (ang. Budget Impact Analysis)
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>AXI-CEL</b>	aksykabtagen autoleucel (ang. axicabtagene ciloleucel)
<b>BR</b>	Skojarzenie bendamustyny i rytuksymabu
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CAR-T</b>	limfocyty T z chimerowym receptorem antygenowym (ang. Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy)
<b>DOR</b>	czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response)
<b>CRS</b>	zespół uwalniania cytokin (ang. cytokine release syndrome)
<b>CMR</b>	całkowita odpowiedź metaboliczna (ang. complete metabolic response)
<b>ORR</b>	odpowiedź na leczenie (ang. overall response rate)
<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression free survival)
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
<b>EFS</b>	przeżycie wolne od zdarzeń (ang. event-free survival)
<b>FAS</b>	pełny zestaw poddany analizie (ang. full analysis set)
<b>mFAS</b>	zmodyfikowany pełny zestaw poddany analizie (ang. modified full analysis set)
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności (ang. cost effectiveness analysis)
<b>CER</b>	współczynnik kosztów efektywności (ang. cost effectiveness ratio)
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
<b>DLBCL</b>	chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. Diffuse Large B-Cell Lymphoma)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)

<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>FL</b>	nawrotowy lub oporny chłoniak grudkowy (ang. Follicular Lymphoma)
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HGBL</b>	chłoniak o wysokim stopniu złośliwości z komórek B (ang. High Grade B-Cell Lymphoma)
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
<b>IFRT</b>	zaangażowana radioterapia polowa (ang. Involved Field Radiation Therapy)
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
<b>LEN</b>	lenalidomid
<b>LY</b>	lata życia (ang. life years)
<b>MD</b>	różnica średnich (ang. mean difference)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NHL</b>	chłoniak nie-Hodgkina (ang. Non-Hodgkin Lymphoma)
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. odds ratio)
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PL</b>	Program lekowy
<b>PLC</b>	placebo
<b>PMBCL</b>	pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B (ang. Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma)
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>POLA</b>	polatuzumab wedotyny
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
<b>RB</b>	korzyść względna (ang. relative benefit)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)

<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	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)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	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)
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
	
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (ang. standard error)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>TAF</b>	tafasytamab
<b>Technologia</b>	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
<b>TFL</b>	stransformowany w DLBCL chłoniak grudkowy (ang. Transformed Follicular Lymphoma)
<b>TTNT</b>	czas do następnego leczenia (ang. Time To Next Treatment)
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	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.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	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

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
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 .....	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	12
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji .....	12
3.2. Problem zdrowotny .....	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	14
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 .....	19
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	20
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>21</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	21
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	21
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	21
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	22
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	22
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 .....	24
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	24
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	24
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	28
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	28
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	28
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	28

<b>5. Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>31</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	31
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	31
5.1.2. Dane wejściowe do modelu .....	31
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	32
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej .....	32
5.2.2. Wyniki analizy progowej .....	33
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości.....	34
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	34
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	35
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu.....	36
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	36
5.3.4. Obliczenia własne Agencji .....	36
<b>6. Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>38</b>
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	38
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy .....	38
6.1.2. Dane wejściowe do modelu .....	38
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	40
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	41
6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy .....	42
6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości.....	42
6.3.3. Obliczenia własne Agencji .....	43
6.4. Komentarz Agencji .....	43
<b>7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>44</b>
<b>8. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>45</b>
<b>9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>46</b>
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>47</b>
<b>11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>48</b>
<b>12. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>49</b>
<b>13. Źródła.....</b>	<b>53</b>
<b>14. Załączniki.....</b>	<b>54</b>

# 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.4500.2175.2023.14.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 10<sup>8</sup> 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

---





### 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

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Yescarta, <i>axicabtagene ciloleucel</i> , dyspersja do infuzji, 0,4 – 2 x 10 <sup>8</sup> komórek, 1 worek po 68 ml, kod GTIN: 05909991438487
<b>Kod ATC</b>	L01XL03
<b>Substancja czynna</b>	aksykabtagen cyloleucel
<b>Droga podania</b>	<i>i.v.</i>
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	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.
<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	B.12.FM. LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKI B-KOMÓRKOWE (ICD-10: C82, C83, C85)
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	<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"> <li>1) <b>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):</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) w 2. lub kolejnych liniach leczenia – aksykabtagenem cyloleucelu, albo</li> <li>b) w 3. lub kolejnych liniach leczenia – tisagenlecleucelem;</li> </ol> </li> <li>2) chorym na pierwotnego chłoniaka śródpiersia z dużych komórek B (PMBCL) w 3. lub kolejnych liniach leczenia – aksykabtagenem cyloleucelu, zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.</li> </ol> <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. Kwalifikacja do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się w oparciu o ocenę stanu klinicznego pacjenta. 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"> <li>1) wiek 18 lat i powyżej;</li> <li>2) czynność szpiku kostnego pozwalająca w ocenie lekarza prowadzącego na przeprowadzenie terapii;</li> <li>3) czynność serca, wątroby, nerek oraz płuc pozwalająca w ocenie lekarza prowadzącego na przeprowadzenie terapii;</li> <li>4) 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 tisagenlecleucelem.</li> </ol> <p><b>1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii w 2. linii leczenia chłoniaka DLBCL, HGBCL lub TFL aksykabtagenem cyloleucelu:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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);</li> <li>2) stan sprawności 0-2 według skali ECOG, stan zdrowia chorego powinien w ocenie lekarza prowadzącego rokować przeżycie co najmniej 3 miesiące bez zastosowania terapii CAR-T;</li> </ol>

	<p>3) nawrót choroby w ciągu 12 miesięcy od zakończenia immunochemioterapii 1. linii lub choroba oporna na immunochemioterapię 1. linii;</p> <p>4) 4) niekwalifikowanie się pacjenta do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (autoH SCT) w momencie kwalifikacji do programu lekowego</p>
<b>Dawkowanie</b>	<p>Yescarta to produkt przeznaczony do stosowania autologicznego. Leczenie obejmuje pojedynczą dawkę do infuzji, zawierającej dyspersję do infuzji żywotnych limfocytów CAR-T w jednym worku do infuzji. Docelowa dawka wynosi <math>2 \times 10^6</math> żywotnych limfocytów CAR-T na kilogram masy ciała (zakres od <math>1 \times 10^6</math> do <math>2 \times 10^6</math> komórek/kg masy ciała) z maksymalnie <math>2 \times 10^8</math> żywotnych limfocytów CAR-T dla pacjentów o masie ciała równej 100 kg i większej.</p> <p>Należy potwierdzić dostępność produktu Yescarta przed rozpoczęciem limfodeplecji.</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 cyklofosfamid w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> podawanego dożylnie i fludarabiny w dawce 30 mg/m<sup>2</sup> podawanej dożylnie.</p> <p>Premedykacja</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• Nie zaleca się podawania ogólnoustrojowych kortykosteroidów w ramach profilaktyki, ponieważ mogą mieć wpływ na działanie produktu Yescarta.</li> </ul>

Źródło: ChPL Yescarta

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Lek Yescarta otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, ważne w całej UE od dnia 23 sierpnia 2018 r. (EMA)
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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 chemoimmunoterapii pierwszego rzutu lub jest na nią oporny.</li> <li>• 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.</li> <li>• 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.</li> </ul>
<b>Status leku sierocego</b>	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.
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. periodic safety update reports, PSURs)

Źródło: ChPL Yescarta

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Yescarta (aksykabtagen cyloleucel) był dotychczas przedmiotem oceny Agencji w ramach wniosku o objęcie refundacją w ramach programu lekowego „Leczenie aksykabtagenem cyloleucel chorych na chłoniaki z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)”, nr AOTMiT: OT.4331.53.2020, nr BIP 333/2020.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 27/2021 z dnia 8 marca 2021 r.</b>	<b>Rekomendacja pozytywna</b> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Yescarta (axicabtagene ciloleucel), dyspersja do infuzji, 0,4 – $2 \times 10^8$ komórek, 68, ml, kod EAN: 05909991438487, w ramach programu lekowego „Leczenie aksykabtagenem cyloleucel chorych na chłoniaki z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.

	<p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>W ramach stanowiska Rady podkreślono, że skuteczność i bezpieczeństwo leku Yescarta oparto na próbach jednoramiennych co ogranicza możliwość wrygodnego 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.</p>
<p style="text-align: center;"><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 27/2021 z dnia 12 marca 2021 r.</b></p>	<p><u>Rekomendacja negatywna</u></p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Yescarta (axicabtagene ciloleucel) w ramach programu lekowego: „Leczenie akcykabtagenem cyloleucel chorych na chłoniaki z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)” na dotychczas proponowanych warunkach.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>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.</p> <p>W rekomendacji zwrócono uwagę na ograniczenia w analizie klinicznej, brak badań bezpośrednio porównujących produkt leczniczy Yescarta z komparatorami oraz brak badań umożliwiających bezpośrednie porównanie z AXI-CEL z terapią standardową, a także informacje na temat bezpieczeństwa terapii (ilość i nasilenie zdarzeń niepożądanych).</p> <p>Wskazano również niepewność w zakresie przyjętej wielkości populacji docelowej oraz przyjęty krótki horyzont czasowy.</p> <p>Prezes Agencji wskazuje na ewentualną zasadność objęcia refundacją przedmiotowej terapii, jednakże w ocenie Prezesa Agencji znacząco musiałyby ulec zmianie proponowane warunki refundacyjne oraz finansowe.</p>

### 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 Akcykabtagen cycloleucel
[REDACTED]	[REDACTED]

#### 3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

##### Wskazanie

W opinii Analityków wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu.

##### Kategoria refundacyjna

Wnioskowane jest stosowanie produktu w ramach programu lekowego oraz wydawanie świadczeniobiorcy bezpłatnie.

##### Grupa limitowa

Kryteria włączenia akcykabtageny cyloleucel są spełnione dla aktualnie istniejącej grupy limitowej 1226.1 Akcykabtagen cycloleucel.

[REDACTED]

[REDACTED]

## 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. U około 6–7% pacjentów z DLBCL występuje kumulacja aberracji genetycznych. Chłoniaki te charakteryzują się agresywnym przebiegiem klinicznym i określane są jako chłoniaki z komórek B o dużym stopniu złośliwości (HGBL; ang. high-grade B-cell lymphoma).

#### **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 Progностycznego (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 2019 r. na chłoniaki nieziarnicze rozlane (ICD-10: C83) zachorowało łącznie 1 510 osób z niewielką przewagą płci męskiej (720 kobiet, 790 mężczyzn). Surowy współczynnik zachorowalności wyniósł 3,6/100 tys. u kobiet i 4,3/100 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 708 (najwięcej rozpoznań w grupie

wiekowej 70-74 lat), natomiast wśród mężczyzn 760 (najwięcej rozpoznań w grupie wiekowej 65-69 lat). Zgony stwierdzono łącznie wśród 506 osób z nieznaczną przewagą płci żeńskiej (254 kobiet, 252 mężczyzn), wsp. surowy na 100 tys. mieszkańców wyniósł odpowiednio 1,3 u kobiet i 1,4 u mężczyzn. Zawężając statystyki do osób dorosłych ( $\geq 20$  r. ż. zgodnie z przyjętym podziałem na grupy wiekowe w raporcie KRN) liczba zgonów z rozpoznaniem ICD-10: C83 wynosiła wśród kobiet 253 (najwięcej zgonów w grupie wiekowej 85+ lat), natomiast wśród mężczyzn 250 (najwięcej zgonów w grupie wiekowej 65-69 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%. u 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 nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie 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 nie kwalifikują się do ASCT. Główne przyczyny, dla których pacjenci z badania rejestracyjnego dla leku Minjuvi nie kwalifikowali się do ASCT obejmowały: podeszły wiek (45,7%), oporność na leczenie w ramach chemioterapii ratunkowej (23,5%), choroby współistniejące (13,6%) oraz odmowę zastosowania chemioterapii wysokodawkowej/ASCT (16,0%). Wyniki leczenia takich pacjentów, niekwalifikujących się do przeszczepienia pozostają słabe, z medianą całkowitego przeżycia (OS) wynoszącą około 6 miesięcy. Należy zauważyć dodatkowo, że u chorych w podeszłym wieku stosowana intensywność dawki leków jest zwykle mniejsza niż u chorych młodszych, co także wpływa na rokowanie w tej grupie chorych.

Źródło: Minjuvi (tafasytamab)<sup>1</sup> raport nr: 15/2022 (TLI 2022)

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 5. Liczba indywidualnych numerów PESEL dla których sprawozdano świadczenia z rozpoznaniami C82, C83 lub C85. Źródło: NFZ

Rok	Łącznie	ICD-10		
		C82	C83	C85
2014	20782	6251	11290	9052
2015	21849	6431	11456	9858
2016	22385	6265	11246	10661
2017	23158	6278	11257	11444
2018	23813	6231	11011	12327
2019	25091	6457	10944	13623
2020	24645	6124	10295	13867
2021	25360	6298	10368	14473
2022	20675	4830	7900	11208

<sup>1</sup> Minjuvi (tafasytamab) we wskazaniu: w skojarzeniu z lenalidomidem, a następnie w monoterapii w leczeniu pacjentów dorosłych z nawrotową albo oporną na leczenie postacią chłoniaka niezłośliwego rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (ASCT). Opracowanie analityczne, Nr: 15/2022 (Lista technologii lekowych zakwalifikowanych do oceny, TLI 2022)

### 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/>)

W celu określenia aktualnych zaleceń postępowania terapeutycznego w 2. linii leczenia opornego lub nawrotowego DLBCL przeprowadzono wyszukiwanie w dniu 15.05.2024 r. Ze względu na fakt, iż 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, w tym AXI CEL w ramach 2. linii leczenia DLBCL i HGBL, czy CAR-T oraz terapii celowanych, które nie są opisane w starszych wytycznych, w niniejszym raporcie uwzględniono najnowsze dokumenty opublikowane w 2024 roku. Włączono dokument NCCN 2024 ze względu na wyszczególnienie pacjentów niekwalifikujących się do ASCT.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NCCN 2024	<p><u>Terapia zalecana w II i kolejnych liniach leczenia u pacjentów niekwalifikujących się do transplantacji:</u></p> <p>Schematy preferowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia komórkami CAR T (ukierunkowana na CD19) (jeśli kwalifikuje się): lizokabtagen maraleucel;</li> <li>• Polatuzumab wedotyny ± bendamustyna* ± rytuksymab;</li> <li>• Tafasitamab + lenalidomid.</li> </ul> <p>Inne zalecane schematy (w kolejności alfabetycznej):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CEOP (cyklofosfamid, etopozyd, winkrystyna, prednizon) ± rytuksymab;</li> <li>• DA-EPOCH (etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna) ± rytuksymab;</li> <li>• GDP ± rytuksymab lub (gemcytabina, deksametazon, (gemcytabina, deksametazon, karboplatyna) ± rytuksymab;</li> <li>• GemOx ± rytuksymab;</li> <li>• Rytuksymab.</li> </ul> <p>Użyteczne w niektórych przypadkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brentuksymab wedotin w chorobie w limfoproliferacyjnej z komórek CD30+;</li> <li>• Ibrutinib (w podtypie chłoniaka non-germinal centre B-cell);</li> <li>• Lenalidomid ± rytuksymab (w podtypie chłoniaka non-germinal centre B-cell)</li> </ul> <p>Wszystkie zalecenia dotyczą kategorii 2A.</p> <p><u>Terapia zalecana w II linii u pacjentów z nawrotem choroby &lt;12 miesięcy lub pierwotną chorobą oporną na leczenie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• terapia komórkami CAR T: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ aksykabtagen cyloleucel (ukierunkowana na CD19) (kategoria 1)</li> <li>○ lizokabtagen maraleucel (ukierunkowana na CD19) (kategoria 1)</li> </ul> </li> </ul> <p><i>Poziom dowodów i siła zaleceń:</i></p> <p><i>Kategoria 1 – rekomendacja oparta na dowodach wysokiej jakości, jednoznaczny konsensus: interwencja jest właściwa</i></p> <p><i>Kategoria 2A – rekomendacja oparta na dowodach o niższym poziomie jakości, jednoznaczny konsensus: interwencja jest właściwa</i></p> <p><i>Kategoria 2B – rekomendacja oparta na dowodach o niższym poziomie jakości, interwencja jest właściwa</i></p> <p><i>Kategoria 3 – rekomendacja oparta na dowodach o dowolnym poziomie jakości, brak jest porozumienia czy interwencja jest właściwa</i></p>

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi NCCN 2024, w przypadku pacjentów z nawrotowym lub opornym DLBCL, niekwalifikujących się do ASCT, jako opcję terapeutyczną wskazuje się polatuzumab wedotyny stosowany w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem. Ponadto NCCN wśród preferowanych opcji stosowanych u pacjentów niekwalifikujących się do ASCT wymienia tafasitamab w skojarzeniu z lenalidomidem oraz terapię CAR-T. Wytyczne NCCN 2024 jako jedyne odnoszą się do zaleceń postępowania terapeutycznego w HGBL będącego podtypem DLBCL. Wskazano w nich, że postępowanie w chorobie opornej lub nawrotowej jest analogiczne do tego przedstawionego dla DLBCL. Aksykabtagen cyloleucel zalecany jest w leczeniu II linii u pacjentów z nawrotem choroby <12 miesięcy lub pierwotną chorobą oporną na leczenie.

Podsumowując, wśród rekomendowanych opcji terapeutycznych w opornym lub nawrotowym DLBCL i HGBL wymienić należy chemioterapię, przeciwciała monoklonalne, inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona oraz lenalidomid. Należy jednak zaznaczyć, że wybór konkretnego schematu zależy od stanu zdrowia pacjenta, spodziewanej toksyczności konkretnej terapii oraz możliwości pobrania krwiotwórczych komórek macierzystych do przeprowadzenia transplantacji.



### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do czterech ekspertów klinicznych. Otrzymano 2 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	prof. dr hab. n. med. Wojciech Jurczak Kierownik Pododdziału Leczenia Nowotworów Układu Chłonnego Narodowego Instytutu Onkologii																																
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	W przypadku pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia, brak jest dostępnej terapii z potencjałem wyleczenia pacjentów. Zatem w analizie jakości życia i analizie farmako-ekonomicznej, należy w porównaniu uwzględnić praktycznie uporczywe leczenie do końca ich życia, z zastosowaniem (kolejno ?) wszystkich dostępnych schematów. Podane procenty w tabeli powyżej uwzględniają jedynie leczenie II rzutu, w praktyce, biorąc pod uwagę konieczność sekwencyjnego leczenia, u większości z chorych, przy każdym schemacie powinno być 60 – 80 %																																
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	Terapia CART – Yescarta – umożliwiła uzyskanie odpowiedzi u ponad 90% chorych, z remisją całkowitą dotyczącą ponad 71% chorych. Leczenie jest jednorazowe i wiąże się hospitalizacją trwającą około 3 tygodni. Profil toksyczności akceptowalny. Wprowadzenie do 2 linii leczenia terapii CAR-T z intencją wyleczenia, spowoduje, że część chorych nie będzie wymagała kolejnych linii terapii. Mediana PFS to blisko w badaniu ALYCANTE to 11.8 miesięcy [4] Należy rozważyć zwiększenie nakładów na procedury w ramach programów lekowych tj.: wyższy ryczałt na diagnostykę i badania kontrolne. Terapie CAR-T są dla ośrodków przeszczepowych „nieopłacalne”																																
Technologie opcjonalne	<p><b>Tabela 8. Technologie opcjonalne wskazane przez ankietowanego eksperta</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="507 904 727 1140" rowspan="2">Aktualnie stosowane technologie medyczne</th> <th colspan="2" data-bbox="727 904 948 972">Odsetek pacjentów stosujących</th> <th data-bbox="948 904 1083 1140" rowspan="2">Technologia najtańsza</th> <th data-bbox="1083 904 1273 1140" rowspan="2">Technologia najskuteczniejsza</th> <th data-bbox="1273 904 1437 1140" rowspan="2">Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne</th> </tr> <tr> <th data-bbox="727 972 828 1140">aktualnie</th> <th data-bbox="828 972 948 1140">w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="507 1140 727 1232">Tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem</td> <td data-bbox="727 1140 828 1232">35%</td> <td data-bbox="828 1140 948 1232">20%</td> <td data-bbox="948 1140 1083 1232"><input type="checkbox"/></td> <td data-bbox="1083 1140 1273 1232"><input checked="" type="checkbox"/></td> <td data-bbox="1273 1140 1437 1232">Poniżej (*)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1232 727 1375">Polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem</td> <td data-bbox="727 1232 828 1375">40%</td> <td data-bbox="828 1232 948 1375">30%</td> <td data-bbox="948 1232 1083 1375"><input type="checkbox"/></td> <td data-bbox="1083 1232 1273 1375"><input type="checkbox"/></td> <td data-bbox="1273 1232 1437 1375">Poniżej (**)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1375 727 1532">Paliatywna immunochemioterapia (R-GEMOX, R-Gemcytabina czy podobne)</td> <td data-bbox="727 1375 828 1532">20%</td> <td data-bbox="828 1375 948 1532">5%</td> <td data-bbox="948 1375 1083 1532"><input type="checkbox"/></td> <td data-bbox="1083 1375 1273 1532"><input type="checkbox"/></td> <td data-bbox="1273 1375 1437 1532"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1532 727 1615">badanie kliniczne</td> <td data-bbox="727 1532 828 1615">5%</td> <td data-bbox="828 1532 948 1615">5%</td> <td data-bbox="948 1532 1083 1615"></td> <td data-bbox="1083 1532 1273 1615"></td> <td data-bbox="1273 1532 1437 1615"></td> </tr> </tbody> </table> <p>(*) Należy podkreślić, że badania jakie prowadzono z schematem tasitamab lenalidomid nie obejmują chorych z pierwotną opornością, a jedynie tych z nawrotem i opornością na 2 i dalsze linie leczenia. W pierwotnej oporności schemat nie sprawdza się, stąd u części z omawianych pacjentów nie powinien mieć zastosowania</p> <p>(**) RWD z Polski – przyjęte jako poster na konferencje EHA w 2024. 99 chorych leczonych w Polskich ośrodkach, w tym u 54 z nich Pola BR podano jako 2 linię leczenia (mediana PFS – 11 miesięcy, przy czym wyniki są wyraźnie gorsze u Pacjentów z pierwotną opornością i tych z chłoniakami HGBCL) [Danecki et al., EHA 2024, in press]</p> <p>Należy tu podkreślić, że zastosowanie bendamustyny w drugiej linii leczenia może mieć negatywny wpływ na możliwość wdrożenia w kolejnej linii terapii z intencją wyleczenia- CAR-T (ze względu na wpływ na jakość limfocytów). AOTMiT będzie rozpatrywać wniosek o finansowanie ze środków publicznych lonkstuksymabu, który może zastąpić u części chorych polatuzumab wedotyny.</p>	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii	Tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem	35%	20%	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Poniżej (*)	Polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem	40%	30%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Poniżej (**)	Paliatywna immunochemioterapia (R-GEMOX, R-Gemcytabina czy podobne)	20%	5%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		badanie kliniczne	5%	5%			
	Aktualnie stosowane technologie medyczne		Odsetek pacjentów stosujących					Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne																							
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii																														
	Tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem	35%	20%	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Poniżej (*)																											
	Polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem	40%	30%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Poniżej (**)																											
Paliatywna immunochemioterapia (R-GEMOX, R-Gemcytabina czy podobne)	20%	5%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																													
badanie kliniczne	5%	5%																															

<p><b>Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe</b></p>	<p><b>Tabela 9. Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe</b></p>							
	<p><i>Istotny klinicznie punkt końcowy</i></p>	<p><i>Minimalna różnica odczuwalna przez chorego</i></p>						
	<p>ORR</p>	<p>10%</p>						
<p><b>Ekspert</b></p>	<p><b>prof. dr hab. n. med. Jan Walewski</b>  <b>Konsultant, specjalista w dziedzinie chorób wewnętrznych, onkologii klinicznej, hematologii i transplantologii klinicznej</b></p>							
<p><b>Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?</b></p>	<p>-</p>							
<p><b>Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?</b></p>	<p>Udostępnienie terapii CAR-T w drugiej linii będzie niewątpliwie ważnym krokiem w tym kierunku.</p>							
<p><b>Technologie opcjonalne</b></p>	<p><b>Tabela 10. Technologie opcjonalne wskazane przez ankietowanego eksperta</b></p>							
	<p><b>Aktualnie stosowane technologie medyczne</b></p>	<p><b>Odsetek pacjentów stosujących</b></p>		<p><b>Technologia najtańsza</b></p>	<p><b>Technologia najskuteczniejsza</b></p>	<p><b>Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne</b></p>		
		<p>aktualnie</p>	<p>w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii</p>				<p>chemioterapia (gem/ox itp.) ±R</p>	<p>0,40</p>
	<p>Pola-BR</p>	<p>0,20</p>	<p>0,10</p>	<p><input type="checkbox"/></p>	<p><input checked="" type="checkbox"/></p>			
	<p>tafasytamab + lenalidomid</p>	<p>0,10</p>	<p>0,05</p>	<p><input type="checkbox"/></p>	<p><input type="checkbox"/></p>			
	<p>badanie kliniczne</p>	<p>0,15</p>	<p>0,15</p>	<p><input type="checkbox"/></p>	<p><input type="checkbox"/></p>			
	<p>objawowe</p>	<p>0,15</p>	<p>0,15</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/></p>	<p><input type="checkbox"/></p>			
<p><b>Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe.</b></p>	<p><b>Tabela 11. Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe</b></p>							
	<p><i>Istotny klinicznie punkt końcowy</i></p>	<p><i>Minimalna różnica odczuwalna przez chorego</i></p>						
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• czas przeżycia</li> <li>• czas trwania remisji</li> <li>• stan sprawności ogólnej</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 m-c</li> <li>• 6 m-cy</li> <li>• ΔPS = 1 (skala 0-4)</li> </ul>						

### 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. Zdrów. poz. 74), obecnie w nawrotowym lub opornym DLBCL, finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w ramach katalogu A (leki refundowane dostępne w aptece na receptę):
  - *dexamethasonum*;
  - *methylprednisolonum*;
  - *cyclophosphamidum*;
  - *prednisonum*;
- w ramach katalogu B (leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w ramach programu lekowego):
  - *axicabtagene ciloleucel*;
  - *tisagenlecleucelum*;
  - *polatuzumabum vedotinum*;
  - *rituximabum*;
  - *bendamustini hydrochloridum*;
  - *tafasitamabum*;
  - *lenalidomidum*;
  - *pixantroni dimaleas*;
- w ramach katalogu C (leki stosowane w ramach chemioterapii):
  - *rituximabum*;
  - *gemcitabinum*;
  - *cisplatinum*;
  - *carboplatinum*;
  - *ifosfamidum*;
  - *etoposidum*;
  - *cytarabinum*;
  - *oxaliplatinum*;
  - *mesnum*;
  - *cyclophosphamidum*;
  - *vincristini sulfas*;
  - *doxorubicinum*;
  - *bendamustinum hydrochloridum*;
  - *lenalidomidum*;
  - *vinorelbinum*;
  - *brentuximabum vedotinum*;
  - *ibrutinibum*;

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<ul style="list-style-type: none"> <li>• terapie celowane:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ polatuzumab w skojarzeniu w bendamustyną i rytuksymabem (POLA + BR)</li> <li>○ tafasytamab w skojarzeniu w lenalidomidem (TAF + LEN)</li> </ul> </li> </ul>	<p>„Wytyczne praktyki klinicznej u pacjentów w 2. linii leczenia DLBCL i HGBL, którzy nie kwalifikują się do przeprowadzenia procedury ASCT najczęściej zalecają stosowanie schematów POLA + BR oraz TAF + LEN, które obecnie objęte są refundacją w ramach programu lekowego B.12. Co więcej, zostały również wymienione przez ekspertów klinicznych i wskazane jako stanowiące podstawę praktyki klinicznej w Polsce, które w przypadku refundacji AXI-CEL będą przez nią zastępowane. Pozostałe opcje wymieniane w wytycznych praktyki klinicznej (ibrutinib, lenalidomid w monoterapii, brentuksymab wedotyny i lizokaptagen maraleucel) nie są objęte refundacją w Polsce w omawianym wskazaniu, stąd nie stanowią komparatorów dla AXI-CEL.”</p>	<p>Wybór niepełny. Omówiono poniżej.</p>

Biorąc pod uwagę praktykę kliniczną w Polsce oraz informacje pozyskane od ankietowanych przez Agencję ekspertów, dotyczące poszczególnych opcji terapeutycznych w analizowanym wskazaniu, potencjalne komparatory dla ocenianej interwencji w analizie klinicznej oraz ekonomicznej, poza wskazanymi terapiami celowanymi POLA+BR i TAF+LEN, powinny stanowić również: R-GEMOX: (oksaliplatyna, gemcytabina) + rytuksymab, a także inne potencjalne możliwe do zastosowania schematy immunochemioterapeutyczne (m.in. R-DHA: (deksametazon, cytarabina) + platyna + rytuksymab; R-ICE: (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd) + rytuksymab; lenalidomid + rytuksymab; DHAP: (deksametazon, cytarabina) + platyna; ICE: (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd); GDP: (gemcytabina + deksametazon + cisplatyna)).

Wytyczne kliniczne we wnioskowanym wskazaniu również wskazują schematy immunochemioterapeutyczne (NCCN 2024).

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 13. 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"> <li>u których wystąpiła oporność lub nawrót choroby w ciągu 12 miesięcy od zakończenia chemioimmunoterapii pierwszego rzutu,</li> <li>którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (non-ASCT).</li> </ul>	Inne niż wymienione.	Brak.
Interwencja	Produkt leczniczy Yescarta w dawkowaniu zgodnym z ChPL.	Inne niż wymienione.	Brak.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> <li>TAF + LEN</li> <li>POLA + BR</li> </ul>	Inne niż wymienione.	Wybór niepełny. Szczegóły w rozdz. 3.6. niniejszej AWA.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie całkowite</li> <li>progresja choroby</li> <li>odpowiedź na leczenie i czas jej trwania</li> <li>bezpieczeństwo</li> <li>jakość życia pacjentów</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>parametry farmakokinetyczne</li> </ul>	Brak.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>RCT</li> <li>nRCT, w tym badania bez grupy kontrolnej</li> <li>badania obserwacyjne</li> <li>przeglądy systematyczne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>opisy przypadków</li> <li>opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi</li> </ul>	Brak.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania w języku polskim lub angielskim</li> <li>badania pełnotekstowe, raporty z badań klinicznych, badania opublikowane w postaci doniesień konferencyjnych (jako uzupełnienie badań pełnotekstowych)</li> </ul>	Inne niż wymienione.	Brak.

Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie ukierunkowane na identyfikację badań dla komparatorów. Kryteria wyszukiwania zostały przedstawione w tab. 3 i 4 w rozdz.2.2 AKL Wnioskodawcy.

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Autorzy przeglądu systematycznego wnioskodawcy w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych przeszukali następujące bazy informacji medycznych: Medline, Embase oraz Cochrane Library. Doniesień naukowych szukano również w rejestrach badań klinicznych: Clinicaltrials.gov i Clinicaltrialsregister.eu. Ponadto przeszukano również strony internetowe towarzystw naukowych: ASCO (American Society of Clinical Oncology), ESMO (The European Society for Medical Oncology), ASH (The American Society of Hematology), EHA (The European Hematology Association), strony internetowe z raportami z badań opublikowanymi przez producentów produktów leczniczych: Gilead Sciences, Kite Pharma EU B.V. W ramach oceny

bezpieczeństwa wnioskodawca wykonał również wyszukiwanie na stronach internetowych takich jak: EMA oraz FDA.

Jako datę ostatniego wyszukiwania dla interwencji AXI-CEL wskazano 17 kwietnia 2023 r, natomiast wyszukiwanie dla TAF + LEN - 1 czerwca 2023 r z aktualizacją 14 września 2023 r i 23 października 2023 r. Aktualizacja wyszukiwania dla POLA + BR została przeprowadzona 29 września 2023 r i 23 października 2023 r. Zdaniem Analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone w sposób prawidłowy.

Strategia wyszukiwania została opracowana przez dwóch analityków, z kolei ostateczne przeszukiwanie baz zostało przeprowadzone przez jednego analityka z weryfikacją poprawności przeprowadzonego wyszukiwania przez innego analityka. W przypadku niezgodności pomiędzy analitykami ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka. Poziom zgodności pomiędzy analitykami na etapie analizy pełnych tekstów wynosił 100%.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne i aktualizujące (data wyszukiwania: 03.04.2024 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 publikacji spełniających kryteria włączenia.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- W ramach wyszukiwania dla wnioskowanej interwencji: 1 nierandomizowane badanie kliniczne bez grupy kontrolnej – **ALYCANTE**, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo AXI-CEL;
- W ramach wyszukiwania dla komparatora TAF + LEN: badanie kliniczne II fazy bez grupy kontrolnej – **L-MIND**;
- W ramach wyszukiwania dla komparatora POLA + BR: 1 randomizowane badanie **GO29365**;

Wnioskodawca nie odnalazł przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia dla interwencji i populacji w niniejszej analizie.

##### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 14. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>ALYCANTE (Houot 2023)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Kite, a Gilead company</p>	<p>Wieloośrodkowe, nierandomizowane badanie kliniczne II fazy bez grupy kontrolnej</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• typ hipotezy:</li> <li>• okres obserwacji: <ul style="list-style-type: none"> <li>o analiza IA1: mediana okresu obserwacji 10 m-cy</li> <li>o analiza IA2: mediana okresu obserwacji 12 m-cy</li> </ul> </li> <li>• interwencja <ul style="list-style-type: none"> <li>o AXI-CEL; jednorazowa infuzja wynosząca <math>2 \times 10^6</math> limfocytów CAR T anty CD19/kg m.c. po zastosowaniu chemioterapii limfodeplecyjnej obejmującej cyklofosfamid w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> dzień i fludarabinę w dawce 30 mg/mm<sup>2</sup> w 5,4 i 3. dniu przed infuzją AXI-CEL</li> </ul> </li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdiagnozowany DLBCL, HGBL lub FL w stadium zaawansowani 3B (w badaniu mogli brać udział także pacjenci z PMBCL);</li> <li>• nawrót lub oporność występująca w ciągu 12 miesięcy po zastosowaniu chemoimmunoterapii w 1. linii leczenia (R-CHOP lub CHOP-like);</li> <li>• brak kwalifikacji do przeszczepu ASCT tj. spełniony jeden z trzech warunków: wiek <math>\geq 65</math> lat, wiek <math>\geq 18</math> lat i wskaźnik indeksu chorób współtowarzyszących wynoszący <math>\geq 3</math> lub wiek <math>\geq 18</math> lat i przebyty w ramach konsolidacyjnego leczenia przeszczep ASCT;</li> <li>• stan sprawności 0, 1 lub 2 wg ECOG.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przebycie &gt;1 linii leczenia DLBCL;</li> <li>• wcześniej stosowane leczenie ukierunkowane na antygen CD19;</li> <li>• brak tolerancji terapii pierwszego rzutu lub suboptymalne leczenie pierwszego rzutu, w tym R-CHOP w zmniejszonej dawce („R-</li> </ul>	<p><u>Pierwszorządowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• całkowita odpowiedź metaboliczna na leczenie w 3 miesiącu od infuzji AXI-CEL w ocenie niezależnej komisji.</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) w ocenie badacza i niezależnej komisji;</li> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);</li> <li>• przeżycie całkowite (OS),</li> <li>• odpowiedź na leczenie oceniana radiologicznie (w tym odpowiedź całkowita, odpowiedź częściowa);</li> <li>• czas trwania odpowiedzi na leczenie;</li> <li>• bezpieczeństwo terapii;</li> <li>• jakość życia pacjentów.</li> </ul>

		<p>miniCHOP”), oraz przedwczesne przerwanie leczenia pierwszego rzutu z powodu toksyczności;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci z wykrywalnym chłoniakiem ośrodkowego układu nerwowego (OUN);</li> <li>• znana historia zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) lub zapalenia wątroby typu B (HBsAg dodatni) lub wirusa zapalenia wątroby typu C.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Axi-cel: 62</li> </ul>	
--	--	--	--

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 12 Aneks B.1. AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 12 Aneks B.2. i B.3. AKL wnioskodawcy.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W analizie klinicznej Wnioskodawcy badanie jednoramienne ALYCANTE oceniono za pomocą skali NICE z wartością 7/8 punktów.

Pozostałe włączone do analizy badania zostały ocenione w rozdziale 12 Aneks B.2. i B.3. AKL wnioskodawcy.

##### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

Nie wskazano.

##### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Włączone do analizy klinicznej badania charakteryzują się odmiennymi okresami obserwacji. Mediana czasu obserwacji w badaniu ALYCANTE wynosi 12 miesięcy, natomiast w badaniach L-MIND  $\geq$  60 miesięcy oraz w GO29365 42,9 miesiąca.
- Wszystkie włączone badania, zarówno dla interwencji ocenianej jak i komparatora były badaniami nieporównawczymi (próby kliniczne bez grupy kontrolnej).

#### 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Przyjęta przez wnioskodawcę metoda porównania wnioskowanej interwencji z komparatorami nie pozwala na wysunięcie wniosków na temat ich względnej skuteczności.

##### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „Brak możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego AXI-CEL z komparatorem TAF + LEN we wnioskowanej populacji pacjentów, którzy nie kwalifikują się do ASCT. W ramach analizy klinicznej przeprowadzono porównanie o charakterze jakościowym, uwzględniając fakt, że tego typu porównanie cechuje się ograniczoną wiarygodnością, dlatego jego wyniki należy interpretować z ostrożnością. Zestawienie jakościowe wyników dla zbliżonych populacji pochodzi z różnych okresów obserwacji – dla terapii AXI-CEL mediana okresu obserwacji wynosi 12 mies., a dla TAF + LEN 60 mies. W przypadku OS porównanie między terapiami w ogóle nie było niemożliwe, gdyż w grupie AXI-CEL nie osiągnięto jeszcze mediany dla tego punktu końcowego, a w przypadku TAF+ LEN uzyskano medianę OS, ale dla znacznie dłuższego okresu obserwacji. Ponadto, porównywane grupy różniły się znacząco liczebnością. W badaniu ALYCANTE brało udział 62 pacjentów, a w badaniu L-MIND podgrupa pacjentów z szybkim nawrotem liczyła zaledwie 20 pacjentów”.
- „Brak możliwości porównania skuteczności i bezpieczeństwa AXI-CEL i POLA + BR w populacji docelowej niniejszej analizy. W ramach przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano danych dla terapii POLA + BR w populacji z szybkim nawrotem po 1. linii leczenia DLBCL, a jednocześnie wykazano, że w tej grupie chorych efekty terapeutyczne są znacznie gorsze niż w populacji obejmującej całą 2 linię (bez względu na szybkość nawrotu), dla której dostępne są wyniki skuteczności i bezpieczeństwa schematu POLA + BR z badania GO29365. Wobec powyższego przeprowadzenie porównania w oparciu o wyniki dla tak heterogennych grup pacjentów byłoby niezasadne”.

- „W ramach przeprowadzonej analizy nie odnaleziono żadnego przeglądu systematycznego oraz badań obserwacyjnych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej przedstawiających skuteczność i bezpieczeństwo pacjentów otrzymujących AXI-CEL w 2. linii leczenia. Warto jednak zaznaczyć, że AXI-CEL został zarejestrowany w 2. linii leczenia DLBCL relatywnie niedawno – rejestracja EMA nastąpiła we wrześniu 2022 roku, a rejestracja FDA w kwietniu tego samego roku. Jednocześnie jest wiele badań przeprowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, które potwierdzają wysoką skuteczność i bezpieczeństwo terapii we wcześniej zarejestrowanym wskazaniu obejmującym pacjentów z DLBCL, w tym z HGBL, u których zastosowano  $\geq 2$  wcześniejsze linie leczenia”.
- „We włączonym do analizy badaniu ALYCANTE nie uwzględniono danych dotyczących jakości życia pacjentów. Niemniej, należy zaznaczyć, że analizy jakości życia przeprowadzone w objętej refundacją populacji bardziej przeleczonych pacjentów tj. leczonych od 3 linii wykazały utrzymywanie się wysokiej globalnej oceny jakości życia pacjentów stosujących AXI-CEL”.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W ramach analizy klinicznej Wnioskodawca przedstawił zestawienie wyników skuteczności dla AXI-CEL na podstawie badania ALYCANTE oraz dla komparatorów: TAF+LEN na podstawie badania L-MIND, POLA BR w ramach badania GO29365. Charakterystyka wyżej wymienionych badań oraz zestawienie ich wyników znajdują się w rozdz. 5 oraz Aneks D AKL Wnioskodawcy.

Poniżej przedstawiono porównanie wyników najważniejszych punktów końcowych dla AXI-CEL oraz komparatorów TAF+LEN oraz POLA+BR.

**Tabela 15. Porównanie wyników dotyczących najważniejszych punktów końcowych w badaniach ALYCANTE, L-MIND, GO29365**

Punkt końcowy	AXI-CEL (ALYCANTE)	TAF + LEN (badanie L-MIND)		POLA+BR (GO29365)	
	2. linia leczenia i szybki nawrót	Szybki nawrót po 1. linii leczenia <sup>a</sup>	2. linia	Szybki nawrót po 1. linii leczenia <sup>a</sup>	2. linia
ORR; n/N (%)	57/62 92%	10/20 (50%)	27/40 (68%)	bd	74%
Mediana OS	NR [bd; bd]	34,6 mies. [13,8; NR]	NR [24,6; NE]	bd	18,4 mies.
Mediana PFS	11,8 mies. [bd; bd]	9,1 mies. [3,9; NR]	23,5 mies. [7,4; NR]	bd	11,5 mies.
12-mies. OS	78% [bd, bd]	bd	87%	bd	70%
12-mies. PFS	49% [bd; bd]	bd	60%	bd	60%

Mediana okresu obserwacji wynosiła  $\geq 60$  mies.; a) Dane pochodzą z publikacji Duell 2023a.

Skuteczność AXI-CEL została przedstawiona z wykorzystaniem wyników jednoramiennego badania ALYCANTE.

Punkty końcowe oceniane w badaniu ALYCANTE:

- całkowita odpowiedź metaboliczna w 3 miesiącu po infuzji AXI-CEL (CMR – całkowita odpowiedź metaboliczna; ang. *complete metabolic response*);
- przeżycie całkowite (OS);
- odpowiedź na leczenie (ORR);
- przeżycie wolne od zdarzeń (EFS);
- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);
- bezpieczeństwo terapii.



### CMR

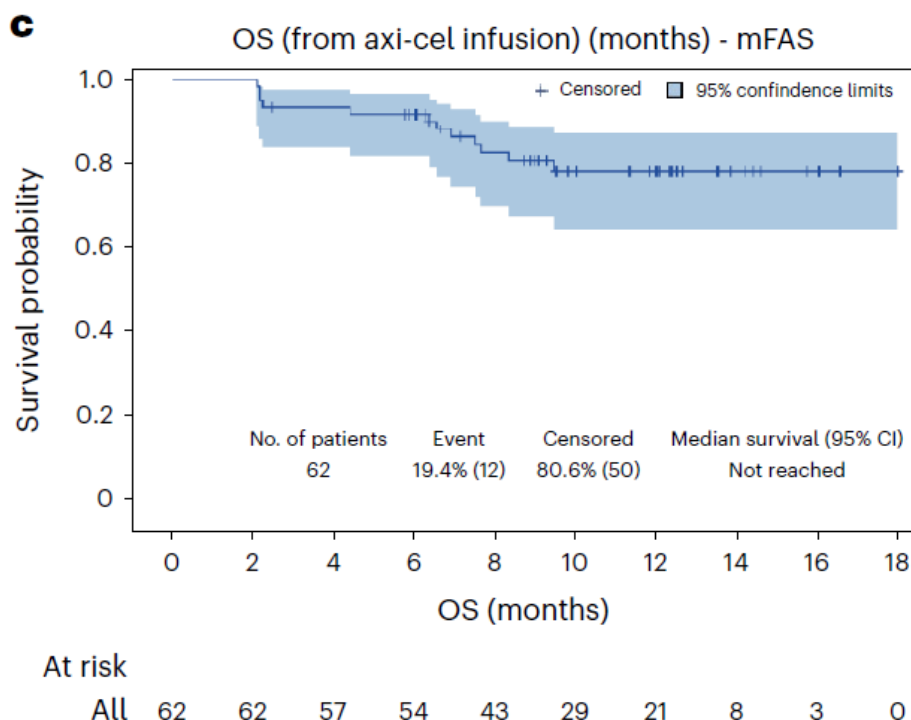
W ramach oceny badacza estymowane odsetki pacjentów dla CMR wyniosły 71% (95% CI: 58,1 do 81,2%) w 3 miesiącu po infuzji AXI-CEL oraz 59,7% (95% CI: 46,5 do 72,0%) w 6 miesiącu po infuzji AXI-CEL. Wyniki uzyskano dla populacji mFAS (zmodyfikowany pełny zestaw poddany analizie; N= 62). W ocenie niezależnej komisji estymowany odsetek pacjentów wynosił 66,1% (95% CI: 53,0 do 77,7%) w 3 miesiącu po infuzji AXI-CEL.

Dla populacji FAS (pełny zestaw poddany analizie; N=69) wyniki były zbliżone i estymowany odsetek pacjentów dla CMR po 3 miesiącach od infuzji wynosił 66,7% (95% CI: 54,3 do 77,6%).

### OS

Estymowane odsetki pacjentów dla OS stosujących AXI CEL w 6. i 12. mies. od rozpoczęcia leczenia wyniosły 91,9% (95% CI: 81,6 do 96,5%) i 78,3% (95% CI: 64,7 do 87,1%).

Mediana OS wśród pacjentów przyjmujących AXI-CEL nie została osiągnięta.



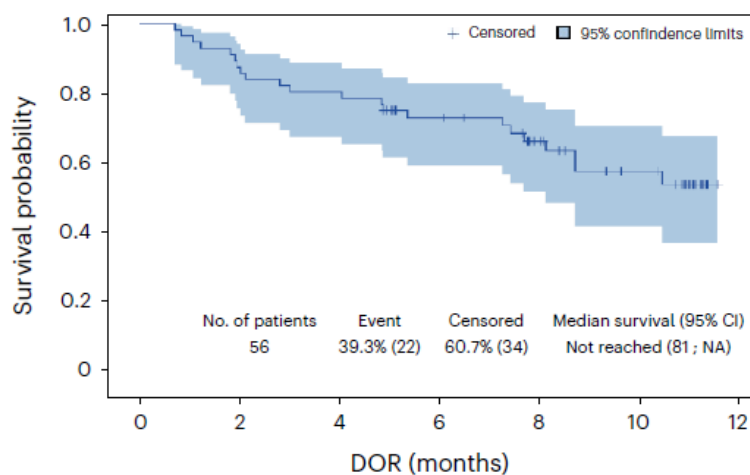
Rysunek 1. OS u pacjentów stosujących AXI CEL, badanie ALYCANTE [Houot 2023]

### ORR

Ogólna odpowiedź na leczenie w 3. miesiącu leczenia oceniona wg niezależnej, centralnej komisji wystąpiła u 69% pacjentów leczonych AXI-CEL, w większości była to odpowiedź całkowita na leczenie (66%). W ocenie badacza ogólną odpowiedź na leczenie uzyskało 76% pacjentów, w tym całkowitą odpowiedź na leczenie w 3 miesiącu leczenia 71% pacjentów leczonych AXI CEL.

Estymowany odsetek pacjentów dla ORR po 3 miesiącach od podania AXI-CEL wynosił 75,8% (95% CI: 63,3 do 85,8%).

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie u pacjentów leczonych AXI-CEL nie została osiągnięta.



At risk

All 56 49 45 35 26 17 0

Rysunek 2. DOR u pacjentów stosujących AXI CEL, badanie ALYCANTE [Houot 2023]

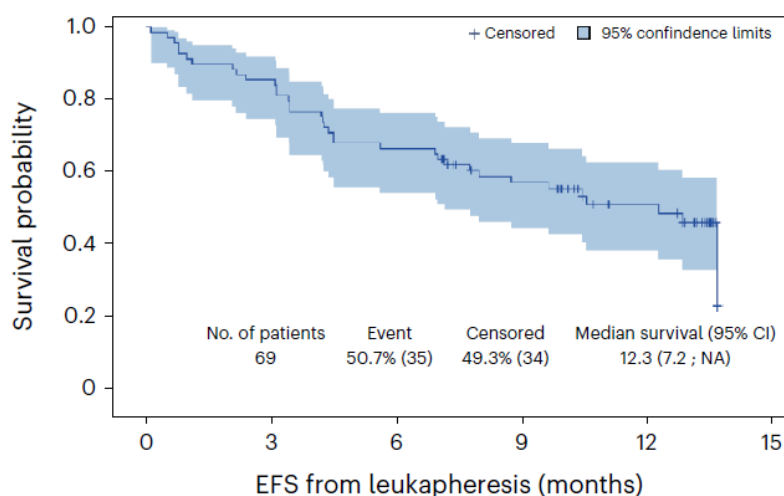
Tabela 16. Odpowiedź metaboliczna na leczenie AXI-CEL zgodnie z kryteriami odpowiedzi na leczenie wg Lugano, badanie ALYCANTE (Houot 2023)

Rodzaj odpowiedzi	Ocena badacza n(%)	Ocena niezależnej, centralnej komisji n(%)
	N=62	
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	47 (76%)	43 (69%)
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	44 (71%)	41 (66%)
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	3 (5%)	2 (3%)
Stabilizacja choroby (SD)	0 (0%)	1 (2%)
Progresja choroby (PD)	7 (11%)	9 (15%)
Brak oceny	8 (13%)	9 (15%)

EFS

W 6 miesiącu od leukaferozy estymowany odsetek pacjentów z EFS wyniósł 66,7% (95% CI: 54,2 do 76,4%), z kolei po 12 miesiącach wyniósł on 51,2% (95% CI: 38,2 do 62,8%).

Mediana EFS mierzona od momentu leukaferozy dla najdłuższego okresu obserwacji wyniosła ponad 12,3 miesiąca.



At risk

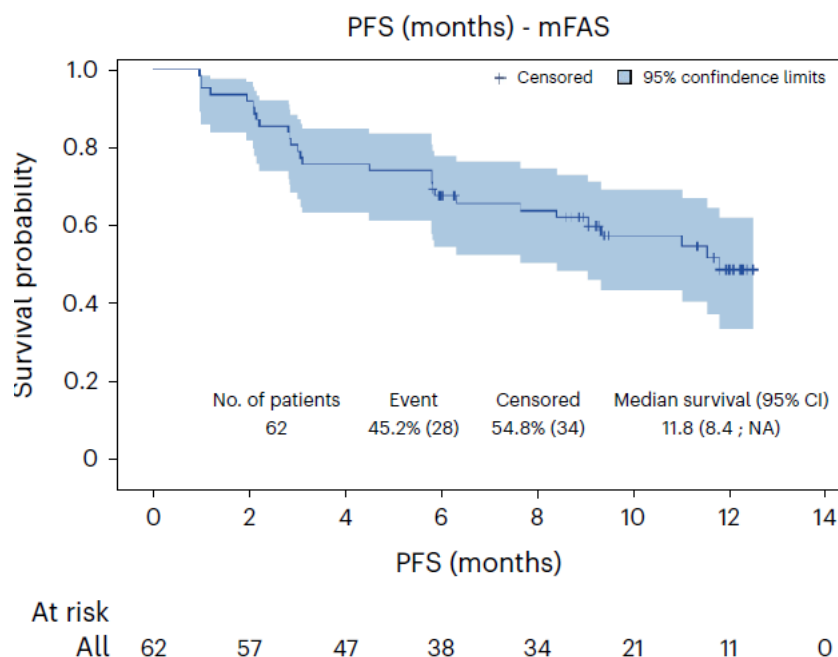
All 69 59 46 34 21 0

Rysunek 3. EFS u pacjentów stosujących AXI CEL, badanie ALYCANTE [Houot 2023]

**PFS**

Estymowane odsetki pacjentów z PFS stosujących AXI-CEL w 6 i 12 miesiącu od rozpoczęcia leczenia wyniosły odpowiednio 67,7% (95% CI: 54,5 do 77,8%) i 48,8% (95% CI: 34,0 do 62,0%).

U pacjentów stosujących terapię AXI-CEL mediana PFS wyniosła prawie 12 miesięcy.



Rysunek 4. EFS u pacjentów stosujących AXI CEL, badanie ALYCANTE [Houot 2023]

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności AXI-CEL, badanie ALYCANTE (Houot 2023)

Punkt końcowy	N	Okres obserwacji (mediana)	Estymowany odsetek pacjentów [95%CI]
<b>Pierwszorzędowy punkt końcowy</b>			
<b>CMR</b>	mFAS=62	3 m-ce po infuzji AXI-CEL	71,0% (95% CI: 58,1 do 81,2%)
		6 m-cy po infuzji AXI-CEL	59,7%(95% CI: 46,5 do 72,0%)
	FAS=69	3 m-ce po infuzji AXI-CEL	66,7% (95% CI, 54,3 do 77,6%)
<b>Drugorzędowe punkty końcowe</b>			
<b>ORR</b>	62	3 miesiące	75,8% (95% CI: 63,3 do 85,8%)
<b>OS</b>		6 miesięcy	91,9% (95% CI: 81,6 do 96,5%)
		12 miesięcy	78,3% (95% CI: 64,7 do 87,1%)
		<b>EFS</b>	6 miesięcy
<b>PFS</b>		12 miesięcy	51,2% (95% CI: 38,2 do 62,8%)
		6 miesięcy	67,7% (95% CI: 54,5 do 77,8%)
		12 miesięcy	48,8% (95% CI: 34,0 do 62,0%)

CMR – całkowita odpowiedź metaboliczna (ang. complete metabolic response); ORR – odpowiedź na leczenie (ang. overall response rate); OS- przeżycie całkowite (ang. overall survival); EFS przeżycie wolne od zdarzeń (ang. event-free survival); FAS- pełny zestaw poddany analizie, mFAS- zmodyfikowany pełny zestaw poddany analizie

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa AXI-CEL został oceniony na podstawie jednoramiennego badania ALYCANTE.

Do AE specjalnego zainteresowania u pacjentów leczonych AXI-CEL zaliczono CRS, zespół neurotoksyczności związany z immunologicznym efektem komórek (ICANS; ang. *Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome*) oraz zakażenia.

CRS dotyczył 94% pacjentów stosujących AXI-CEL, przy czym 8% z nich cechowało się nasileniem 3–4 stopnia, a 86% stopnia 1-2.

ICANS raportowano u 52% pacjentów, przy czym u większości były to zdarzenia o nasileniu 1–2. stopnia (37%). Zdarzenia ICANS 3-4 stopnia wystąpiły u 15% pacjentów.

Zakażenia w stopniu 3–4. raportowano u 29%, a stopnia 5 u 10% pacjentów leczonych.

W poniższej tabeli podsumowano AE specjalnego zainteresowania raportowane w badaniu ALYCANTE.

**Tabela 18. Wyniki analizy bezpieczeństwa, zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania, badanie ALYCANTE (Houot 2023)**

Rodzaj zdarzenia	AXI-CEL
	N=62 n(%)
<b>CRS</b>	
Niezależnie od stopnia	58 (94%)
Stopnia 1–2.	53 (86%)
Stopnia 3–4.	5(8%)
<b>ICANS</b>	
Niezależnie od stopnia	32(52%)
Stopnia 1–2.	23(37%)
Stopnia 3–4.	9(15%)
<b>Zakażenia</b>	
Stopnia 3-4	18 (29%)
Stopnia 5.	6 (10%)
<b>Cytopenia stopnia ≥3. utrzymująca się ponad 1 miesiąc</b>	23(37%)

#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

##### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie zidentyfikowano dodatkowych informacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania aktykaptagenu cyloleucelu we wnioskowanym wskazaniu.

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

W analizie klinicznej wnioskodawcy wskazano, iż przeprowadzono wyszukanie dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Yescarta na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency, EMA), amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) oraz MHRA. Wnioskodawca odnalazł jeden komunikat na temat bezpieczeństwa AXI-CEL na stronie EMA z września 2023 roku dotyczący sygnałów o występowaniu postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii raportowanych u osób stosujących AXI-CEL (PML). Komunikat nie przedstawia informacji o podjętych działaniach związanych z ww. sygnałami.

Analitycy Agencji 10.05.2024 r. przeprowadzili weryfikująco-aktualizujące wyszukiwanie na stronach URPL, EMA i FDA. Nie odnaleziono nowych komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania AXI-CEL.

### **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 przedstawionym w tabeli 1. 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.

#### 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 (Tabela 2). 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.

### 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 wielogniskowej 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 allopurinol 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 anty-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.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Technika analityczna

Kosztów-konsekwencji

##### Horyzont

50-letni

##### Perspektywa

Płatnika publicznego

##### Porównanie

Aktykaptagen cyloleucelu porównano z

- Tafasytamabem w skojarzeniu z lenalidomidem
- Polatuzumabem wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem,
- Rytuksymabem w skojarzeniu z gemcytabiną oraz oksaliplatyną.

#### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Skuteczność kliniczna

Dla porównania AXI-CEL vs TAF+LEN jako główne źródło danych dla obu ramion wykorzystano wyniki dla AXI-CEL pochodzące z badania ALYCANTE.

W analizie wrażliwości testowano wariant zaimplementowaną krzywą PFS dla TAF+LEN poddaną przekształceniu z wykorzystaniem mediany PFS z badania L-MIND.

Dla porównań AXI-CEL vs POLA+BR oraz vs R-GEMOX nie przeprowadzono modelowania efektów zdrowotnych.

##### Uwzględnione koszty

Uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty terapii AXI-CEL:
  - koszt produktu Yescarta,
  - koszty pobrania limfocytów T,
  - koszt kwalifikacji do PL oraz koszty podania produktu Yescarta,
  - koszty chemioterapii limfodeplecyjnej i pomostowej przed podaniem produktu Yescarta, w przypadku porównania AXI-CEL vs TAF+LEN uwzględniono również koszt monitorowania terapii; ta kategoria kosztowa nie została uwzględniona w porównaniach AXI-CEL vs POLA+BR oraz vs R-GEMOX ze względu na brak możliwości określenia czasu monitorowania terapii (czasu przeżycia bez progresji choroby);
- koszty komparatorów:
  - koszty leków,
  - koszty podania,

- koszty monitorowania terapii (jedynie w przypadku porównania AXI-CEL vs TAF+LEN);
- koszty kolejnych linii leczenia,
- koszty monitorowania leczenia kolejnych linii (w przypadku porównania AXI-CEL vs TAF+LEN),
- koszty opieki terminalnej (w przypadku porównania AXI-CEL vs POLA+BR oraz vs R-GEMOX koszt nieuwzględniony analogicznie jak dla monitorowania terapii)

**Użyteczności stanów zdrowia**

W analizie przyjęto dane uwzględnione w raporcie oceny AXI-CEL w populacji drugoliniowych pacjentów z DLBCL spełniających kryteria kwalifikacji do przeprowadzenia ASCT uzyskane na podstawie wyników badań ZUMA-7 oraz ZUMA-1.

**Dyskontowanie**

Dla porównania AXI+CEL vs TAF+LEN zastosowano dyskontowanie kosztów i efektów zdrowotnych (odpowiednio 5% oraz 3,5%). W porównaniach AXI-CEL vs POLA+BR oraz vs R-GEMOX nie uwzględniono dyskontowania.

**5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy**

**5.2.1. Wyniki analizy podstawowej**

**AXI-CEL vs TAF-LEN**

Tabela 19. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy. Porównanie AXI-CEL vs TAF+LEN. Efekty zdrowotne

Wynik	AXI-CEL	TAF+LEN
QALY	[redacted]	[redacted]
LY	[redacted]	[redacted]

Tabela 20. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy. Porównanie AXI-CEL vs TAF+LEN. Współczynniki kosztów użyteczności

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 21. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy. Porównanie AXI-CEL vs TAF+LEN. Koszty stosowania interwencji

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

**AXI-CEL vs POLA-BR vs R-GEMOX**

Tabela 22. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy. Porównanie AXI-CEL vs POLA+BR / vs R-GEMOX. Koszty stosowania interwencji



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**5.2.2. Wyniki analizy progowej**

W opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 Ustawy o Refundacji.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]


### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości. Szczegółowe wyniki analiz wrażliwości przedstawiono w rozdziale 5. Analizy Ekonomicznej Wnioskodawcy.

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 24. 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?	NIE	Omówiono w rozdziale 3.6 Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Wykorzystano technikę kosztów-konsekwencji.
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?	?	Analizę kliniczną oparto o zestawienie wyników.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK/nd	Horyzont dożywoćni w porównaniu z TAF+LEN.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK/nd	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK/nd	Dyskontowania dokonano w porównaniu z TAF+LEN. W porównaniach z POLA+BR oraz R-GEMOX nie dyskontowano.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	?	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	?	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	Tak	-

#### Ograniczenia analizy ekonomicznej według Wnioskodawcy:

- „Do oceny opłacalności interwencji zastosowano model matematyczny. 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 ALYCANTE oraz 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 z badania ALYCANTE dostępne były jedynie w ograniczonym horyzoncie czasowym. 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. Krzywe przeżycia dla TAF + LEN zostały określone na podstawie krzywych AXI-CEL oraz median PFS i OS z badania L-MIND dla subpopulacji pacjentów z szybkim nawrotem.
- W przypadku porównania z POLA+BR ze względu na brak dostępnych danych pozwalających na ocenę skuteczności tej interwencji ograniczono się do zestawienia wyników zdrowotnych przedstawianych w badaniach klinicznych oraz zestawienia kosztów terapii.
- 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.
- Udziały leków stosowanych w kolejnych liniach leczenia ustalono w oparciu o dane uzyskane z przeprowadzonego wśród polskich ekspertów badania ankietowego.
- W analizie nie uwzględniono kosztów zdarzeń niepożądanych ze względu na zbliżoną częstość występowania AE stopnia  $\geq 3$  ogółem w ramieniu AXI CEL, TAF+LEN oraz POLA+BR [2]. Ponadto ze względu na potencjalny stosunek wielkości kosztów zdarzeń niepożądanych do pozostałych kosztów uwzględnionych w analizie należy się spodziewać, że ich uwzględnienie w obliczeniach miałoby znikomy wpływ na wyniki analizy.”

#### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W porównaniach z polatuzumabem w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem oraz schematem R-GEMOX odstąpiono od modelowania efektów zdrowotnych, przedstawiono wyłącznie szacunkowe koszty stosowania.

Wnioskodawca deklaruje przedstawienie porównania z tafasytamabem w skojarzeniu z lenalidomidem z wykorzystaniem techniki kosztów-konsekwencji, jednakże wnioskodawca przedstawia oszacowania lat życia skorygowanych o jakość oraz współczynniki użyteczności kosztów (będące wynikiem modelu podzielonego przeżycia), czego nie podejmuje się w porównaniach z polatuzumabem skojarzonym z bendamustyną i rytuksymabem oraz schematem R-GEMOX.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ze względu na brak ilościowych porównań w analizie klinicznej, w obu ramionach modelu wykorzystano wyniki badania ALYCANTE, które zostały wybiórczo przekształcone na użytek analizy wrażliwości z wykorzystaniem estymatorów punktowych z badania L-MIND dla ramienia TAF-LEN. Powyższe w opinii Analityków Agencji stanowi krytyczne ograniczenie oraz podważa zasadność przeprowadzonego modelowania.

Czas trwania leczenia w obu ramionach modelu uzależniony jest od przeżycia wolnego od progresji. W analizie podstawowej w obu ramionach wykorzystano krzywą PFS z badania ALYCANTE, w związku z czym czas trwania terapii tafasytamabem w skojarzeniu z lenalidomidem zależy od progresji pacjentów poddanych terapii aktykaptagenem cyloleucelu. Nie znany jest kierunek wpływu ww. ograniczenia na wyniki, jednakże wyniki dostarczone przez wnioskodawcę sugerują że mediana przeżycia wolnego od progresji u pacjentów leczonych tafasytamabem w skojarzeniu z lenalidomidem może być niższa niż u pacjentów leczonych aktykaptagenem cyloleucelu. Czas trwania terapii POLA-BR został przyjęty na podstawie zapisów programu lekowego, a schematu R-GEMOX na podstawie średniej ilości cykli z badania Cazellas 2021.

Wnioskodawca szacując koszty stosowania poszczególnych interwencji uwzględnił koszty kolejnych linii leczenia (w porównaniach z TAF-LEN, POLA-BR oraz R-GEMOX) oraz koszty opieki terminalnej (w porównaniu z TAF-LEN). Odsetek pacjentów poddawany kolejnym liniom leczenia pochodzi z badania L-MIND i jego wykorzystanie dla wszystkich ramion może nie być zasadne.

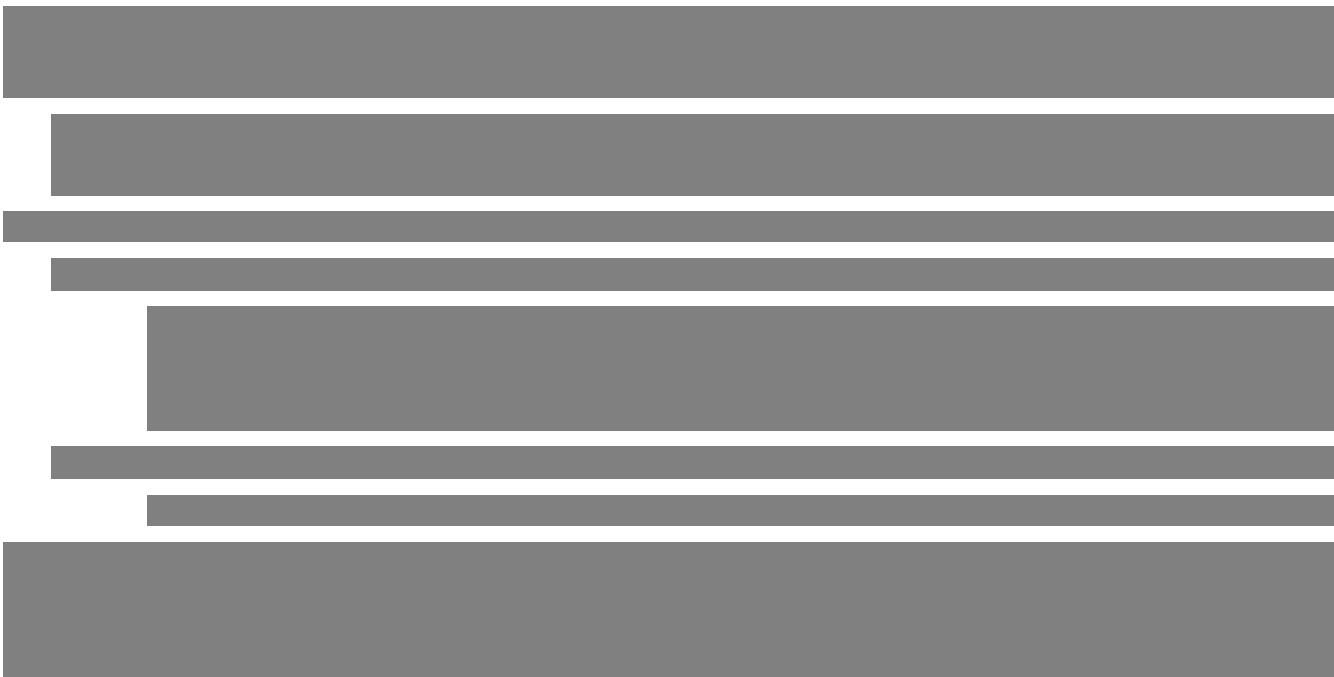
### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Przeprowadzona walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów w działaniu modelu.

Żadna z odnalezionych na użytek walidacji konwergencji ze względu na rozbieżności metodologiczne nie pozwalała na porównanie wyników modelowania. Odnalezione analizy przedstawiono w rozdziale A.2. Analizy Ekonomicznej Wnioskodawcy.

W ramach walidacji zewnętrznej przeprowadzono zestawienie wyników z badań ALYCANTE oraz L-MIND. Zważywszy na to, że wyniki badania L-MIND wykorzystane w modelowaniu, zakres przeprowadzonej walidacji zewnętrznej w opinii Analityków nie jest wystarczający.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji





[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



## 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 papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Niemniej, przyjęto, iż że przedstawione wyniki z perspektywy płatnika publicznego są tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów.

##### Horyzont czasowy

Dwuletni, począwszy od 1 stycznia 2025 roku.

##### Kluczowe założenia

W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz scenariusz nowy. Wyniki dla obu scenariuszy przedstawiono w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Dodatkowo przedstawiono wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w scenariuszu nowym i istniejącym. Wydatki w scenariuszu nowym oraz wydatki inkrementalne obliczono przy uwzględnieniu proponowanych zasad umowy podziału ryzyka oraz bez ich uwzględnienia. Dla scenariusza nowego przyjęto również trzy możliwe warianty (minimalny, prawdopodobny, maksymalny), zależne od szacowanego rozpowszechnienia terapii.

Obliczenia analizy przeprowadzono z wykorzystaniem programu MS Excel.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja docelowa

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) 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 chemoimmunoterapii pierwszego rzutu,
- oraz którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (non-ASCT)
- i spełniają kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

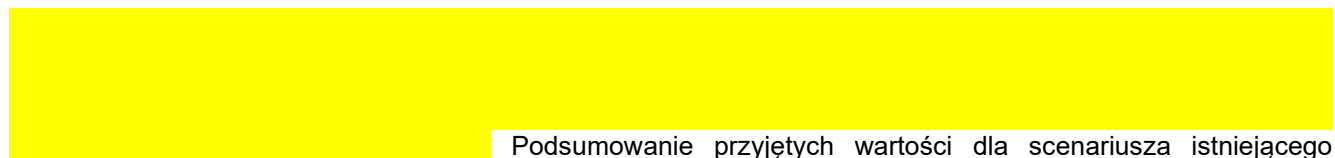
Na podstawie odnalezionych źródeł, kompilując dane z raportów Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) oraz odnalezione dane literaturowe, przeprowadzono prognozę liczebności populacji docelowej w kolejnych 2 latach, począwszy od początku 2025 roku. Liczebność populacji docelowej oszacowano w następujących krokach:

- oszacowano liczbę nowo zdiagnozowanych pacjentów z NHL w Polsce;
- wyodrębniono spośród nich pacjentów z DLBCL lub HGBCL;
- wyodrębniono spośród nich pacjentów, którzy otrzymali pierwszą linię leczenia;
- wyodrębniono pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie, a także tych, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie;
- wyodrębniono spośród nich pacjentów, którzy mieli nawrót w ciągu 12 miesięcy od zakończenia chemoimmunoterapii pierwszego rzutu;
- wyodrębniono spośród nich pacjentów kwalifikujących się do drugiej linii leczenia

- wyodrębniono spośród nich pacjentów niekwalifikujących się do wykonania ASCT.



**Udziały w rynku**



Podsumowanie przyjętych wartości dla scenariusza istniejącego zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 27. Udziały poszczególnych terapii stosowanych w scenariuszu istniejącym – wartości przyjęte w analizie**

Schemat leczenia	2025	2026
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]



**Tabela 28. Udziały poszczególnych terapii stosowanych w scenariuszu nowym dla analizy podstawowej – wartości przyjęte w analizie**

Schemat	2025	2026
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

**Koszty**



Kategorie poszczególnych kosztów wnioskodawca zaczerpnął z analizy ekonomicznej.

Zgodnie z metodyką analizy ekonomicznej w niniejszej analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty produktu Yescarta, koszty pobrania limfocytów T, koszt kwalifikacji do PL oraz koszty podania produktu Yescarta, koszty chemioterapii limfodeplecyjnej oraz pomostowej, koszty leków TAF + LEN, POLA + BR, R-GEMOX, koszty podania leków, 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, TAF + LEN lub POLA + BR zaczerpnięto z analizy ekonomicznej. Koszty te uwzględniają odpowiednie odsetki określające wypadanie pacjentów z terapii, progresję, czas do kolejnej linii leczenia oraz zgony. W przypadku schematu chemoimmunoterapii R-GEMOX [redacted] przyjęto uproszczone naliczanie średnich kosztów leków oraz kosztów ich podania. Odsetek pacjentów stosujących kolejną linię leczenia określono na podstawie badania L-MIND.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	4008	4079
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	7	7
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	■	■

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [mln zł]

Kategoria kosztów	[redacted]		[redacted]	
	I rok (2025)	II rok (2026)	I rok (2025)	II rok (2026)
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty związane z terapią AXI-CEL	■	■	■	■
Koszty związane z terapią TAF + LEN	■	■	■	■
Koszty związane z terapią POLA + BR	■	■	■	■
Koszty związane z terapią R-GEMOX	■	■	■	■
Koszty kolejnych linii leczenia	■	■	■	■
Koszty monitorowania pacjenta	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty związane z terapią AXI-CEL	■	■	■	■
Koszty związane z terapią TAF + LEN	■	■	■	■
Koszty związane z terapią POLA + BR	■	■	■	■
Koszty związane z terapią R-GEMOX	■	■	■	■
Koszty kolejnych linii leczenia	■	■	■	■
Koszty monitorowania pacjenta	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty związane z terapią AXI-CEL	■	■	■	■
Koszty związane z terapią TAF + LEN	■	■	■	■



Kategoria kosztów				
	I rok (2025)	II rok (2026)	I rok (2025)	II rok (2026)
Koszty związane z terapią POLA + BR				
Koszty związane z terapią R-GEMOX				
Koszty kolejnych linii leczenia				
Koszty monitorowania pacjenta				
Koszty sumaryczne				

Prognozowana przez wnioskodawcę łączna liczba chorych leczonych technologią wnioskowaną w scenariuszu nowym wynosi [ ] chorych w I roku refundacji oraz [ ] chorych w II roku refundacji.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie wiązało się [ ]

Całkowity koszt refundacji związany z terapią lekiem Yescarta oszacowano na [ ] w I roku refundacji oraz [ ] w II roku refundacji. Przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, całkowity koszt związany z terapią AXI-CEL wyniesie odpowiednio [ ] w I oraz [ ] w II roku refundacji.

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 31. 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	–
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wyjaśnienie przedstawiono w rozdz. 2.4 BIA wnioskodawcy.
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	–
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	–
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Patrz rozdz. 3.1.2. niniejszej AWA

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Patrz rozdz. 3.1.2. niniejszej AWA.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	–

#### Ograniczenia analizy wpływu na budżet według Wnioskodawcy:

- „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 [redacted]
- Ze względu na uproszczoną konstrukcję modelu ekonomicznego analizy kosztów konsekwencji dla porównania AXI-CEL z POLA + BR oraz brak uwzględnienia krzywych do rozłożenia kosztów w czasie, w niniejszej analizie wszystkie koszty związane z terapią POLA + BR naliczono w pierwszym roku terapii pacjenta. Naliczono jedynie koszty leków i podania POLA + BR oraz średnie koszty kolejnych linii leczenia.
- Pacjentom stosującym w analizie schemat R-GEMOX przyjęto uproszczone naliczanie średnich kosztów leków oraz kosztów ich podania. [redacted]

#### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W ramach walidacji wewnętrznej dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji zweryfikowali, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Sprawdzone również czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie BIA wnioskodawcy. W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy.

Nie stwierdzono nieprawidłowości w zakresie danych wejściowych do modelu. Testowano większość niepewnych parametrów modelu, zgodnie z dostępnymi danymi klinicznymi, w obliczonym lub arbitralnie założonym zakresie.

#### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Szczegóły przedstawiono w rozdziale 2.8 oraz w aneksie A.1 analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.

Analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. W analizie wrażliwości uwzględniono alternatywne dane dotyczące populacji docelowej, rozpowszechnienia terapii AXI-CEL, alternatywny rozkład kolejnych linii leczenia, odsetek pacjentów stosujących kolejną linię leczenia, koszt podania terapii AXI-CEL, a także alternatywne odsetki dotyczące zużycia zasobów związanych z podaniem AXI-CEL (leukaferaza, chemioterapia limfodeplecyjna i pomostowa) oraz rozkłady krzywych OS i PFS z analizy ekonomicznej dla AXI-CEL i TAF+LEN.

[Redacted text]

Podsumowując, w analizie wrażliwości najmniejsze i największe inkrementalne koszty leczenia pacjentów z populacji docelowej w horyzoncie 2-letnim, generują scenariusze, uwzględniające dane z analizy ekonomicznej, odpowiednio AE1 – rozkład krzywej OS dla AXI-CEL i TAF+LEN: Log-normalny dopasowany do krzywej Kaplana-Meiera z badania ALYCANTE oraz rozkład krzywej PFS dla TAF+LEN: Log-normalny dopasowany do krzywej Kaplana-Meiera z badania ALYCANTE oraz AE2 – rozkład krzywej OS dla AXI-CEL i TAF+LEN: Wykładniczy dopasowany do krzywej Kaplana-Meiera z badania ALYCANTE oraz rozkład krzywej PFS dla TAF+LEN: Krzywa log-normalna na podstawie badania ALYCANTE dopasowana do mediany PFS z badania L-MIND.

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

[Redacted text]



### 6.4. Komentarz Agencji

Analizę wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono w horyzoncie dwuletnim. Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że wprowadzenie wnioskowanej technologii spowoduje

[Redacted text]

Podsumowując, głównym ograniczeniem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy jest niepewność związana z oszacowaną w ramach analizy liczebnością populacji docelowej, populacji pacjentów, którzy będą stosowali aktykaptagen cyloleucel w scenariuszu nowym oraz kształtowania się udziałów w rynku analizowanych leków.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej jest wskazanie oszczędności pozwalających na pokrycie wydatków płatnika publicznego związanych z podjęciem pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Yescarta (aktykaptagen cyloleucel, 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 nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ASCT; ang. autologous stem cell transplantation)
- i spełniają kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

Propozycją wprowadzenia rozwiązań generujących oszczędności jest obniżenie realnych cen wybranych leków refundowanych w lecznictwie zamkniętym o 10% przy wydawaniu kolejnych decyzji administracyjnych. W analizie uwzględniono wybrane leki finansowane na obwieszczeniu Ministra Zdrowia obowiązującym od września 2023 roku, którym z końcem lutego lub kwietnia 2024 roku wygasa decyzja refundacyjna. Oszczędności NFZ wynikające z obniżenia ceny realnej oszacowano jako 10% kwoty refundacji NFZ z ostatnich 12 miesięcy, dla których dostępne są dane sprzedażowe DGL, tj. od sierpnia 2022 do lipca 2023 roku.

## **8. Uwagi do zapisów programu lekowego**

Brak uwag.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania aksykabtagenu cyloleucelu (lek. Yescarta) we wskazaniu leczenia 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, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (non-ASCT) 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 15.05.2024 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *yescarta*, *axicabtagene ciloleucel*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację francuskiej agencji HAS. Rekomendacja została wydana w języku francuskim, w związku z tym zaczerpnięto informacje dotyczące treści rekomendacji z rozdz. 4.2 APD Wnioskodawcy. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 33. Rekomendacje refundacyjne dla Yescarta (aksykabtagen cyloleucel)**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2023	Leczenie dorosłych pacjentów z chłoniakiem B-komórkowym wysokiego stopnia (HGBCL) kwalifikujących się do strategii autoprzeszczepu HSC, oraz pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) i DLBCL, którzy nie kwalifikują się do strategii autoprzeszczepu HSC i u których wystąpił nawrót w ciągu 12 miesięcy od zakończenia lub są oporni na pierwszą linię chemioimmunoterapii.	„W wyniku powyższego przeszukania odnaleziono rekomendację francuskiej agencji HAS, która pozytywnie odnosi się do finansowania AXI CEL u pacjentów z DLBCL, u których wystąpił nawrót choroby w ciągu 12 miesięcy od zakończenia chemioimmunoterapii pierwszego rzutu, a więc we wskazaniu zgodnym z rejestracją EMA, które nie wyodrębnia kwalifikacji lub braku kwalifikacji do ASCT.”

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, produkt leczniczy Yescarta (aksykabtagen cyloleucel) jest finansowany w 17 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych) – w Austrii, Belgii, Czechach, Danii, Finlandii, Francji, Grecji, Hiszpanii, Holandii, Irlandii, Luksemburgu, Niemczech, Norwegii, Portugalii, Słowacji, Szwecji i Włoszech. Nie wskazano poziomu refundacji ze środków publicznych w tych krajach. W Austrii, Czechach, Finlandii, Francji, Luksemburgu, Niemczech, Norwegii finansowanie ograniczone jest do 2 linii leczenia DLBCL, z kolei w Belgii, Danii, Grecji, Hiszpanii, Holandii, Irlandii, Portugalii, Słowacji, Szwecji i Włoszech ograniczenie dotyczy 3 linii leczenia DLBCL. W żadnym z rozpatrywanych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. W dokumencie nie wskazano stanu ani poziomu finansowania produktu Yescarta w ocenianym wskazaniu (DLBCL i HGBL u których wystąpiła oporność lub nawrót choroby w ciągu 12 miesięcy od zakończenia chemoimmunoterapii pierwszego rzutu, oraz którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ASCT)). Szczegółowe warunki refundacji przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 34. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA**

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	2L+ DLBCL	Nie dotyczy
Belgia	Tak	3L+ DLBCL	Nie dotyczy
Bułgaria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Chorwacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Cypr	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	Tak	2L+ DLBCL	Nie dotyczy
Dania	Tak	3L+ DLBCL	Nie dotyczy
Estonia	Nie	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	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Litwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	Tak	2L+ DLBCL	Nie dotyczy
Łotwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	Tak	2L+ DLBCL	Nie dotyczy
Norwegia	Tak	2L+ DLBCL	Nie dotyczy
Portugalia	Tak	3L+ DLBCL	Nie dotyczy
Rumunia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowacja	Tak	3L+ DLBCL	Nie dotyczy
Słowenia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwajcaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwecja	Tak	3L+ DLBCL	Nie dotyczy
Węgry	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Włochy	Tak	3L+ DLBCL	Nie dotyczy

## 11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 35. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami**

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Przegląd systematyczny badań pierwotnych powinien zawierać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi (§ 4 ust. 1-3 Rozporządzenia, § 5 ust. 1-12 Rozporządzenia, § 6 ust. 1-6 Rozporządzenia).	NIE	W odpowiedzi Wnioskodawca dostarczył oszacowania kosztów stosowania schematu R-GEMOX. Pozostałe wskazane technologie zostały pominięte.



## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 07.03.2024 znak PLR.4500.2175.2023.14.PRU (data wpływu do AOTMiT 07.03.2024), 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 10<sup>8</sup> 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 05.04.2024, znak OT.423.1.15.2024.2.MPK. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 26.04.2024 r pismem 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*). Wśród głównych podtypów NHL wyróżnia się między innymi chłoniaki rozlane z dużych komórek B: ICD-10 C83.3 (DLBCL, ang. *diffuse large B-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. U około 6–7% pacjentów z DLBCL występuje kumulacja aberracji genetycznych. Chłoniaki te charakteryzują się agresywnym przebiegiem klinicznym i określane są jako chłoniaki z komórek B o dużym stopniu złośliwości (HGBL; ang. *high-grade B-cell lymphoma*).

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.

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. 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%.

### Alternatywne technologie medyczne

W analizach wnioskodawcy jako technologie alternatywne wskazano terapie celowane:

- polatuzumab wedotyny w skojarzeniu w bendamustyną i rytuksymabem (POLA + BR)
- tafasytamab w skojarzeniu w lenalidomidem (TAF + LEN)

W opinii Analityków Agencji wybór jest niepełny.

Biorąc pod uwagę praktykę kliniczną w Polsce oraz informacje pozyskane od ankietowanych przez Agencję ekspertów, dotyczące poszczególnych opcji terapeutycznych w analizowanym wskazaniu, potencjalne komparatory dla ocenianej interwencji w analizie klinicznej oraz ekonomicznej, poza wskazanymi terapiami celowanymi POLA+BR i TAF+LEN, powinny stanowić również: R-GEMOX: (oksalipatyna, gemcytabina) + rytuksymab, a także inne potencjalne możliwe do zastosowania schematy immunochemioterapeutyczne

(m.in. R-DHA: (deksametazon, cytarabina) + platyna + rytuksymab; R-ICE: (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd) + rytuksymab; lenalidomid + rytuksymab; DHAP: (deksametazon, cytarabina) + platyna; ICE: (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd); GDP: (gemcytabina + deksametazon + cisplatyna)).

Wytyczne kliniczne we wnioskowanym wskazaniu również wskazują schematy immunochemioterapeutyczne (NCCN 2024).

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi NCCN 2024, w przypadku pacjentów z nawrotowym lub opornym DLBCL, niekwalifikujących się do ASCT, jako opcję terapeutyczną wskazuje się polatuzumab wedotyny stosowany w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem. Ponadto NCCN wśród preferowanych opcji stosowanych u pacjentów niekwalifikujących się do ASCT wymienia tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem oraz terapię CAR-T. Wytyczne NCCN 2024 jako jedyne odnoszą się do zaleceń postępowania terapeutycznego w HGBL będącego podtypem DLBCL. Wskazano w nich, że postępowanie w chorobie odpornej lub nawrotowej jest analogiczne do tego przedstawionego dla DLBCL.

Podsumowując, wśród rekomendowanych opcji terapeutycznych w opornym lub nawrotowym DLBCL i HGBL wymienić należy chemioterapię, przeciwciała monoklonalne, inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona oraz lenalidomid. Należy jednak zaznaczyć, że wybór konkretnego schematu zależy od stanu zdrowia pacjenta, spodziewanej toksyczności konkretnej terapii oraz możliwości pobrania krwiotwórczych komórek macierzystych do przeprowadzenia transplantacji.

### **Skuteczność kliniczna i praktyczna**

Skuteczność AXI-CEL została przedstawiona z wykorzystaniem wyników jednoramiennego badania ALYCANTE.

#### CMR

W ocenie badacza estymowane odsetki pacjentów dla CMR wyniosły 71% (95% CI: 58,1 do 81,2%) w 3 miesiącu po infuzji AXI-CEL oraz 59,7% (95% CI: 46,5 do 72,0%) w 6 miesiącu po infuzji AXI-CEL. Wyniki uzyskano dla populacji mFAS (N= 62).

Dla populacji FAS (N=69) wyniki były zbliżone i estymowany odsetek pacjentów dla CMR po 3 miesiącach od infuzji wynosił 66,7% (95% CI: 54,3 do 77,6%).

#### OS

Estymowane odsetki pacjentów dla OS stosujących AXI CEL w 6. i 12. mies. od rozpoczęcia leczenia wyniosły 91,9% (95% CI: 81,6 do 96,5%) i 78,3% (95% CI: 64,7 do 87,1%). Mediana OS wśród pacjentów przyjmujących AXI-CEL nie została osiągnięta.

#### ORR

Estymowany odsetek pacjentów dla ORR po 3 miesiącach od podania AXI-CEL wynosił 75,8% (95% CI: 63,3 do 85,8%). Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie u pacjentów leczonych AXI-CEL nie została osiągnięta.

#### EFS

W 6 miesiącu od leukaferozy estymowany odsetek pacjentów z EFS wyniósł 66,7% (95% CI: 54,2 do 76,4%), z kolei po 12 miesiącach wynosił on 51,2% (95% CI: 38,2 do 62,8%). Mediana EFS mierzona od momentu leukaferozy dla najdłuższego okresu obserwacji wyniosła ponad 12,3 miesiąca.

#### PFS

Estymowane odsetki pacjentów z PFS stosujących AXI-CEL w 6 i 12 miesiącu od rozpoczęcia leczenia wyniosły odpowiednio 67,7% (95% CI: 54,5 do 77,8%) i 48,8% (95% CI: 34,0 do 62,0%). U pacjentów stosujących terapię AXI-CEL mediana PFS wyniosła prawie 12 miesięcy.

### **Analiza bezpieczeństwa**

Do AE specjalnego zainteresowania u pacjentów leczonych AXI-CEL zaliczono CRS, ICANS oraz zakażenia.

CRS dotyczył 94% pacjentów stosujących AXI-CEL, przy czym 8% z nich cechowało się nasileniem 3–4 stopnia, a 86% stopnia 1-2.

ICANS raportowano u 52% pacjentów, przy czym u większości były to zdarzenia o nasileniu 1–2. stopnia (37%). Zdarzenia ICANS 3-4 stopnia wystąpiły u 15% pacjentów.

Zakażenia w stopniu 3–4. raportowano u 29%, a stopnia 5 u 10% pacjentów leczonych.

**Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

W opinii Analityków Agencji zachodzą okoliczności Artykułu 13. Ustawy o Refundacji.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

**Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Analizę wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono w horyzoncie dwuletnim. Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że wprowadzenie wnioskowanej technologii spowoduje [Redacted]

[Redacted]

Podsumowując, głównym ograniczeniem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy jest niepewność związana z oszacowaną w ramach analizy liczebnością populacji docelowej, populacji pacjentów, którzy będą stosowali aktykaptagen cyloleucel w scenariuszu nowym oraz kształtowania się udziałów w rynku analizowanych leków.

**Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację francuskiej agencji HAS. Rekomendacja została wydana w języku francuskim, która pozytywnie odnosi się do finansowania AXI CEL u pacjentów z DLBCL, u których wystąpił nawrót choroby w ciągu 12 miesięcy od zakończenia chemoimmunoterapii pierwszego rzutu, a więc we wskazaniu zgodnym z rejestracją EMA, które nie wyodrębnia kwalifikacji lub braku kwalifikacji do ASCT.

## 13. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Houot 2023 (badanie ALYCANTE)** Houot R et. al. Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy in large B cell lymphoma ineligible for autologous stem cell transplantation: a phase 2 trial. *Nat Med.* 2023 Oct;29(10):2593-2601. doi: 10.1038/s41591-023-02572-5.
- Salles 2020 (badanie L-MIND)** Salles G, Duell J, González Barca E, Tournilhac O, Jurczak W, Liberati AM, Nagy Z, Obr A, Gaidano G, André M, Kalakonda N, Dreyling M, Weirather J, Dirnberger-Hertweck M, Ambarkhane S, i in. (2020) Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 21(7):978–988.
- Sehn 2020 (badanie GO29365)** Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, Kamdar MK, McMillan A, Hertzberg M, Assouline S, Kim TM, Kim WS, Ozcan M, Hirata J, Penuel E, Paulson JN, Cheng J, Ku G, i in. (2020) Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 38(2):155–165.

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

- HAS 2023** Décision n°2023.0056/DC/SEM du 16 février 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité YESCARTA, [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-03/decision\\_n2023.0056dcsem\\_du\\_16\\_fevrier\\_2023\\_du\\_college\\_de\\_la\\_haute\\_autorite\\_de\\_sant\\_e\\_portant\\_autorisation\\_dacces\\_precoce\\_de\\_.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-03/decision_n2023.0056dcsem_du_16_fevrier_2023_du_college_de_la_haute_autorite_de_sant_e_portant_autorisation_dacces_precoce_de_.pdf) [dostęp 21.05.2024]
- NCCN 2024** NCCN. (2023) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines ®) B-Cell Lymphomas Version 6.2023 —October 10 2023. Dostęp: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/b-cell.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf) [dostęp 21.05.2024]

### Pozostałe publikacje

- ChPL Yescarta** Charakterystyka Produktu Leczniczego Yescarta (ostatnia aktualizacja 26/02/2024)
- Minjuvi 2022** Minjuvi (tafasytamab) raport nr: 15/2022 (TLI 2022), [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz\\_tli/RAPORTY/2022/Minjuvi\\_15\\_2022\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2022/Minjuvi_15_2022_BIP.pdf) [dostęp 22.05.2024]

## 14. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku aktykaptagen cyloleucel (Yescarta) stosowanego w drugiej linii leczenia chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) i chłoniaka o wysokim stopniu złośliwości z komórek B (HGBL) u pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, wersja 1.0, ██████████ Kraków 2023
- Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku aktykaptagen cyloleucel (Yescarta) stosowanego w drugiej linii leczenia chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) i chłoniaka o wysokim stopniu złośliwości z komórek B (HGBL) u pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, wersja 1.0, ██████████ Kraków, 2023
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna dla leku aktykaptagen cyloleucel (Yescarta) stosowanego w drugiej linii leczenia chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) i chłoniaka o wysokim stopniu złośliwości z komórek B (HGBL) u pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, wersja 2.0, ██████████ Kraków, 2024
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku aktykaptagen cyloleucel (Yescarta) stosowanego w drugiej linii leczenia chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) i chłoniaka o wysokim stopniu złośliwości z komórek B (HGBL) u pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, wersja 2.0, ██████████ Kraków 2024
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku aktykaptagen cyloleucel (Yescarta) stosowanego w drugiej linii leczenia chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) i chłoniaka o wysokim stopniu złośliwości z komórek B (HGBL) u pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, wersja 2.0, ██████████ Kraków, 2024
- Załącznik 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla Yescarta zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia OT.423.1.15.2024.2.MPK.