



## Rekomendacja nr 54/2024

z dnia 6 czerwca 2024 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**

**w sprawie oceny leku Yescarta (akcykabtagen cyloleucel)**

**w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych**

**na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego Yescarta (akcykabtagen cyloleucel) w ramach programu lekowego: „Leczenie akcykabtagenem cyloleucel chorych na chłoniaki z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)” na zaproponowanych warunkach.

### **Uzasadnienie rekomendacji**

Oceniane wskazanie dotyczy leczenia dorosłych pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (ang. diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), chłoniakiem o wysokim stopniu złośliwości z komórek B (ang. high-grade B-cell lymphoma, HGBL) oraz stransformowanym w DLBCL chłoniakiem grudkowym (ang. transformed follicular lymphoma, TFL), 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.

Aktualnie leczenie chorych na chłoniaki z dużych komórek B (w tym ww.) z wykorzystaniem terapii CAR-T jest dostępne po niepowodzeniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego. Jednocześnie u pacjentów z ocenianym wskazaniem jest możliwość zastosowania po 1 nieskutecznej linii leczenia: polatuzumabem wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem lub tafasytamabem w skojarzeniu z lenalidomidem.

Przeprowadzona analiza kliniczna nie dostarcza dowodów bezpośrednio porównujących ocenianą terapię z komparatorami. Na podstawie trwającego badania bez randomizacji przeprowadzonego wśród 69 pacjentów z DLBCL niekwalifikujących się do ASCT, leczonych akcykabtagenem cyloleucel, stwierdzono prawdopodobieństwo rocznego przeżycia na poziomie 78% oraz ogólną odpowiedź na leczenie w 3. miesiącu u 69% pacjentów (badanie ALYCANTE). W przeprowadzonej analizie uwzględniono jedynie jakościowe zestawienie niektórych wyników z badania ALYCANTE z wynikami badań dla komparatorów (L MIND, GO29365). Należy jednak podkreślić bardzo ograniczoną wiarygodność takiego porównania z uwagi na charakter samej metody i niepewność wynikającą z heterogeniczności poszczególnych badań.

Analiza kosztów (wnioskodawca przedstawił CCA) wykazała, że leczenie produktem Yescarta jest [redacted] spośród dostępnych opcji postępowania w ocenianym wskazaniu. [redacted]

Uwzględniono także, że objęcie refundacją produktu leczniczego Yescarta (aktykabtagen cyloleuce) wnioskowanej populacji, zgodnie z oszacowaniami analizy wpływu na budżet, będzie wiązało się ze [REDAKTOWANO] wydatków płatnika publicznego [REDAKTOWANO] w kolejnych dwóch latach refundacji.

Biorąc pod uwagę niepewności związane z określeniem efektów płynących z zastosowania produktu leczniczego Yescarta względem aktualnie dostępnego leczenia, przy jednoczesnym znacznym wpływie refundacji na budżet płatnika, finansowanie wnioskowanej technologii na zaproponowanych warunkach uznaje się za niezasadne.

### Przedmiot wniosku

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

- Yescarta, aktykabtagen cyloleucel, dyspersja do infuzji, 0,4 – 2 x 10<sup>8</sup> komórek, 68, ml, kod GTIN: 05909991438487, proponowana cena zbytu netto: [REDAKTOWANO]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w ramach programu lekowego, w istniejącej grupie limitowej (1226.1 Aktykabtagen cyloleucel).

### Problem zdrowotny

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL, kod ICD-10: C83.3) to odmiana chłoniaków nieziarnicznych (ang. *non-Hodking lymphoma*, NHL). Ich cechą charakterystyczną jest rozrost klonalny komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów, a pierwotnym umiejscowieniem są najczęściej węzły chłonne, lecz choroba może również rozwijać się w innych narządach. Do najczęstszych objawów DLBCL należy powiększenie węzłów chłonnych, obecność guza w obszarze pozawęzłowym oraz objawy ogólne, takie jak gorączka, nocne poty, czy utrata masy ciała.

DLBCL jest najczęstszym chłoniakiem nieziarnicznym u dorosłych (30-40% przypadków). Występuje w każdej grupie wiekowej, lecz częstość występowania wzrasta wraz z wiekiem (mediana wieku rozpoznania wynosi 70 lat). Według danych NFZ za rok 2022, liczba indywidualnych numerów PESEL dla których sprawozdano świadczenia z rozpoznaniem C 83.3 (głównym lub współistniejącym) wyniosła 868 osób.

DLBCL należy do chłoniaków agresywnych, w przebiegu których przeżycie chorych bez leczenia wynosi od kilku do kilkunastu miesięcy. Rokowanie zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania choroby i czynników rokowniczych. Transformacja chłoniaka grudkowego w DLBCL wiąże się ze złym rokowaniem, mediana OS wynosi poniżej 2 lat. Chorzy, którzy mają zlokalizowaną chorobę i nie byli wcześniej poddani chemioterapii, rokują lepiej niż pacjenci z zaawansowanym chłoniakiem. Pięcioletnie OS wynosi odpowiednio 66% w porównaniu z 19%.

W 2016 WHO roku wyodrębniło przypadki DLBCL z obecnością aberracji cytogenetycznych w obrębie wymienionych genów jako nową kategorię – chłoniaka z komórek B o dużym stopniu złośliwości (HGBL; ang. *high-grade B-cell lymphoma*). Chłoniaki nie Hodgkina (NHL), w tym DLBCL i HGBL są chorobami, które mogą zostać zakwalifikowane do kilku kodów ICD-10: C83.3, C85 oraz C85.7.

Przyjmuje się, że u około 20-30% chorych z DLBCL występuje nawrót choroby (nowe zmiany nowotworowe pojawiają się po uzyskaniu odpowiedzi na wcześniej stosowane leczenie), a u 10-15% chorych występuje pierwotna oporność na leczenie (brak odpowiedzi na wcześniej stosowaną terapię). Większość nawrotów pojawia się w pierwszych 3 latach trwania choroby, tylko 10% występuje później niż 5 lat od zakończenia leczenia. Intensywna terapia ratunkowa wspomagana auto-HSCT jest możliwa do przeprowadzenia u nie więcej niż 50% chorych z nawrotem i u ok. 10% prowadzi do wyleczenia. U chorych, u których intensywne leczenie ratunkowe i auto-HSCT nie mogą być zastosowane ze względu na wiek, zły stan ogólny lub choroby towarzyszące, rokowanie jest zdecydowanie złe, z medianą czasu przeżycia nieprzekraczającą kilku miesięcy.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparator dla wnioskowanej technologii uznaje się:

- polatumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (POLA + BR),
- tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem (TAF + LEN).

Wybór komparatora uznano za zasadny, należy jednak podkreślić, że dostępne są także: chemioterapia i immunochemioterapia standardowo stosowana w terapii DLBCL, HGBCL, TFL oraz terapia piksantronem (PIX).

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Produkt leczniczy Yescarta został zarejestrowany jako produkt terapii zaawansowanej, w oparciu o opinię Komitetu ds. Terapii Zaawansowanych (CAT, ang. Committee for Advanced Therapies) działającego w ramach EMA. Terapia genowa lekiem Yescarta oparta jest na modyfikacji genetycznej limfocytów T pobranych od pacjenta.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) terapia Yescarta jest wskazana 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;
- 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;
- nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka grudkowego (ang. follicular lymphoma, FL) u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej trzy linie leczenia systemowego.

Produkt Yescarta jest aktualnie refundowany w PL B.12 FM „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85) u pacjentów:

- z DLBCL, HGBCL albo stransformowanym w DLBCL chłoniakiem grudkowym (TFL)

albo

- pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B (PMBCL)

po udokumentowanym niepowodzeniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego.

Wnioskowane wskazanie obejmuje natomiast dorosłych pacjentów z DLBCL i HGBL, jest zawężone do pacjentów niekwalifikujących się do procedury ASCT oraz dotyczy stosowania w II linii leczenia.

## Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Populację docelową we wniosku stanowią dorośli chorzy z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL; ang. diffuse large B-cell lymphoma) oraz 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).

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących produkt Yescarta (akcykabtagen cyloleucel, AXI-CEL) ze wskazanymi komparatorami. Nie odnaleziono również badań dla AXI-CEL, które umożliwiłyby przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem (metaanaliza sieciowa, porównanie metodą Büchera przez wspólną grupę referencyjną).

Do analizy włączono badania:

- oceniające skuteczność i bezpieczeństwo akcykabtagenu cyloleucel (AXI-CEL):
  - ALYCANTE: wieloośrodkowe, nierandomizowane, trwające badanie przeprowadzone wśród 69 pacjentów z DLBCL niekwalifikujących się do ASCT, infuzję AXI CEL otrzymało 62 chorych, analiza uwzględnia 12 miesięczną medianę okresu obserwacji (Houot 2023a, Houot 2023b, Houot 2022a, Houot 2022b);
- oceniające skuteczność i bezpieczeństwo tafasytamabu i lenalidomidu (TAF + LEN):
  - L MIND: wieloośrodkowe, nierandomizowane badanie II fazy przeprowadzone wśród 81 (40 po I linii leczenia) pacjentów z DLBCL niekwalifikujących się do przeszczepu ASCT (Salles 2020a, Duell 2023a, Duell 2021a);
- oceniające skuteczność i bezpieczeństwo polatuzumabu wedotyny, bendamustyny i rytuksymabu (POLA + BR):
  - GO29365: wieloośrodkowe badanie Ib/II fazy, randomizowana faza II, obejmowała 80 chorych, u których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo schematu POLA + BR (ramię C) ze schematem BR (ramię D) w leczeniu DLBCL u pacjentów niekwalifikujących się do ASCT (Sehn 2022, Sehn 2019).

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania ALYCANTE była całkowita odpowiedź metaboliczna oceniana przez badacza w 3 miesiącu po infuzji AXI CEL.

Ocenę wiarygodności badań jednoramiennych przeprowadzono z wykorzystaniem kryteriów skali NICE. Badanie ALYCANTE oceniono na 7/8 pkt.

W analizie przedstawiono jakościowe zestawienie wyników powyższych badań dla AXI-CEL i komparatorów: TAF + LEN, POLA + BR.

Punktami końcowymi ocenianymi w badaniach były: całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie ogółem (ORR), przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. progression-free survival) i przeżycie całkowite (OS, ang. overall survival), a także jakość życia i bezpieczeństwo stosowania terapii.

### *Skuteczność*

#### Badanie ALYCANTE (AXI-CEL)

Ogólna odpowiedź na leczenie AXI-CEL w 3. miesiącu wystąpiła u:

- 69% pacjentów (odpowiedź całkowita u 66%) w ocenie niezależnej komisji,
- 76% pacjentów (odpowiedź całkowita u 71%) w ocenie badacza.

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

#### Jakościowe zestawienie głównych wyników z badań dla AXI-CEL, TAF + LEN, POLA + BR<sup>1</sup>

Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego:

- aksykabtagen cyloleucel (AXI-CEL)
  - 78% po roku (badanie ALYCANTE),
- tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem (TAF + LEN)
  - bd/87% (szybki nawrót po 1 linii/2 linia) po ≥60 mies. (badanie L MIND).

Mediana przeżycia całkowitego (OS):

- aksykabtagen cyloleucel (AXI-CEL)
  - nie osiągnięto (badanie ALYCANTE),
- tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem (TAF + LEN)
  - 34,6 miesiąca po ≥60 mies. (badanie L MIND).

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS):

- aksykabtagen cyloleucel (AXI-CEL)
  - 11,8 po roku (badanie ALYCANTE)
- tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem (TAF + LEN)
  - 9,1 miesiąca po ≥60 mies. (badanie L MIND)

Odpowiedź na leczenie (ORR: CR + PR):

- aksykabtagen cyloleucel (AXI-CEL)
  - 92% po roku (badanie ALYCANTE)
- tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem (TAF + LEN)
  - 50% po ≥60 mies. (badanie L MIND)
- polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (POLA + BR)
  - bd. (badanie GO29365)<sup>1</sup>.

### *Skuteczność praktyczna*

Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności praktycznej AXI-CEL we wnioskowanej populacji.

---

<sup>1</sup> W badaniu dla POLA + BR brali udział pacjenci od 2. linii leczenia. W analizie wnioskodawcy odstąpiono od porównania wyników badania ALYCANTE uwzględniającego pacjentów z szybkim nawrotem po 1. linii leczenia z wynikami pacjentów leczonych w 2. linii z badania GO29365 argumentując, że nie jest to populacja zbliżona do populacji pacjentów z badania ALYCANTE.

## Bezpieczeństwo

### Badanie ALYCANTE (AXI-CEL)

Do zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania u pacjentów stosujących AXI CEL należą: zespół uwalniania cytokin (CRS) i zespół neurotoksyczności związany z immunologicznym efektem komórek (ICANS), które odnotowano odpowiednio u 94% i 52% pacjentów.

### Jakościowe zestawienie głównych wyników z badań dla AXI-CEL, TAF + LEN

- ALYCANTE (AXI-CEL)

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u wszystkich poddanych analizie pacjentów (62 pacjentów), przy czym 95% to zdarzenia  $\geq 3$  stopnia.

Niezależnie od stopnia najczęściej występowały: neutropenia (73%), niedokrwistość (73%), trombocytopenia (57%) i hypogammaglobulinemia (55%).

- L MIND (TAF + LEN)

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u wszystkich poddanych analizie pacjentów (81 pacjentów), przy czym 78% to zdarzenia  $\geq 3$  stopnia.

Niezależnie od stopnia najczęściej występowały: neutropenia (49%), niedokrwistość (35%), trombocytopenia (31%) i hypogammaglobulinemia (5%).

- GO29365 (POLA + BR)

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u wszystkich poddanych analizie pacjentów, przy czym u 85% pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane o nasileniu 3–4.

Najczęściej występującymi zdarzeniami o nasileniu 3–4. były neutropenia (46%) i trombocytopenia (41%).

### *Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa*

Produkt Yescarta znajduje się na liście EMA dla produktów leczniczych objętych dodatkowym monitorowaniem.

Zgodnie z ChPL Yescarta (akcykabtagen cyloleucel) do zdarzeń niepożądanych występujących bardzo często ( $\geq 1/10$ ) 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 łąknienie;
- zaburzenia psychiczne: majaczenia; bezsenność;
- zaburzenia układu nerwowego: encefalopatia; drżenie ból głowy; zawroty głowy;
- zaburzenia serca: tachykardia; arytmia;
- zaburzenia naczyń: 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.

#### Ograniczenia

Głównym ograniczeniem wiarygodności przedstawionej analizy jest brak badań z randomizacją bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z wybranymi komparatorami (TAF + LEN, POLA + BR) we wnioskowanej populacji.

Ponadto na niepewność przedstawionych wyników analizy klinicznej mają wpływ następujące aspekty:

- brak badań porównawczych umożliwiających przeprowadzenie klasycznej analizy pośredniej (metodą Bucher'a) przez wspólną grupę referencyjną dla wnioskowanej populacji;
- głównymi źródłami na temat skuteczności omawianych technologii lekowych były jednoramienne próby kliniczne (w tym dla ocenianego produktu leczniczego Yescarta);
- jakościowe zestawienie wyników z badań dla AXI-CEL oraz komparatorów niesie za sobą ograniczenia wynikające z heterogeniczności uwzględnionych prób;
- wyniki (OS, PFS, ORR) prezentowane są przede wszystkim dla populacji pacjentów którzy otrzymali terapię AXI-CEL (populacja mITT) a nie dla populacji chorych, którzy zostali zakwalifikowani do badania (populacja ITT).

#### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



#### Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

*Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.*

*Aktualnie próg opłacalności wynosi 190 380 PLN/QALY (3 x 63 460 zł).*

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

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę kosztów konsekwencji (CCA) z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Aksykabtagen cyloleucelu porównano z:

- tafasytamabem w skojarzeniu z lenalidomidem (TAF-LEN),
- polatuzumabem wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (POLA-BR),

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, w tym koszt technologii, podania oraz monitorowania leczenia. Do kosztów specyficznych związanych z zastosowaniem CAR-T należały m.in. koszt pobrania limfocytów T, koszt chemioterapii limfodeplecyjnej oraz pomostowej (R-GEMOX, deksametazon).

#### AXI-CEL vs TAF-LEN

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy średni koszt terapii jednego pacjenta wynosi:

[redacted]

[redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy wartości CUR wynoszą:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

#### AXI-CEL vs POLA+BR

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy średni koszt terapii jednego pacjenta wynosi:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej stosowanie terapii Yescarta w analizowanej populacji jest [redacted] niż stosowanie komparatorów (TAF-LEN, POLA+BR).

#### *Ograniczenia*

Parametry kliniczne uwzględnione w analizie ekonomicznej (AE) zostały oparte na wynikach przedstawionych w ramach analizy skuteczności, zatem ograniczenia powyższego porównania mają zastosowania również dla AE. W analizie nie uwzględniono ponadto kosztów zdarzeń niepożądanych.

#### *Obliczenia własne Agencji*

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]



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

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

Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Yescarta (aktykabanten cyloleucel), przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu komparatora wynosi:

- [redacted]
- [redacted]

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

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

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

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

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

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

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, zgodnie z AE.

Wnioskodawca oszacował populację pacjentów, którzy będą stosować wnioskowaną technologię [redacted]

Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Yescarta (aktykabanten cyloleucel) we wnioskowanym wskazaniu wiązać się będzie [redacted]

- [redacted]
- [redacted]

Wyniki analizy wrażliwości były spójne co do kierunku wnioskowania z wynikami analizy podstawowej.

**Ograniczenia**

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność związana z oszacowaną liczebnością populacji docelowej.

## Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

### Uwagi do programu lekowego

Sugeruje się rozważenie uwag zawartych w SRP.

### Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

### Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W przypadku pacjentów z nawrotowym lub opornym DLBCL, niekwalifikujących się do ASCT, wytyczne (PTOK 2020, DGHO 2022, NICE 2020, NCCN 2023) jako opcję terapeutyczną wskazują polatuzumab wedotyny 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.

#### *Rekomendacje refundacyjne*

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację refundacyjną dotyczącą finansowania AXI CEL w leczeniu 2. linii DLBCL i HGBL, wydaną przez HAS w 2023 roku. W rekomendacji pozytywnie zaopiniowano lek we wskazaniu rejestracyjnym i nie wskazano ograniczeń w zakresie kwalifikacji lub braku kwalifikacji do ASCT.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Yescarta w 2 linii leczenia jest finansowany w [ ] krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych).

PREZES

Daniel Rutkowski

*/dokument podpisany elektronicznie/*

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 07.03.2024 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.2175.2023.14.PRU), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Yescarta (aksykabtagen cyloleucel) w ramach programu lekowego: „Leczenie aksykabtagenem cyloleucel chorych na chłoniaki z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 51/2024 z dnia 4 czerwca 2024 roku w sprawie oceny leku Yescarta (aksykabtagen cyloleucel) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD 10: C82, C83, C85)”.

### **Piśmiennictwo**

1. Raport nr OT.423.1.15.2024 Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Yescarta (axicabtagene ciloleucel) w ramach programu lekowego: „Leczenie aksykabtagenem cyloleucel chorych na chłoniaki z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)”
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 51/2024 z dnia 4 czerwca 2024 roku w sprawie oceny leku Yescarta (aksykabtagen cyloleucel) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD 10: C82, C83, C85)”