



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Tecartus (breksukabtagen autoleucel)
w ramach programu lekowego
B.12.FM. Leczenie chorych na chłoniaki B-
komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.1.32.2025

Data ukończenia: 8 lipca 2025 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.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
AKL	analiza kliniczna
ALL	ostra białaczka limfoblastyczna (ang. acute lymphoblastic leukaemia)
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
AWTTC	All Wales Therapeutics and Toxicology Centre
BIP	Biuletyn Informacji Publicznej
BREX	breksukabtagen autoleucelu
BSH	British Society for Haematology
BTK	kinaza tyrozynowa Brutona (ang. Bruton's tyrosine kinase)
BTKi/ iBTK	inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (ang. Bruton's tyrosine kinase inhibitor)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CAR-T	terapia wykorzystująca zmodyfikowane (chimeryczne) limfocyty T (ang. Chimeric Antigen Receptor T-cell therapy)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CEA	analiza kosztów efektywności (ang. cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (ang. cost effectiveness ratio)
CR	całkowita remisja (ang. complete remission)
CRS	zespół uwalniania cytokin (ang. cytokine release syndrome)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DCR	wskaźnik kontroli choroby (ang. disease control rate)
DLBCL	chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. Diffuse Large B-cell Lymphoma)
DOR	czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ESMO	European Society for Medical Oncology
EQ-5D	Europejski Kwestionariusz Jakości Życia EQ-5D (ang. European Quality of Life-5 Dimensions Health Questionnaire)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
HAS	Haute Autorité de Santé
HCP	fachowy personel medyczny (ang. Healthcare Professionals)
HIS	Healthcare Improvement Scotland

HR	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICANS	zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ang. immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
ITT	populacji zgodnej z zamiarem leczenia (ang. intention to treat)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025 poz. 750)
LY	lata życia (ang. life years)
MAIC	ang. matching-adjusted indirect comparison
MCL	chłoniaka z komórek płaszczka (ang. mantle cell lymphoma)
MIPI	Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index
mITT	zmodyfikowanej populacji zgodnej z zamiarem leczenia (ang. modified intent to treat)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHL	chłoniaki nieziarnicze (ang. <i>non-Hodgkin lymphoma</i>)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
ORR	odsetek odpowiedzi obiektywnej (ang. objective response rate)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PP	zgodna z protokołem (<i>per protocol</i>)
PR	częściowa remisja (ang. partial remission)
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. probabilistic sensitivity analysis)
PSM	model czasu podzielonego (ang. partitioned survival model)
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2023 poz. 545)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)

RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
RWE	dane z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. real-world evidence)
SAE	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse event)
SAS	populacja do analizy bezpieczeństwa (ang. safety analysis set)
SMPT	System Monitorowania Programów Terapeutycznych
SoC	terapia standardowa (ang. standard of care)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TLK	Technologie lekowe o wysokiej wartości klinicznej
TLI	Technologie lekowe o wysokim poziomie innowacyjności
TRAE	zdarzenia uznane za związane z leczeniem (ang. treatment related adverse event)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	14
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	18
3.5. Refundowane technologie medyczne	18
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	18
4. Ocena analizy klinicznej	20
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	20
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	20
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	26
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	27
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	28
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	28
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	28
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	32
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	33
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	33
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	34

4.3.	Komentarz Agencji	36
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	37
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	37
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	37
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	38
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	40
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	40
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	41
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	41
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	42
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	43
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	43
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	43
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	44
5.4.	Komentarz Agencji	44
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	46
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	46
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	46
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	46
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	47
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	48
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	49
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	49
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	50
6.4.	Komentarz Agencji	50
7.	Uwagi do zapisów programu lekowego	51
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	52
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	56
10.	Kluczowe informacje i wnioski	57
11.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	60
12.	Źródła.....	62
13.	Załączniki.....	66

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 06.05.2025
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.756.2025.3.PRU

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Tecartus (brexucabtagene autoleucel), dyspersja do infuzji, $0,4 \times 10^8 - 2 \times 10^8$ komórek, 1 worek po 68 ml, kod GTIN: 05909991460662
- Wnioskowane wskazanie:
W leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka (ang. *mantle cell lymphoma*, MCL) u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (ang. *Bruton's tyrosine kinase*, BTK).

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?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Podmiot odpowiedzialny

Kite Pharma EU B.V.

Tufsteen 1

2132 NT Hoofddorp

Holandia

Wnioskodawca

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.

Postępu 17A

02-676 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 6 maja 2025 r., znak PLR.4500.756.2025.3.PRU (data wpływu do AOTMiT 06.05.2025 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Tecartus (brexucabtagene autoleucel), dyspersja do infuzji, $0,4 \times 10^8$ – 2×10^8 komórek, 1 worek po 68 ml, kod GTIN: 05909991460662, w ramach programu lekowego B.12.FM. LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKI B-KOMÓRKOWE (ICD-10: C82, C83, C85).

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 28.05.2025 r., znak OT.423.1.32.2025.12.AS.KaK. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji pismem z dnia 18.06.2025 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. BREKSUKABTAGEN AUTOLEUCEL (TECARTUS®) W TERAPII NAWROTOWEGO LUB OPORNEGO NA LECZENIE CHŁONIAKA Z KOMÓREK PŁASZCZA (MCL), Wersja 1.0, HTA Consulting, [REDACTED], Kraków – marzec 2025.
- Analiza kliniczna. BREKSUKABTAGEN AUTOLEUCEL (TECARTUS®) W TERAPII NAWROTOWEGO LUB OPORNEGO NA LECZENIE CHŁONIAKA Z KOMÓREK PŁASZCZA (MCL), Wersja 2.0, HTA Consulting, [REDACTED], Kraków – marzec 2025.
- Analiza ekonomiczna. BREKSUKABTAGEN AUTOLEUCEL (TECARTUS®) W TERAPII NAWROTOWEGO LUB OPORNEGO NA LECZENIE CHŁONIAKA Z KOMÓREK PŁASZCZA (MCL), Wersja 2.0, HTA Consulting, [REDACTED], Kraków – marzec 2025.
- Analiza wpływu na budżet. BREKSUKABTAGEN AUTOLEUCEL (TECARTUS®) W TERAPII NAWROTOWEGO LUB OPORNEGO NA LECZENIE CHŁONIAKA Z KOMÓREK PŁASZCZA (MCL), Wersja 1.0, HTA Consulting, [REDACTED], Kraków – marzec 2025.
- Uzupełnienia analiz dla wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Tecartus breksukabtagen autoleucel.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Tecartus, dyspersja do infuzji, $0,4 \times 10^8 - 2 \times 10^8$ komórek, 1 worek po 68 ml, kod GTIN: 05909991460662
Kod ATC	L01XL06 Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwnowotworowe
Substancja czynna	breksukabtagen autoleucel
Droga podania	Dożylnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Tecartus, produkt stosowany w immunoterapii, skierowany przeciwko CD19, 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 domena kostymulująca CD28 i domena sygnalizacyjna 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 zabijania docelowych komórek prezentujących CD19.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	w ramach programu lekowego B.12.FM. Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	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. 1) potwierdzony histologicznie chłoniak z komórek płaszczka (MLC); 2) wiek 18 lat i powyżej; 3) stan sprawności 0-1 według skali ECOG; stan zdrowia chorego powinien w ocenie lekarza prowadzącego rokować przeżycie co najmniej 3 miesiące bez zastosowania terapii CAR-T; 4) stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (inhibitor BTK); 5) oporność na leczenie zdefiniowana jako nieosiągnięcie całkowitej remisji (CR) lub częściowej remisji (PR) po ostatniej linii leczenia lub progresja choroby po ostatniej linii leczenia; 6) czynność serca, wątroby, nerek oraz płuc pozwalająca w ocenie lekarza prowadzącego na przeprowadzenie terapii; 7) 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 breksukabtagenu autoleucelu. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.
Dawkowanie	Produkt Tecartus jest przeznaczony wyłącznie do stosowania autologicznego Leczenie obejmuje pojedynczą dawkę do infuzji zawierającą dyspersję do infuzji żywotnych limfocytów CAR-T w jednym worku do infuzji. Docelowa dawka wynosi 2×10^6 żywotnych limfocytów CAR-T na kilogram masy ciała (zakres od 1×10^6 do 2×10^6 komórek/kg mc.) z maksymalnie 2×10^8 żywotnych limfocytów CAR-T dla pacjentów o masie ciała równej 100 kg i większej. Zaleca się infuzję produktu Tecartus w ciągu 3 do 14 dni od zakończenia chemioterapii limfodeplecyjnej u pacjentów z MCL. Należy potwierdzić dostępność leczenia przed rozpoczęciem chemioterapii limfodeplecyjnej. Leczenie wstępne (chemioterapia limfodeplecyjna) u pacjentów z MCL: • W zalecanych dniach, tj. 5., 4., i 3. przed infuzją produktu Tecartus należy koniecznie zastosować chemioterapię limfodeplecyjną, składającą się z cyklofosfamid w dawce 500 mg/m² dożylnie i fludarabiny w dawce 30 mg/m² dożylnie.

Źródło: ChPL Tecartus, Obwieszczenie MZ¹.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EU/1/20/1492/001 Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 grudnia 2020 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26 lutego 2025 r. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<u>Chłoniak z komórek płaszczka</u> Produkt Tecartus jest wskazany w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka (ang. <i>mantle cell lymphoma</i>, MCL) u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (ang. <i>Bruton's tyrosine kinase</i>, BTK). <u>Ostra białaczka limfoblastyczna</u> Produkt Tecartus jest wskazany w leczeniu nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ang. <i>acute lymphoblastic leukaemia</i>, ALL) wywodzącej się z prekursorów limfocytów B u dorosłych pacjentów w wieku 26 lat i starszych.
Status leku sierocego	Tak, decyzja wykonawcza KE na mocy rozporządzenia (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady – EU/3/19/2220 z dn. 13.11.2019 dla MCL oraz EU/3/20/2344 z dnia 19.10.2020 dla ALL.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego zarówno w populacji pacjentów z MCL, jak i ALL. Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana. Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie. Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w Planie zarządzania ryzykiem, dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. <u>Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka</u> Kluczowe elementy: <u>Dostępność tocilizumabu i kwalifikacje personelu</u> Podmiot odpowiedzialny zapewni, że szpitale i powiązane z nimi ośrodki, w których wydawany jest produkt leczniczy Tecartus, są jednostkami kwalifikowanymi, zgodnie z uzgodnionym programem kontroli dystrybucji poprzez: • zapewnienie natychmiastowego dostępu w ośrodku do jednej dawki tocilizumabu dla każdego pacjenta przed infuzją produktu leczniczego Tecartus. Ośrodek, w którym odbywa się leczenie musi mieć dostęp do dodatkowej dawki tocilizumabu w ciągu 8 godzin od podania każdej poprzedniej dawki. W wyjątkowej sytuacji braku dostępności tocilizumabu uwzględnionym w wykazie produktów leczniczych zagrożonych brakiem dostępności Europejskiej Agencji Leków, w ośrodku muszą być dostępne odpowiednie, alternatywne leki do leczenia CRS zamiast tocilizumabu. • zapewnienie, że fachowy personel medyczny (ang. <i>Healthcare Professionals</i>, HCP) zaangażowany w leczenie pacjenta ukończył program edukacyjny w tym zakresie. • zapewnienie w ramach szkolenia kwalifikacyjnego w ośrodku, że fachowy personel medyczny będzie świadomy konieczności skontaktowania się z podmiotem odpowiedzialnym w celu uzyskania zaleceń dotyczących pobierania i badania próbek guza po wystąpieniu wtórnego nowotworu złośliwego. Program edukacyjny – przed wprowadzeniem produktu Tecartus do obrotu w każdym państwie członkowskim, podmiot odpowiedzialny ma obowiązek uzgodnienia treści i formatu materiałów edukacyjnych z właściwym organem krajowym. <u>Program edukacyjny dla HCP</u> Podmiot odpowiedzialny ma obowiązek upewnić się, że w każdym państwie członkowskim, na terenie którego produkt Tecartus został wprowadzony do obrotu, wszyscy HCP, którzy będą przepisywali, wydawali i podawali produkt Tecartus, otrzymają wytyczne służące: – przekazywaniu informacji o bezpieczeństwie stosowania i skuteczności w długoterminowym badaniu obserwacyjnym oraz znaczeniu udziału w takim badaniu, – ułatwieniu rozpoznania CRS i ciężkich neurologicznych działań niepożądanych, – ułatwieniu postępowania z CRS i ciężkimi neurologicznymi działaniami niepożądanymi – zapewnieniu odpowiedniego monitorowania w kierunku CRS i ciężkich neurologicznych działań niepożądanych, – ułatwieniu przekazania pacjentom wszystkich istotnych informacji, – zapewnieniu odpowiedniego i prawidłowego zgłaszania działań niepożądanych,

¹ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-19-marca-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-kwietnia-2025-r> [dostęp: 27.05.2025 r.]

	– zapewnieniu przed rozpoczęciem leczenia dostępności w ośrodku co najmniej 1 dawki tocilizumabu dla każdego pacjenta. Dany kwalifikowany ośrodek leczniczy musi mieć dostęp do dodatkowych dawek tocilizumabu w ciągu 8 godzin; w wyjątkowej sytuacji braku dostępności tocilizumabu uwzględnionym w wykazie produktów leczniczych zagrożonych brakiem dostępności Europejskiej Agencji Leków, w ośrodku muszą być dostępne odpowiednie, alternatywne leki do leczenia CRS zamiast tocilizumabu, – poinformowaniu o ryzyku wtórnego nowotworu złośliwego z limfocytów T. <u>Program edukacyjny dla pacjentów</u> Ma poinformować i wyjaśnić pacjentom: – ryzyko wystąpienia CRS i ciężkich neurologicznych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Tecartus, – potrzebę niezwłocznego zgłaszania objawów lekarzowi prowadzącemu, – potrzebę pozostawania w pobliżu ośrodka, w którym podany został produkt Tecartus przez co najmniej 4 tygodnie po infuzji produktu Tecartus, – potrzebę noszenia zawsze przy sobie karty informacyjnej dla pacjenta. <u>Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu</u> W celu dokładniejszego określenia długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Tecartus u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL) i u dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL), podmiot odpowiedzialny przeprowadzi i przedłoży wyniki prospektywnego badania opartego o dane z rejestru, zgodnie z zatwierdzonym protokołem. Termin: MCL: 31 marca 2043 r., ALL: 31 grudnia 2042 r. Szczególne zobowiązania do wykonania po wprowadzeniu do obrotu w sytuacji, gdy pozwolenie na wprowadzenie do obrotu jest udzielone w procedurze dopuszczania warunkowego To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczania warunkowego i zgodnie z art. 14-a rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem: – W celu potwierdzenia długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Tecartus u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie MCL oraz stosunku korzyści do ryzyka u kobiet, osób w podeszłym wieku i pacjentów z ciężkim nasileniem choroby, podmiot odpowiedzialny przedłoży wyniki prospektywnego badania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania, przeprowadzonego na podstawie danych z tego samego rejestru, który był użyty do określenia długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Tecartus, zgodnie z zatwierdzonym protokołem. Termin: 30.04.2027 r. – W celu potwierdzenia długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Tecartus u dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ALL, podmiot odpowiedzialny przedłoży wyniki obserwacji pochodzące z badania klinicznego ZUMA-3 (Część 1 oraz Część 2). Termin: 31.03.2025 r. – W celu potwierdzenia długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Tecartus u dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ALL, podmiot odpowiedzialny przedłoży wyniki prospektywnego, obserwacyjnego badania na podstawie danych pochodzących z rejestru, zgodnie z uzgodnionym protokołem. Termin: 31.12.2027 r. Produkt leczniczy Tecartus będzie dodatkowo monitorowany (został oznaczony czarnym trójkątem).
--	---

Źródło: ChPL Tecartus.

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Tecartus był wcześniej przedmiotem opinii Agencji w ramach dwóch wskazań: chłoniak z komórek płaszczka (MCL) oraz ostra białaczka limfoblastyczna (ALL).

Terapia breksukabtagenem autoleucelu dla MCL była przedmiotem oceny Agencji w 2021 roku w ramach tworzenia wykazu technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej TLK (na podstawie art. 40a ust. 8 ustawy o refundacji) oraz w 2022 roku w ramach tworzenia wykazu technologii o wysokim poziomie innowacyjności TLI (na podstawie art. 40a ust. 2 ustawy o refundacji). Opracowania analityczne oceny ww. technologii dostępne są na stronie BIP Agencji². Zarówno 23 sierpnia 2021 roku jak i 21 lutego 2022 roku produkt leczniczy Tecartus uzyskał pozytywne opinie Rady Przejrzystości (nr 119/2021³ oraz nr 25/2022⁴) w sprawie uwzględnienia

² <https://bip.aotm.gov.pl/>

³ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tlk/Opinia_TLK.pdf [dostęp: 24.06.2025 r.]

⁴ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2022/ORP.pdf [dostęp: 27.05.2025 r.]

w wykazie technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej oraz technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności.

Na podstawie art. 40a ust. 5 ustawy o refundacji po zasięgnięciu opinii Rady Przejrzystości, Konsultantów Krajowych oraz Rzecznika Praw Pacjenta, Minister Zdrowia uwzględnił m.in. produkt leczniczy Tecartus na pierwszej liście technologii o wysokim poziomie innowacyjności.

Na podstawie pozytywnie rozpatrzonego przez Ministra Zdrowia wniosku, o którym mowa w art. 24 ust. 1 pkt 1b ustawy o refundacji, produkt leczniczy Tecartus (breksukabtagen autoleucel) od dnia 1 września 2023 roku uzyskał refundację w ramach programu lekowego B.12.FM. jako technologia lekowa o wysokim poziomie innowacyjności, finansowana w ramach Funduszu Medycznego. Okres obowiązywania decyzji refundacyjnej wynosi 2 lata. Okres obowiązywania decyzji dla finansowania breksukabtagenu autoleucelu upływa 30 sierpnia 2025 roku.

W 2024 roku Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tecartus we wskazaniu nawrotowa lub oporna ostra białaczka limfoblastyczna pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka. Z kolei Prezes Agencji nie rekomendował objęcia refundacją ocenianej technologii na zaproponowanych warunkach, jednak uznaje za zasadne ewentualne finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych po spełnieniu określonych w rekomendacji warunków.

Poniżej w tabeli przedstawiono wcześniejsze stanowiska Rady Przejrzystości oraz Prezesa Agencji dotyczące wnioskowanej technologii.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowisko RP
Opinia Rady Przejrzystości nr 119/2021 z dnia 23 sierpnia 2021 roku	W ocenie Rady, za technologie lekowe o wysokiej wartości klinicznej uznaje się: I. w pierwszej kolejności (w porządku alfabetycznym): (...) 5. CAR-T (terapia adoptywna komórkami CAR-T) w ostrej białaczce limfoblastycznej i w niektórych typach chłoniaka [Produkty lecznicze Tecartus, Kymriah, Yescarta]; (...)
Opinia Rady Przejrzystości nr 25/2022 z dnia 21 lutego 2022 roku	Rada Przejrzystości uważa za zasadne uwzględnienie w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności następujących pozycji, spośród przedstawionych przez Agencję do oceny Rady: w pierwszej kolejności (kategoria A): (...) • Tecartus (autologiczne transdukowane anty-CD19 komórki CD3-dodatnie) we wskazaniu: nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak z komórek płaszczka (ang. <i>mantle cell lymphoma</i> , MCL) u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (ang. <i>Bruton's tyrosine kinase</i> , BTK). (...) Dokonując wyboru technologii spośród zakwalifikowanych przez AOTMiT do oceny w ramach opracowania wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności, w zakresie chorób onkologicznych i chorób rzadkich, Rada Przejrzystości kierowała się następującymi kryteriami: 1. Istotność schorzenia (lub wskazania szczegółowego), na które składają się: ciężkość skutków i występowanie w Polsce. 2. Zaspokojenie potrzeby zdrowotnej – dostępność w Polsce i skuteczność dostępnych technologii lekowych w tym schorzeniu. 3. Siła wnioskowanej interwencji, uwzględniając jej skuteczność i bezpieczeństwo (działania niepożądane) w rozpatrywanym wskazaniu. 4. Istotność najważniejszego punktu końcowego. 5. Jakość dostępnych dowodów naukowych. Wyboru dokonywano spośród technologii przedstawionych w raporcie AOTMiT, które Europejska Agencja Leków zarejestrowała jako leki służące do terapii chorób nowotworowych lub określonych jako sieroce w okresie od 27 listopada 2020 r. do 26 listopada 2021 r. Technologie rekomendowane podzielono na 3 kategorie – A (rekomendowane w pierwszej kolejności), A/B (rekomendowane w drugiej kolejności) i B (rekomendowane w trzeciej kolejności). Technologie, które uzyskały najniższą ocenę w opinii Rady uznano za nierekomendowane.
Opinia Rady Przejrzystości nr 58/2024 z dnia 17 czerwca 2024 roku	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tecartus (breksukabtagen autoleucel), dyspersja do infuzji, 0,4 – 2 × 10 ⁸ komórek, 1 worek 68 ml, kod GTIN: 05909991460662, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10: C91.0)”, w ramach istniejącej grupy limitowej 1226.2 i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka. Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego
Rekomendacja nr 61/2024 z dnia 17 czerwca 2024 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Tecartus (breksukabtagen autoleucel) w programie lekowym B.65 „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10 C91.0)” na zaproponowanych warunkach. Prezes Agencji, mając na uwadze istotę problemu zdrowotnego uznaje za zasadne ewentualne finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych po spełnieniu określonych w rekomendacji warunków.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa 1226.2 – breksukabtagen autoloucel
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie refundacyjne leku Tecartus obejmuje leczenie nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczu (ang. *mantle cell lymphoma*, MCL) u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (ang. *Bruton's tyrosine kinase*, BTK).

Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym i rozpatrywana w analizie jest zgodna z kryteriami włączenia do obowiązującego programu lekowego B.12.FM. Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85). Celem aktualnie prowadzonego w Agencji procesu jest ocena wniosku o kontynuowanie refundacji w dotychczasowym wskazaniu (odnowienie po pierwszej decyzji wydanej w ramach Funduszu Medycznego) produktu leczniczego Tecartus.

Analitycy nie zgłaszają uwag względem wnioskowanego wskazania, kategorii refundacyjnej oraz poziomu odpłatności. W zakresie proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) wskazane byłoby jego pogłębienie – wysoki odsetek ciężkich działań niepożądanych oraz brak długoterminowych danych dot. skuteczności leczenia generują wysoką niepewność co do utrzymania efektu klinicznego w dłuższej perspektywie.

Zgodnie z aktualnie obowiązującymi warunkami, wnioskowane jest włączenie leku Tecartus do istniejącej grupy limitowej oraz istniejącego programu lekowego.

Warto zauważyć, że wśród pacjentów dotychczas leczonych w ramach programu lekowego B.12.FM odnotowano 9 zgonów (28,1%) – najkrótszy czas od momentu podania leku do momentu zgonu wynosił 16 dni, natomiast najdłuższy ok. 7 miesięcy⁵.

3.2. Problem zdrowotny

Chłoniaka z komórek płaszczu (Kod ICD-10: C83.1, C83.8, C85.7)

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w rozdziale 2. APD wnioskodawcy.

Definicja

Chłoniak z komórek płaszczu (ang. *mantle cell lymphoma*, MCL) to nowotwór złośliwy, należący do grupy chłoniaków nieziarniczych (ang. *non-Hodgkin lymphomas*, NHL). Wywodzi się z dojrzałych, obwodowych limfocytów B i nacieka strefę płaszczu wokół ośrodków rozmnażania grudek chłonnych. MCL wykazuje cechy zarówno chłoniaków o przebiegu agresywnym (szybki wzrost), jak i przewlekłym (nieuleczalność). Choroba ma

⁵ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Tecartus (breksukabtagen autoleucel) we wskazaniu: zgodnym z zapisami programu lekowego B.12.FM Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85), Raport z oceny efektywności oraz jakości leczenia technologią lekową o wysokim poziomie innowacyjności, objętej refundacją w ramach Funduszu Medycznego Nr: OT.425.2.2025. <https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/Raportzocenyeftktywno%C5%9BciTLI/2025%2005%2030%20OT%20425%202%202025%20Tecartus%20raport%20oceny%20efektywno%C5%9Bci%20TLI.pdf> [dostęp: 23.06.2025].

charakter uporczywie nawrotowy, a wraz z jej postępem okresy remisji stają się coraz krótsze. Mediana przeżycia całkowitego wynosi ok. 5-6 lat (w zeszłej dekadzie ok. 3 lat)⁶.

Rokowanie

Rokowanie zależy w znacznej mierze od oceny stanu sprawności pacjenta (np. według WHO/ECOG), a w mniejszym stopniu od oceny stopnia zaawansowania choroby (według Ann Arbor), ponieważ w momencie rozpoznania u większości chorych stwierdza się stopień III lub IV. W badaniu Hoster 2008 zaobserwowano, że szczególną wartość dla określenia rokowania mają 4 czynniki: wiek, stopień sprawności, aktywność LDH i liczba leukocytów w μ l. Przeżycie całkowite chorych na MCL charakteryzuje się dużą zmiennością i jest zależne głównie od kategorii ryzyka według MIPI (ang. *Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index*) oraz typu nowotworu. Według informacji podanych w publikacji Wang 2020, pacjenci z progresją choroby po leczeniu inhibitorem BTK, mają bardzo złe rokowanie, z obiektywną odpowiedzią występującą u od 25% do 42% pacjentów i medianą przeżycia całkowitego od 6 do 10 miesięcy w przypadku terapii ratunkowych.⁷

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane z SMPT

Zgodnie z danymi pozyskanymi z bazy SMPT oraz na podstawie danych z systemu sprawozdawczo-rozliczeniowego NFZ, w okresie od 4 października 2023 r. do 23 grudnia 2024 r., leczenie breksukabtagenem autoleucelu w ramach programu lekowego B.12.FM., otrzymało 32 pacjentów (stan na 27.03.2025 r.).⁸

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/>);
- 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/>);
- Alberta Health Services (AHS) (<https://www.albertahealthservices.ca/>);
- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und med. Onkologie (DGHO) (<https://www.dgho.de/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w 28.05.2025 r. Włączono i opisano trzy dokumenty wytycznych: amerykańskie (NCCN 2025), europejskie (ESMO 2017) i brytyjskie (BSH 2023).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

⁶ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/207/RPT/207_ot_422.77.2019_opracowanie_rdtl_imbruvica_c85.7.pdf [dostęp: 28.05.2025 r.]

⁷ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2022/Tecartus_24_2022_BIP.pdf [dostęp: 28.05.2025 r.]

⁸ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Tecartus (breksukabtagen autoleucel) we wskazaniu: zgodnym z zapisami programu lekowego B.12.FM Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85), Raport z oceny efektywności oraz jakości leczenia technologią lekową o wysokim poziomie innowacyjności, objętej refundacją w ramach Funduszu Medycznego Nr: OT.425.2.2025. <https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/Raportzocenyefektywno%C5%9BciTli/2025%2005%2030%20OT%20425%202%202025%20Tecartus%20raport%20oceny%20efektywno%C5%9Bci%20Tli.pdf> [dostęp: 23.06.2025].

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology B-Cell Lymphomas USA V 2.2025	TERAPIA DRUGIEJ I KOLEJNYCH LINII Preferowane schematy (w kolejności alfabetycznej): - Kowalencyjne inhibitory BTK (podawane w sposób ciągły): - Acalabrutynib - Zanubrutynib - Lenalidomid (ciągła terapia) + rytuksymab - Inne zalecane schematy: - Kowalencyjny inhibitor BTK (ciągła terapia): Ibrutynib ± rytuksymab Schematy zalecane w określonych okolicznościach (w kolejności alfabetycznej): - Bendamustyna + rytuksymab (niezalecane, jeśli pacjent był wcześniej leczony bendamustyną) - Bortezomib ± rytuksymab - Schemat DHA (deksametazon, cytarabina + platyna [karboplatyna, cisplatyna lub oksaliplatyna] + rytuksymab) (jeśli nie był wcześniej stosowany) - GemOx (gemcytabina, oksaliplatyna) + rytuksymab - Ibrutynib (ciągła terapia) + wenetoklaks - RBAC500 (rytuksymab, bendamustyna, cytarabina) (niezalecane, jeśli pacjent wcześniej otrzymywał bendamustynę) - Wenetoklaks (ciągła terapia) ± rytuksymab W przypadku progresji choroby po leczeniu kowalencyjnym inhibitorem BTK: - Niekowalencyjny inhibitor BTK (ciągła terapia): - Pirtobrutynib - Terapia CAR-T: - Breksukabtagen autoleucel (ukierunkowany na CD19) - Lisokabtagen maraleucel (ukierunkowany na CD19) W przypadku progresji choroby po terapii CAR-T i pirtobrutynibie lub gdy pacjent nie kwalifikuje się do terapii CAR-T: - Glofitamab-gxbm (rekomendacja kategorii 2B) <i>Kategorie dowodów:</i> <i>Kategoria 1: Na podstawie dowodów wysokiej jakości istnieje jednomyślna zgoda NCCN, że interwencja jest właściwa.</i> <i>Kategoria 2A: Na podstawie dowodów niższej jakości istnieje jednomyślna zgoda NCCN, że interwencja jest właściwa.</i> <i>Kategoria 2B: Na podstawie dowodów niższej jakości istnieje zgoda NCCN, że interwencja jest właściwa.</i> <i>Kategoria 3: Na podstawie dowodów dowolnej jakości istnieją istotne rozbieżności w opinii NCCN dotyczące zasadności interwencji.</i> <i>* Wszystkie zalecenia należą do kategorii 2A, chyba że zaznaczono inaczej.</i>
Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up European Society for Medical Oncology (ESMO) Europa 2017 Link	NAWROTOWA POSTAĆ CHOROBY Zaleca się ponowne wykonanie biopsji w celu identyfikacji istotnych cech rokowniczych chłoniaka z komórek płaszczka (MCL). Wybór leczenia ratującego (ang. <i>salvage therapy</i>) zależy od skuteczności wcześniejszych schematów leczenia. - W przypadku wczesnych nawrotów (<12–24 miesięcy) należy preferować schematy niekryżujące się opornością (ang. <i>non-cross-resistant</i>), np. bendamustyna lub schematy zawierające cytarabinę w dużych dawkach (HD-AraC), takie jak: - R-BAC (rytuksymab, bendamustyna, cytarabina) po wcześniejszym CHOP, - lub odwrotnie ([po R-BAC zastosować CHOP]) [dowody poziomu IV, rekomendacja B]. - Rytuksymab powinien być dodany, jeśli wcześniejszy schemat zawierający przeciwciało monoklonalne przyniósł remisję trwającą >6 miesięcy [IV, B]. - W przypadku wczesnych nawrotów lub oporności na leczenie, należy zdecydowanie rozważyć zastosowanie nowych terapii celowanych. Spośród zatwierdzonych leków ibrutynib osiąga najwyższe wskaźniki odpowiedzi i w niektórych przypadkach długotrwałe remisje. Jednak wczesne nawroty często mają bardzo agresywny przebieg kliniczny. W przypadku przeciwwskazań do ibrutynibu, szczególnie przy wysokim ryzyku krwawienia, skuteczność może wykazywać: - Lenalidomid (preferowany w skojarzeniu z rytuksymabem). - Temsyrolimus i bortezomib wykazały skuteczność, ale powinny być stosowane preferencyjnie w skojarzeniu z chemioterapią, zgodnie z wynikami badań fazy II/III. Leczenie podtrzymujące i konsolidujące: - Leczenie podtrzymujące rytuksymabem charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa oraz wydłuża czas wolny od progresji (PFS) i całkowity czas przeżycia (OS) w nawrotowej chorobie [I, A].

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• Podejścia podtrzymujące w II linii nie zostały jednak ocenione u pacjentów, u których doszło do nawrotu po podtrzymaniu rytuksymabem zastosowanym w I linii [IV, D]. • Konsolidacja radioimmunoterapią (RIT) wydaje się wydłużać remisję, szczególnie u starszych pacjentów z chorobami współistniejącymi, którzy nie kwalifikują się do intensyfikacji dawek [IV, B]. Przeszczepienia: Chemioterapia wysokodawkowa (HD-ChT) z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych (ASCT) może być rozważona u pacjentów, którzy doświadczyli nawrotu po standardowej terapii pierwszej linii. Jednak korzyść w tym ustawieniu wydaje się być marginalna, a drugi przeszczep autologiczny nie znajduje zastosowania w przypadku nawrotu. U młodszych pacjentów alloSCT (przeszczepienie allogeniczne) może być leczeniem potencjalnie radykalnym i przynosić długoterminowe remisje, nawet w przypadkach wczesnych nawrotów i oporności [III, B]. Biorąc pod uwagę zaawansowany wiek większości pacjentów, należy stosować schematy z obniżoną intensywnością kondycjonowania [IV, B]. Poziomy dowodów naukowych <i>I – Dowody pochodzące z co najmniej jednego dużego, randomizowanego badania kontrolowanego o dobrej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędu) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez istotnej heterogeniczności.</i> <i>II – Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędów metodologicznych (niższa jakość) albo metaanalizy takich badań lub badań wykazujących heterogeniczność wyników.</i> <i>III – Prospektywne badania kohortowe.</i> <i>IV – Retrospektywne badania kohortowe lub badania typu przypadek–kontrola.</i> <i>V – Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</i> Stopnie zaleceń A – Mocne dowody skuteczności oraz istotna korzyść kliniczna – zdecydowanie zalecane. B – Mocne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną – ogólnie zalecane. C – Niewystarczające dowody skuteczności lub korzyści nie przewyższają ryzyka albo niekorzyści (działania niepożądane, koszty itp.) – stosowanie opcjonalne. D – Umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub wskazujące na niekorzystny wynik – generalnie niezalecane. E – Mocne dowody przeciwko skuteczności lub wskazujące na niekorzystny wynik – zdecydowanie niezalecane.
Diagnosis and management of mantle cell lymphoma: A British Society for Haematology (BSH) Guideline 2023 Wielka Brytania Link	Leczenie z wykorzystaniem tearpii CAR-T • Pacjenci z chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL), u których wystąpił nawrót lub oporność na leczenie (w tym stabilizacja choroby) po immunochemioterapii zawierającej przeciwciało anti-CD20 oraz terapii inhibitorem BTK (BTKi), powinni mieć zaoferowaną terapię Brexu-cel (breksukabtagen autoleucel) (rekomendacja 1A). • Potencjalni kandydaci do przyszłej terapii CAR-T powinni zostać ocenieni pod kątem ryzyka już przy pierwszym nawrocie, przed rozpoczęciem leczenia BTKi. Wszystkie przypadki wysokiego ryzyka powinny być konsultowane z ośrodkiem terapii CAR-T. Do cech wysokiego ryzyka zalicza się: morfologię blastoidalną/pleomorficzną, wskaźnik Ki-67 >50%, mutację TP53, wysoki wynik sMIPI, maszyną chorobę (>5 cm) lub progresję choroby w ciągu 24 miesięcy od rozpoczęcia leczenia pierwszej linii (POD24) (rekomendacja 1B). • Ocena przed rozpoczęciem BTKi u potencjalnych kandydatów do CAR-T powinna obejmować: ○ restaging w badaniu TK (CT), ○ obliczenie skali sMIPI, ○ biopsję krwi lub tkanek w celu określenia morfologii nowotworu, ○ oznaczenie Ki-67% oraz statusu mutacji TP53, o ile to możliwe (rekomendacja 1B). • U pacjentów wysokiego ryzyka rozpoczynających leczenie ibrutinibem należy przeprowadzić restaging TK lub PET-TK w ciągu 8–12 tygodni (wcześniej w przypadku niepokojących objawów). Brak wczesnej odpowiedzi lub stabilna/progresywna choroba podczas leczenia ibrutinibem powinny stanowić wskazanie do pilnego skierowania pacjenta do ośrodka terapii CAR-T (rekomendacja 1B). Opcje terapeutyczne dla pacjentów, u których leczenie kowalencyjnym inhibitorem BTK zakończyło się niepowodzeniem i którzy nie kwalifikują się do terapii CAR-T lub już ją otrzymali. • Zaleca się, aby pacjenci, u których doszło do nawrotu choroby podczas leczenia kowalencyjnym inhibitorem BTK (BTKi), kontynuowali terapię do momentu rozpoczęcia kolejnej linii leczenia, aby uniknąć ryzyka gwałtownej progresji choroby („flare”) (rekomendacja 2C). • Nie istnieje standardowa strategia terapeutyczna w przypadku nawrotu po leczeniu kowalencyjnym BTKi u pacjentów niekwalifikujących się do terapii CAR-T lub po jej niepowodzeniu. Należy rozważyć udział w badaniach klinicznych, jeśli tylko są dostępne. Zalecane jest podejście indywidualne, uwzględniające choroby współistniejące, stan ogólny pacjenta oraz dostępne opcje terapeutyczne (rekomendacja 2B). • Jeśli rozważane jest zastosowanie immunochemioterapii, preferowanym schematem może być R-BAC (rytuksymab, bendamustyna, cytarabina) (rekomendacja 2B). • Warto rozważyć zastosowanie niekowalencyjnego inhibitora BTK, takiego jak pirtobrutynib, jeśli jest on dostępny (rekomendacja 2B). <i>Brytyjskie Towarzystwo Hematologiczne (BSH, British Society for Haematology) stosuje ustandaryzowaną skalę siły zaleceń i poziomu dowodów opartą na systemie GRADE.</i> Sila zalecenia (Strength of recommendation): 1 – silne zalecenie (ang. strong recommendation)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	→ należy stosować w większości przypadków, opiera się na mocnych dowodach lub konsensusie ekspertów 2 – słabe zalecenie (ang. weak/conditional recommendation) → można rozważyć, ale decyzja zależy od kontekstu klinicznego, preferencji pacjenta, dostępności terapii itd. Poziom dowodów (Quality of evidence): A – wysoka jakość dowodów → dane z wielu dobrze zaprojektowanych randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz B – umiarkowana jakość dowodów → dane z jednego RCT lub dobrze przeprowadzonych badań obserwacyjnych C – niska jakość dowodów → dane z opisów przypadków, serii przypadków, ekspertyz lub konsensusu

W przypadku nawrotu po leczeniu kowalencyjnym inhibitorem BTK nie ma ustalonego standardu postępowania. Zalecana jest terapia CAR-T oraz zaleca się rozważenie udziału w badaniach klinicznych, jeśli są dostępne. Konieczne jest indywidualne podejście terapeutyczne, uwzględniające stan ogólny pacjenta, choroby współistniejące oraz dostępność opcji leczenia.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 9 ekspertów klinicznych, 1 towarzystwa naukowego oraz 1 stowarzyszenia pacjenckiego. Do dnia publikacji AWA nie otrzymano żadnej opinii.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. Poz. 137), obecnie dla chłoniaka z komórek płaszczka, finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- W ramach programu lekowego B.12.FM *Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe*:
 - część IV.A.: „Leczenie chorych na chłoniaki z komórek płaszczka (MCL) (ICD-10: C85.7)” – terapia wskazana dla pacjentów z opornym lub nawrotowym MCL, którzy stosowali wcześniej co najmniej 1 linię leczenia: ibrutynib;
 - część IV.B.: „Leczenie chorych na chłoniaki z komórek płaszczka (MCL) (ICD-10: C85.7)” – terapia CAR-T, wskazana dla pacjentów z opornym lub nawrotowym MCL, którzy stosowali wcześniej co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (inhibitor BTK): breksukabtagen autoleucel.
- W ramach katalogu chemioterapii: chlorowodorek bendamustyny, lenalidomid, cytarabina, rytuksymab, bleomycyna, chlorambucyl, karboplatyna, cisplatyna, kladrybina, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, fludarabina, hydroksykarbamid, ifosfamid, melfalan, merkaptopuryna, metotreksat, oksyplatyna, pegaspargaza, tioguanina, winkrystyna, pleryksafor.

Wszystkie wymienione powyżej substancje są dostępne dla pacjentów bezpłatnie.

W ramach refundacji aptecznej we wskazaniu MCL dostępne są prednizon (bezpłatny do limitu) oraz deksametazon (ryczałt), które wchodzi w skład niektórych zalecanych schematów chemioimmunoterapii (m.in. R-CHOP, R-CVP, R-DHAP).

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

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

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Terapia standardowa (ang. <i>standard of care</i> , SoC) składająca się z refundowanych w Polsce schematów immunochemioterapii oraz chemioterapii: BR (bendamustyna, rytuksymab),	Wyboru dokonano na podstawie [redacted] przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych oraz biorąc pod uwagę informacje dotyczące refundacji poszczególnych opcji terapeutycznych w analizowanym wskazaniu.	Agencja uważa, że wybór SoC, jako komparatora dokonany przez Wnioskodawcę jest prawidłowy.

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
- bendamustyna, - R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon), - R-DHAP (rytuksymab, cisplatyna, wysokie dawki cytarabiny, deksametazon), - DHAP (cisplatyna, wysokie dawki cytarabiny, deksametazon), - Hyper-CVAD (cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon / metotreksat, cytarabina), - R-CVP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon), - R-HAD (rytuksymab, deksametazon, cytarabina), - COP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon), - R-COP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon), - lenalidomid, - lenalidomid +rytuksymab, - R-BAC (rytuksymab, bendamustyna, cytarabina), - FCR (rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid).	„Żaden z zalecanych schematów leczenia nie jest preferowany lub uznany za wiodący. Zatem komparatorem dla BREX u pacjentów z MCL, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (iBTK) jest terapia standardowa tj. przekrój różnych terapii i schematów leczenia refundowanych w Polsce w populacji docelowej, które stanowią aktualną praktykę postępowania w Polsce.”	

Biorąc pod uwagę mnogość dostępnych schematów terapeutycznych oraz brak jednoznacznych preferencji wobec któregośkolwiek z nich, wybór standardu opieki (SoC) należy uznać za zasadny. Warto jednak zauważyć, że w ramach uzupełnienia analiz wnioskodawca nie udostępnił oryginalnego dokumentu [REDACTED] a jako źródło podał własną BIA z 2023 roku, co uniemożliwia weryfikację poprawności danych.

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

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa breksukabtagenu autoleucelu (Tecartus, BREX) stosowanego w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka (ang. *mantle cell lymphoma*, MCL) u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (ang. *Bruton's tyrosine kinase inhibitor*, iBTK).

Ze względu na brak identyfikacji badania bezpośrednio porównującego ocenianą technologię z komparatorami wnioskodawca przeprowadził kolejne przeszukanie, którego celem była identyfikacja badań dla komparatorów Tecartusa.

Tabela 7. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (dla interwencji)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z MCL, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (iBTK)	x	–
Interwencja	Stosowany zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem: breksukabtagen autoleucel (BREX)	x	–
Komparatory	Dowolny lub brak komparatora/grupy kontrolnej	x	–
Punkty końcowe	• Przeżycie całkowite, • przeżycie wolne od progresji, • odpowiedź na leczenie i czas jej trwania, • jakość życia, • bezpieczeństwo terapii.	x	–
Typ badań	• Badania kliniczne z i bez randomizacji, w tym badania jednoramienne, • badania obserwacyjne (badania efektywności rzeczywistej), • przeglądy systematyczne. <i>Do analizy klinicznej włączano też porównania pośrednie</i>	• opisy pojedynczych przypadków, • opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi.	–
Inne kryteria	• Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, • badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, • raporty z badań klinicznych i doniesienia konferencyjne (jako uzupełnienie do badań dostępnych w postaci pełnotekstowej).	Badania opublikowane wyłącznie w formie doniesień konferencyjnych.	–

Tabela 8. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (dla komparatora)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL) po niepowodzeniu iBTK	x	–
Interwencja	Terapia standardowa (SoC, ang. <i>standard of care</i>) składająca się z refundowanych w Polsce schematów immunochemioterapii oraz chemioterapii*. <i>Do analizy klinicznej w pierwszej kolejności kwalifikowano badania dla schematów refundowanych w Polsce, dopuszczano również badania, w których SoC stanowiły schematy objęte i nieobjęte refundacją w Polsce.</i>	x	–
Komparatory	Dowolny lub brak komparatora/grupy kontrolnej	x	–
Punkty końcowe	• Przeżycie całkowite, • przeżycie wolne od progresji, • odpowiedź na leczenie i czas jej trwania, • jakość życia, • bezpieczeństwo terapii.	x	–
Typ badań	• Badania kliniczne z i bez randomizacji, w tym badania jednoramienne, • badania obserwacyjne (badania efektywności rzeczywistej).	• opisy pojedynczych przypadków, • przeglądy systematyczne	
Inne kryteria	• Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, • badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, • raporty z badań klinicznych i doniesienia konferencyjne (jako uzupełnienie do badań dostępnych w postaci pełnotekstowej).	Badania opublikowane wyłącznie w formie doniesień konferencyjnych.	–

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Medline (PubMed), EMBASE, Cochrane Library. Jako pierwszą datę wyszukiwania podano luty 2022 r., natomiast aktualizację przeprowadzono 4 marca 2025 roku. W procesie wyszukiwania korzystano również m.in. z:

- rejestrów badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- stron internetowych towarzystw i organizacji zajmujących się onkologią, w tym także hematoonkologią oraz badaniami nad chłoniakami,
- stron internetowych wybranych agencji rządowych (EMA, FDA).

Przeszukane źródła są zgodne z wytycznymi HTA Agencji.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie, do którego odnosi się ocena: wykorzystanych haseł, sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (PubMed), OVID, Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji, komparatora i populacji docelowej. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 20.05.2025 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Dla interwencji do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- 1 nierandomizowane badanie II fazy oraz
- 4 badania obserwacyjne dotyczące efektywności rzeczywistej Tecartusa.

Dodatkowo włączono 6 publikacji, które przedstawiały porównanie pośrednie wyników dla BREX z badania ZUMA-2 z wynikami dla terapii standardowej uzyskanymi z badania obserwacyjnego SCHOLAR-2 oraz [redacted]. Zidentyfikowano również jeden przegląd systematyczny (jedna publikacja), w którym porównano wyniki leczenia Tecartusem z leczeniem standardowym (SoC).

Nie odnaleziono żadnego randomizowanego badania klinicznego umożliwiającego bezpośrednie porównanie wnioskowanej interwencji z technologią alternatywną. Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa breksukabtagenu autoleucelu zostało oparte na [redacted] do wnioskodawcy.

Dla komparatora kryteria włączenia spełniło 9 badań, które zostały opisane w 11 publikacjach i które zakwalifikowano w charakterze uzupełniającym. Wyniki przedstawiono w formie zestawienia tabelarycznego.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli zaprezentowano charakterystykę badania pierwotnego ZUMA-2 dla ocenianej technologii oraz włączonych badań dla SoC. Szczegółowy opis wskazanych wyżej badań znajduje się w aneksie B.1. oraz B.2. AKL wnioskodawcy.

Tabela 9. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (interwencja)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
ZUMA-2 NCT02601313 <i>Wang 2020a, Wang 2020b, Wang 2021a, Wang 2021b, Wang 2021c, Kersten 2020, Wang 2022, Wang 2023a, Wang 2024, Munoz 2022, Munoz 2023, Oluwole 2023, Pindoria 2023, EPAR, NICE, FDA</i> <u>Źródło finansowania:</u> Kite, A Gilead Company	• Jednoramienne, interwencyjne II fazy, niekontrolowane, wielokohortowe, wielośrodkowe. • Okres obserwacji: mediana 67,8 mies. (ostatnia analiza została przeprowadzona 1 kwietnia 2024 roku). • Badanie obejmowało 3 kohorty. • Kohorta 1 (przedmiot niniejszej analizy) – pacjenci po uprzednim leczeniu iBTK, otrzymujący BREX w dawce 2×10^6 limfocytów CAR-T anty-CD19 na kilogram masy ciała: - o Skuteczność: ▪ 74 pacjentów (wszyscy włączeni do badania pacjenci) – analiza ITT ▪ 60 pacjentów (pierwszych 60 pacjentów, u których okres obserwacji wynosił ponad 7 miesięcy) – analiza PP - o Bezpieczeństwo: 68 pacjentów – populacja mITT	<u>Kryteria włączenia:</u> 1) Wiek ≥ 18 lat; 2) Histologicznie potwierdzony MCL z nadekspresją cykliny D1 lub obecnością translokacji t(11;14), 3) Choroba nawrotowa lub oporna (maksymalnie 5 wcześniej stosowanych schematów leczenia; terapie indukcyjne oraz konsolidacyjne lub terapie podtrzymujące lub wszystkie terapie występujące pomiędzy kolejnymi całkowitymi odpowiedziami na leczenie liczono jako jedną terapię), 4) Uprzednie terapie obejmujące: CTH zawierającą antracyklinę lub bendamustynę, terapię przeciwciałem monoklonalnym anty-CD20 oraz terapię iBTK (ibrutinib lub akalabrutynib; terapia iBTK nie musiała być ostatnią linią leczenia przed włączeniem do badania, a pacjenci nie musieli być oporni na iBTK), 5) Bezwzględna liczba limfocytów $\geq 100/\text{mm}^3$, 6) Co najmniej jedna mierzalna zmiana nowotworowa, 7) Toksyczności związane z wcześniejszym leczeniem muszą być stabilne i ustąpić do stopnia ≤ 1 (z wyjątkiem toksyczności nieistotnych klinicznie, takich jak łysienie), 8) Stan sprawności ECOG na poziomie 0 lub 1, 9) Bezwzględna liczba neutrofilów $\geq 1000/\text{uL}$,	<u>Pierwszorzędowy:</u> • odsetek odpowiedzi obiektywnej (ang. <i>objective response rate</i>, ORR) - CR lub PR określony przez niezależną komisję oceniającą w oparciu o kryteria Lugano z 2014 r. <u>Pozostałe (wybrane):</u> • czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>, DOR), • całkowite przeżycie (ang. <i>overall survival</i>, OS), • okres przeżycia bez progresji choroby (ang. <i>progression free survival</i>, PFS). <u>Inne punkty końcowe:</u> • wystąpienie AEs i klinicznie istotnych wartości laboratoryjnych, • ocena jakości życia na podstawie zmian w EQ-5D i wizualnej skali analogowej od wartości wyjściowej do 6 miesięcy.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		10) Liczba płytek krwi $\geq 75\ 000/\mu\text{L}$, 11) Prawidłowa czynność nerek, wątroby, płuc i serca. <u>Kryteria wykluczenia:</u> 1) Historia nowotworu złośliwego innego niż nieczerniakowy rak skóry lub rak in situ (np. szyjki macicy, pęcherza moczowego, piersi) w wywiadzie, chyba że choroba przebiegała bez zmian przez co najmniej 3 lata, 2) Autologiczny przeszczep komórek macierzystych (auto-SCT) w ciągu 6 tygodni od planowanej infuzji KTE-X19, 3) Historia allo-SCT, 4) Znana wcześniejsza terapia ukierunkowana na CD19 z wyjątkiem pacjentów, którzy otrzymali KTE-X19 w tym badaniu i kwalifikowali się do ponownego leczenia, 5) Znana wcześniejsza terapia CAR lub inna genetycznie modyfikowana terapia komórkami T, 6) Obecność infekcji grzybiczej, bakteryjnej, wirusowej lub innej, która była niekontrolowana lub wymagała dożylnych (IV) środków przeciwdrobnoustrojowych do leczenia. Proste infekcje dróg moczowych i niepowikłane bakteryjne zapalenie gardła były dozwolone w przypadku odpowiedzi na aktywne leczenie i po konsultacji z konsultantem medycznym Kite, 7) Historia zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) lub ostrego lub przewlekłego aktywnego zapalenia wątroby typu B lub C. Osoby z historią zakażenia wirusem zapalenia wątroby musiały wyleczyć infekcję, jak ustalono w standardowych testach serologicznych i genetycznych, 8) Historia lub obecność zaburzeń OUN, takich jak napady padaczkowe, niedokrwienie/krwotok naczyniowo-mózgowy, otępienie, choroba mózdzku, obrzęk mózgu, zespół tylnej odwracalnej encefalopatii lub jakiegokolwiek choroby autoimmunologicznej z zajęciem OUN, 9) Historia przebytego zawału mięśnia sercowego, angioplastyka serca lub stent, niestabilna dusznica bolesna, aktywne zaburzenia rytmu serca lub inne klinicznie istotne choroby serca w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem do badania, 10) Pacjenci z zajęciem przez chłoniaka przedsionków serca lub komór serca, 11) Objawowa zakrzepica żył głębokich lub zatorowość płucna w wywiadzie w ciągu 6 miesięcy przed przyjęciem do badania, 12) Żywa szczepionka ≤ 6 tygodni przed planowanym rozpoczęciem leczenia kondycjonującego.	

Tabela 10. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (komparator)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
SCHOLAR-2 <i>Hess 2021a, Hess 2021b, Hess 2022a, Hess 2022b, Hess 2024a, Hess 2024b</i> <u>Źródło finansowania:</u> Kite, A Gilead Company	Retrospektywne, obserwacyjne, wieloośrodkowe badanie, polegające na przeglądzie kart choroby pacjentów, oceniające rzeczywiste dane dotyczące skuteczności SoC. Mediana okresu obserwacji: 27,6 mies. Liczba pacjentów: 60	<u>Kryteria włączenia:</u> 1) ≥ 18 lat, 2) Oporny lub nawrotowy MCL, 3) ECOG 0–1, 4) Rozpoczęcie leczenia po niepowodzeniu iBTK do 30 czerwca 2019 roku lub co najmniej 12-miesięczna potencjalna obserwacja od rozpoczęcia aktywnej terapii po zastosowaniu BTKi. <u>Schemat leczenia:</u> - Najczęściej stosowano: - BR: 20%, - R-BAC: 8%, - Lenalidomid: 8%, - Lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem: 10%, - Rytuksymab +cytarabina: 3%, - Obinutuzumab w skojarzeniu z atezolizumabem: 3%, - Inhibitor Pi3K: 3%, - Bortezomib + rytuksymab: 3%, - Wenetoklaks: 5%. - Pozostałe terapie (R-CHOP; R-CHOP; R-DHAP; R-DHA + oksaliplatyna, Ibrutinib; Ibrutinib; Rytuksymab; Rytuksymab + GMALL NHL 2002 elderly; RminiCHOP + Bortezomib; Umbralisib; Rytuksymab + Varlilumab; VR-Cap), ofatumumab, timostamutynę stosowano u 2% pacjentów.	<u>Przeżycie całkowite (OS)</u>
Epperla 2017	Obserwacyjne, retrospektywne Mediana okresu obserwacji: bd	Leczenie: - oparte na lenalidomidzie: 41%, - oparte na bendamustynie: 21%, - oparte na bortezomibie: 34%.	ORR, DOR, Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), Przeżycie całkowite (OS)
Jain 2018	Obserwacyjne, retrospektywne Mediana okresu obserwacji: 38 mies.	Leczenie: - R-HCVAD: 17%, - Terapie bazujące na bendamustynie: 14%, - Terapie bazujące na lenalidomidzie: 11%, - Terapie bazujące na bortezomibie: 8%, - R-CHOP: 8%, - R-ESHAP + alloSCT: 3%, - LR-P: 6%, - PI3K inhibitor: 3%.	OS, Ocena histopatologiczna

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Martin 2016	Obserwacyjne, retrospektywne Mediana okresu obserwacji: bd	Leczenie: • rytuksymab – 50%, • lenalidomid – 26%, • cytarabina – 18%, • bendamustyna – 16%, • bortezomib – 10%, • antracykliny – 7%, • inhibitor PI3K – 5%,	OS
McCulloch 2020	Obserwacyjne, retrospektywne Mediana okresu obserwacji: 18 mies.	Leczenie: R-BAC	OS, PFS, ORR
McCulloch 2021	Obserwacyjne, retrospektywne Mediana okresu obserwacji: 13 mies.	Leczenie: • R-BAC – 55%, • oparte na rytuksymabie – 14%, • R-CHOP – 5%, • DECC - 5%, • FCR – 5%, • PEP-C – 2%, • R-DHAP – 2%, • R-IVE – 2%, • VR-CAP – 2%.	OS, PFS, ORR
MCL-004	Obserwacyjne, retrospektywne Mediana okresu obserwacji: bd	Leczenie: • Lenalidomid, • Lenalidomid+ rytuksymab, • lenalidomid + inne.	ORR, DOR, Bezpieczeństwo
Rai 2022	Obserwacyjne, retrospektywne Mediana okresu obserwacji: bd	Leczenie: • BR (16%), • Monoterapia bendamustyną (7%), • VR-CAP (7%), • Monoterapia etopozydem (4%), • R-THP-COP (3%), • Cytarabina z metotreksatem (2%), • Rytuksymab (2%), • Cyklofosfamid + doksorubicyna + etopozyd + rytuksymab + VCR (2%), • Cisplatyna + gemcytabina + rytuksymab (2%)	OS, ORR, Bezpieczeństwo
Cancini 2021	Obserwacyjne, retrospektywne Mediana okresu obserwacji: bd	Leczenie: • bortezomib (21% jako monoterapia; wraz z rytuksymabem lub bendamustyną, po 7%), • lenalidomid, RBAC i BR (po 14%), • (KRd), wenetoklaks, rytuksymab i chlorambucyl, cytarabinę w wysokich dawkach, RCOMP (po 7%)	OS, ORR

Tabela 11. Charakterystyka przeglądu systematycznego Wu 2024

Badanie	Metodyka	Wyniki
Wu 2024	<u>Cel:</u> Określenie niezaspokojonej potrzeby pacjentów z nawrotowym/opornym chłoniakiem z komórek płaszczka (r/r)	Skumulowane wyniki badań wskazały, że mediana przeżycia całkowitego pacjentów leczonych BREX wynosi

MCL), u których doszło do progresji choroby podczas leczenia kowalencyjnym inhibitorem kinazy Brutona (BTKi), poprzez przegląd systematyczny badań oceniających całkowity czas przeżycia (OS), czas przeżycia wolny od progresji (PFS) lub odpowiedź na leczenie po zastosowaniu standardowej terapii chemo(immuno)terapią ± lek celowany lub terapią breksukabtagenem autoleucelowym (brexu-cel). <u>Typ publikacji:</u> Przegląd systematyczny z metaanalizą. <u>Źródła informacji:</u> • Medline, • EMBASE, • EBM Reviews. <u>Dodatkowe źródła:</u> Ręczne przeszukanie materiałów konferencyjnych ASH 2022. <u>Porównywane interwencje:</u> • BREX, • BR, • R-CHOP, • VR-CAP, • Hyper-CVAD, • R-BAC, • R-ESHAP, • Bortezomib ± rytuksymab/bendamustyna, • Lenalidomid ± rytuksymab, • Wenetoklaks ± inne terapie celowane. <u>Liczba badań (liczba pacjentów)</u> – 26 badań: • 19 badań opisujących SoC (N=1238), • 7 badań opisujących BREX (N=607).	32,1 mies., a w przypadku pacjentów leczonych SoC jest ponad 3-krotnie krótsza (9,1 mies.). Przeżycie wolne od progresji choroby wyniosło 14,9 mies. w populacji pacjentów leczonych BREX, z kolei u pacjentów leczonych SoC było 2-krotnie krótsze i wyniosło 7,6 mies.
--	--

Źródło: AKL wnioskodawcy, s. 73.

Komentarz Agencji:

W badaniach dotyczących komparatora brakuje wielu istotnych informacji, w tym szczegółów dotyczących dawkowania zastosowanych leków, czasu trwania leczenia, a w niektórych przypadkach również długości obserwacji i liczebności próby. Dodatkowo, nie we wszystkich oceniano te same punkty końcowe, co w badaniu rejestracyjnym, co znacząco utrudnia porównanie wyników i ogranicza wartość dowodową tych analiz.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Badania włączone do AKL wnioskodawcy:

- Badania jednoramienne oceniono z zastosowaniem skali NICE
 - ZUMA-2: 7/8 – Ocena badania została obniżona ze względu na brak informacji o konsekwentnym doborze próby
 - SCHOLAR-2: 5/8
 - Epperla 2017: 4/8
 - Jain 2018: 3/8
 - Martin 2016: 4/8
 - McCulloch 2020: 4/8
 - McCulloch 2021: 4/8
 - MCL-004: 5/8
 - Rai 2022: 6/8
 - Cencini 2021: 7/8
- Badania RCT oceniono na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration
 - Dreyling 2016: ryzyko błędu oceniono jako niskie.
- Przegląd systematyczny oceniono przy użyciu skali AMSTAR
 - Wu 2024: ocena krytycznie niska.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- Prawie wszystkie z 9 zidentyfikowanych badań dla SoC było próbami retrospektywnymi. Wyjątek stanowiło prospektywne, randomizowane badanie Dreyling 2016. Najdłuższa dostępna mediana okresu obserwacji pacjentów uczestniczących w badaniu ZUMA-2 wynosiła 67,8 miesiąca. W badaniach dotyczących SoC mediana okresu obserwacji wynosiła od 13 do 38 miesięcy. Ocenę wiarygodności badań przeprowadzono z użyciem skali NICE. Wiarygodność badań dla SoC była oceniona jako niska, umiarkowana lub wysoka (zakres uzyskiwanych punktów w 8-punktowej skali NICE wynosił od 3 do 7 punktów). Natomiast w badaniu ZUMA-2 wiarygodność oceniona w skali NICE była wysoka i wynosiła 7 punktów.
- Spośród 9 badań dla SoC stosowanego po iBTK, w większości (Martin 2016, Jain 2018, Dreyling 2016, Epperla 2017, McCulloch 2021, Rai 2022, Cencini 2021) stosowano różne schematy chemioterapii, przy czym przeważały schematy z zastosowaniem rytuksymab, bendamustyny oraz lenalidomidu. W badaniu McCulloch 2020 wszyscy pacjenci stosowali schemat R-BAC, a w badaniu MCL-004 schematy oparte na lenalidomidzie. W badaniach dla SoC nie raportowano czasu trwania leczenia stosowanymi schematami.
- We wszystkich badaniach dla SoC, z wyjątkiem Rai 2022, dostępne były wyniki w postaci odsetka ogólnych odpowiedzi na leczenie. W 3 badaniach (Epperla 2017, Martin 2016 i MCL-004) do oceny ORR stosowano kryteria IWG z 2007 roku. W badaniu McCulloch 2020 podobnie jak w ZUMA-2 stosowano kryteria Lugano. W 6 badaniach dla SoC dostępne były wyniki dla przeżycia całkowitego (OS) w postaci median (Jain 2018, McCulloch 2020, McCulloch 2021, Rai 2022, Cencini 2021). Jednocześnie w przypadku tych badań (poza Cencini 2021) dostępne były Krzywe Kaplana-Meiera (krzywe K-M) dla OS. Tylko w przypadku jednego badania (McCulloch 2020) dostępny był wynik dla przeżycia wolnego od progresji choroby w postaci mediany.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Duża heterogeniczność włączonych badań, jak również brak tak istotnych informacji jak dawkowanie podawanych leków, może prowadzić do błędnych wniosków. Zaprezentowane wyniki należy interpretować z ostrożnością.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

- Brak porównań bezpośrednich BREX z komparatorami i wynikająca z tego konieczność przeprowadzenia porównań pośrednich ze wszystkimi tego konsekwencjami. Badanie ZUMA-2 dla BREX to badanie bez grupy kontrolnej, jednak w przypadku terapii CAR-T właśnie taka była najczęstsza metodyka badań rejestracyjnych (np. ZUMA-1, ZUMA-3, JULIET). Nie stanowiło to przeszkody w przeprowadzeniu procesów HTA oraz oceny wniosków refundacyjnych w Polsce, a także wydania pozytywnych decyzji refundacyjnych. Ponadto w ramach analizy przedstawiono wyniki opublikowanego porównania wyników badania ZUMA-2 z wynikami badania obserwacyjnego SCHOLAR-2 oraz [REDACTED]
- Dość niska liczebność populacji docelowej w badaniu ZUMA-2 (N = 74). Należy jednak zauważyć, że MCL jest rzadkim chłoniakiem. W przypadku innej, objętej obecnie refundacją terapii CAR-T (produkt leczniczy Yescarta), której wskazanie obejmuje częściej występującego chłoniaka DLBCL dowody kliniczne pochodziły z badania ZUMA-1 do którego włączono 101 pacjentów.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Główne ograniczenie analizy klinicznej wnioskodawcy stanowi brak randomizowanych badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię lekową z wybranymi komparatorami. W ramach przeglądu systematycznego włączono jedynie jedno badanie jednoramienne (fazy II) oraz cztery badania RWE dot. oceny skuteczności i bezpieczeństwa breksukabtagenu autoleucelu.

- Dodatkowym ograniczeniem jest niewielka populacja badanych oraz fakt, że przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS) były drugorzędowymi punktami końcowymi w badaniu rejestracyjnym. Ponadto populacja w badaniu rejestracyjnym została starannie wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem istnieje ryzyko, że może nie być reprezentatywna dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.
- Porównania pośrednie charakteryzują się niższą wiarygodnością wyników, co wynika zarówno z przyjętej metodyki, jak i z heterogeniczności analizowanych prób klinicznych. W omawianym przypadku wnioskodawca zastosował [REDAKTOWANE], która znajduje zastosowanie m.in. w badaniach jednoramiennych lub w sytuacjach braku wspólnego komparatora. Jest to często jedyna możliwa metoda uwzględniania różnic między badaniami, zwłaszcza w przypadku nowotworów o złym rokowaniu czy chorób rzadkich. Niemniej jednak, brak wspólnego ramienia referencyjnego stanowi istotne ograniczenie, ponieważ uniemożliwia walidację dopasowania oraz stosowanie względnych miar efektu.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

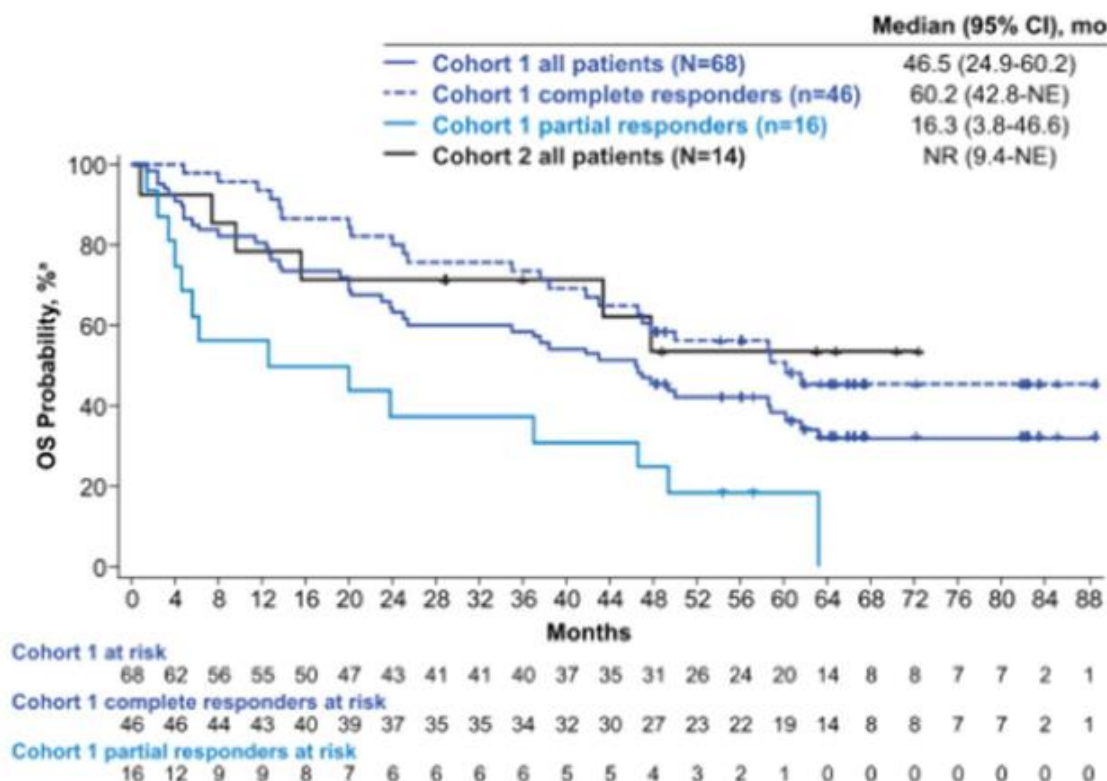
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Badanie rejestracyjne ZUMA-2

Przeżycie całkowite

W ponad 5-letnim okresie obserwacji mediana przeżycia całkowitego w populacji pacjentów po infuzji BREX wyniosła 46,5 (95% CI: 24,9; 60,2) miesiąca. Estymowane odsetki przeżycia całkowitego w badaniu ZUMA-2 w 36. miesiącu obserwacji wyniosły: 63% dla populacji zgodnej z zamiarem leczenia (ang. *intention to treat*, ITT) oraz 69% dla populacji *per protocol* (PP). Dla zmodyfikowanej populacji zgodnej z zamiarem leczenia (ang. *modified intent to treat*, mITT), która obejmowała wszystkich pacjentów poddanych leukaferizie i leczonych produktem Tecartus, estymowany odsetek przeżycia całkowitego w 60. miesiącu obserwacji wyniósł 39%.

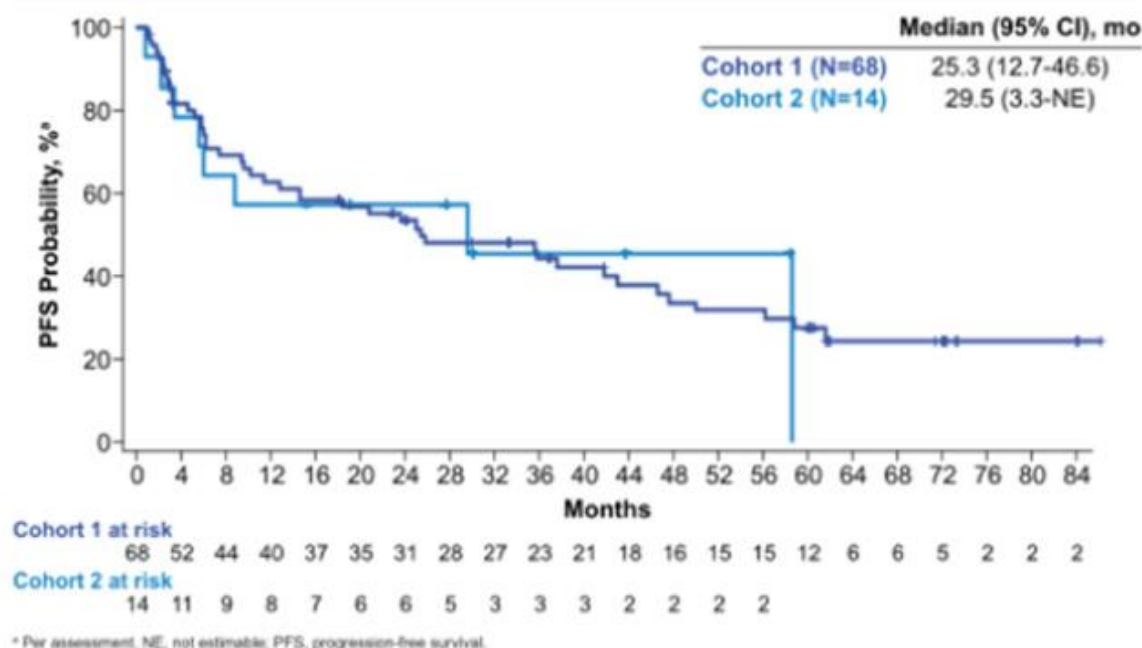


Rysunek 1. Przeżycie całkowite (OS) u pacjentów z opornym lub nawrotowym MCL leczonych BREX w badaniu ZUMA-2 – wyniki dla 5-letniego okresu obserwacji

Źródło: AKL wnioskodawcy, s.42.

Przeżycie wolne od progresji

W najdłuższym okresie obserwacji wynoszącym 67,8 miesięcy, mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wśród wszystkich pacjentów otrzymujących BREX wyniosła 25,3 (95% CI: 12,7; 46,6) miesięcy. Estymowany odsetek pacjentów bez progresji w 33. miesiącu od włączenia do badania wyniósł 43% w populacji ITT oraz 50% w populacji PP. W 54. miesiącu w populacji mITT odsetek pacjentów bez progresji choroby wyniósł 32%.



Rysunek 2. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) u pacjentów z opornym lub nawrotnym MCL leczonych BREX w badaniu ZUMA-2 (populacja mITT)

Źródło: AKL wnioskodawcy, s.44.

Odsetek ogólnej odpowiedzi

Dane z okresu obserwacji, którego mediana wyniosła 35,6 miesiąca wskazują, że w populacji pacjentów, którzy otrzymali ocenianą technologię, odsetek ogólnej odpowiedzi na leczenie (ang. *objective response rate*, ORR) wyniósł 91%. Całkowitą odpowiedź uzyskano u 68% pacjentów, a częściową – u 24%. Mediana czasu trwania uzyskanej odpowiedzi wyniosła 28,2 miesiąca [95% CI: 13,5; 47,1].

Tabela 12. Odpowiedź na leczenie u pacjentów z opornym lub nawrotnym MCL leczonych BREX w badaniu ZUMA-2 (dla populacji mITT i okresu obserwacji 35,6 msc)

Punkt końcowy	n/N (%)
ORR	62/68 (91%)
CR	46/68 (68%)
PR	16/68 (24%)
SDi	3/68 (4%)
PD	3/68 (4%)

ORR- odsetek ogólnej odpowiedzi, CR- odpowiedź całkowita, PR- odpowiedź częściowa, SDi- choroba stabilna, PD- progresja choroby

Źródło: AKL wnioskodawcy, s.44-45.

Jakość życia pacjentów

Jakość życia wśród pacjentów leczonych BREX mierzona była za pomocą kwestionariusza EQ-5D oraz skali VAS. Pomiary przeprowadzono w momencie rozpoczęcia badania, w 4. tygodniu oraz 3. i 6. miesiącu leczenia – wyniki uzyskane w 6 miesiącu leczenia wskazują, że u większości pacjentów ogólny stan jakości życia był zbliżony do wartości początkowych lub był lepszy.

Europejski Kwestionariusz Jakości Życia EQ-5D (*European Quality of Life-5 Dimensions Health Questionnaire*) to samooceniający kwestionariusz, w którym uczestnicy oceniają 5 obszarów zdrowia: mobilność, samoobsługę, codzienne aktywności, ból/dyskomfort oraz lęk/depresję. Dla każdej z domen uczestnik dokonuje oceny swojego stanu zdrowia w danym dniu na trzypostopniowej skali: „brak problemów” (1), „pewne problemy” (2), „poważne

Tabela 13. Ocena jakości życia pacjentów, u których zastosowano BREX mierzona kwestionariuszem EQ-5D w badaniu ZUMA-2

Domena	Brak problemów/pogorszenie	n/N (%)			
		Baseline/Rozpoczęcie leczenia	4 tydzień	3 miesiąc	6 miesiąc
Mobilność	Brak problemów	53/62 (85%)	25/51 (49%)	37/54 (69%)	30/40 (75%)
	Pogorszenie	bd	21/51 (41%)	13/54 (24%)	8/40 (20%)
Dbanie o siebie	Brak problemów	59/62 (95%)	35/52 (67%)	45/54 (83%)	37/40 (93%)
	Pogorszenie	bd	16/52 (31%)	9/54 (17%)	3/40 (8%)
Codzienne czynności	Brak problemów	53/65 (82%)	22/51 (43%)	38/55 (69%)	30/41 (73%)
	Pogorszenie	bd	25/51 (49%)	13/55 (24%)	8/41 (20%)
Ból/ Dyskomfort	Brak problemów	43/65 (66%)	34/54 (63%)	33/55 (60%)	28/42 (67%)
	Pogorszenie	bd	9/54 (17%)	13/55 (24%)	5/42 (12%)
Niepokój/ Depresja	Brak problemów	49/65 (75%)	36/54 (67%)	38/55 (69%)	26/42 (62%)
	Pogorszenie	bd	11/54 (20%)	12/55 (22%)	10/42 (24%)

Tabela 14. Odsetek pacjentów leczonych BREX, u których doszło do pogorszenia jakości życia o ≥ 10 punktów skali EQ-5D-VAS względem wartości wyjściowej w badaniu ZUMA-2

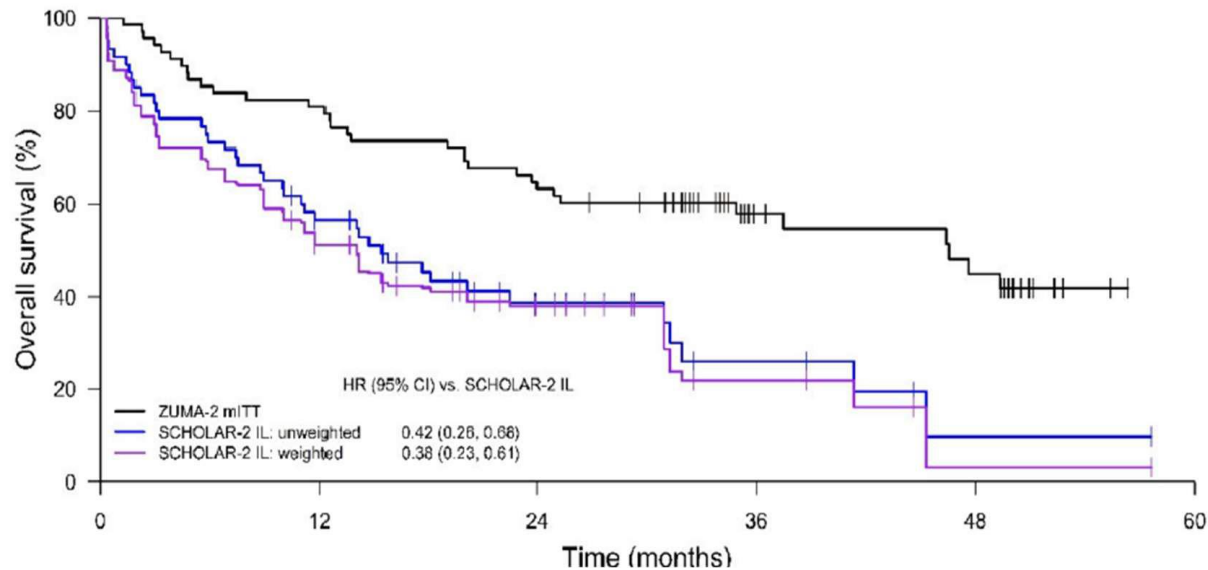
Okres pomiaru	Pogorszenie się jakości życia o ≥ 10 punktów	Mediana [95% CI]
4 tydzień	26/52 (50%)	78 [60-89]
3 miesiąc	16/55 (29%)	83 [70-92]
6 miesiąc	5/42 (12%)	90 [80-95]

Źródło: AKL wnioskodawcy, s. 53.

PORÓWNANIE NA PODSTAWIE DANYCH Z BADANIA SCHOLAR-2

Przeprowadzone porównanie pośrednie z wykorzystaniem wszystkich modeli i analizowanych populacji wykazało statystycznie istotną przewagę leczenia BREX nad SoC w zakresie przeżycia całkowitego. Wartości HR dla populacji ITT z badania ZUMA-2 mieściły się w przedziale 0,44–0,52, a dla populacji mITT w zakresie 0,37–0,45, co odpowiada odpowiednio 56% i 63% redukcji ryzyka zgonu w grupie otrzymującej ocenianą technologię w porównaniu do terapii standardowej.

Wyniki współczynnika HR dla analiz z dostosowaniem, obejmujących populację pacjentów ITT z badania ZUMA-2, mieściły się w przedziale 0,42–0,45, natomiast dla populacji mITT – w zakresie 0,36–0,40. Przekłada się to odpowiednio na 58% i 66% redukcję ryzyka zgonu w grupie otrzymującej BREX w porównaniu z grupą SoC.



Rysunek 3. Przeżycie całkowite dla porównania BREX vs SoC (badania ZUMA-2 vs SCHOLAR-2)
Źródło: AKL wnioskodawcy, s 57.

niepożądanymi w obu badaniach (ZUMA-2 i MCL-004) były neutropenia – odpowiednio 87% i 14% – oraz trombocytopenia, która wystąpiła u 74% i 16% pacjentów.

Tabela 17. Zdarzenia niepożądane (niezależnie od stopnia) dla porównania BREX vs SoC (badanie MCL-004) – zestawienie wyników

Punkt końcowy	n/N (%)	
	ZUMA-2	MCL-004
Zdarzenia ogółem		
AE	68/68 (100%)	48/58 (83%)
SAE	46/68 (68%)	20/58 (34%)
Szczegółowe zdarzenia niepożądane		
Biegunka	23/82 (28%)	8/58 (14%)
Duszność	20/82 (24%)	11/58 (19%)
Gorączka	64/68 (94%)	6/58 (10%)
Neutropenia	59/68 (87%)	8/58 (14%)
Nudności	22/68 (32%)	11/58 (19%)
Trombocytopenia	50/68 (74%)	9/58 (16%)
Niedokrwistość	46/68 (68%)	10/58 (17%)
Wymioty	bd	6/58 (10%)
Zmęczenie	24/68 (35%)	22/58 (38%)

Źródło: AKL wnioskodawcy, s 63.

Analiza działań niepożądanych w badaniach RWE

Profil bezpieczeństwa odnotowany w badaniu klinicznym ZUMA-2 jest spójny z profilem obserwowanym w rzeczywistej praktyce klinicznej. W badaniach RWE dla ocenianej technologii zespół uwalniania cytokin zaraportowano u 77-90% pacjentów, z czego większość miała łagodny charakter. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 6.4. AKL wnioskodawcy.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Produkt leczniczy Tecartus został poddany ocenie Agencji w zakresie efektywności oraz jakości leczenia technologią lekową o wysokim poziomie innowacyjności, objętą refundacją w ramach Funduszu Medycznego (raport nr: OT.425.2.2025⁹).

Ocena obejmowała analizę danych pod kątem wskaźników efektywności zgodnie z zapisami programu lekowego, dotyczącymi monitorowania leczenia w zakresie oceny jego skuteczności. Ocenie poddano również dostępne dane na temat bezpieczeństwa stosowania terapii. Wyniki uzyskane przez pacjentów leczonych ocenianą technologią w ramach programu lekowego B.12.FM. zestawiono z wynikami z głównego badania rejestracyjnego ZUMA-2, opisanego w raporcie Agencji sporządzonym w ramach tworzenia wykazu TLI. Dokonano również porównania z odnalezionymi danymi z rzeczywistej praktyki klinicznej w innych krajach europejskich.

Analizie poddano dane dotyczące 32 pacjentów, którym podano breksukabtagen autoleucel. Efektywność terapii oceniano zgodnie z zapisami programu lekowego B.12.FM. dotyczącymi monitorowania leczenia. Wskaźniki efektywności, jakie zostały opisane w ww. programie dla breksukabtagenu autoleucelu, obejmowały ocenę odpowiedzi na leczenie. Ponadto, dane przekazane przez NFZ umożliwiły ocenę skuteczności w zakresie przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS).

Dla wszystkich pacjentów, którzy przyjęli lek, wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR) wyniósł 37,5%. Ocenę odpowiedzi na leczenie zaraportowano w SMPT jedynie dla 15 pacjentów włączonych do programu lekowego. Z uwagi na krótki czas obserwacji, dla znacznej części populacji nie dokonano oceny odpowiedzi na leczenie. Biorąc pod uwagę powyższe, ORR obliczono również dla populacji

⁹

<https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/Raportzocenyefektywno%C5%9BciTLI/2025%2005%2030%20OT%20425%202%202025%20Tecartus%20raport%20oceny%20efektywno%C5%9Bci%20TLI.pdf> [dostęp: 23.06.2025 r.]

pacjentów, których odpowiedź poddano ocenie w którymkolwiek punkcie kontrolnym. W tej grupie ORR wyniósł 80%.

Dla wszystkich 32 pacjentów, którzy przyjęli lek, wskaźnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*, DCR) wyniósł 43,8%. Wśród 15 pacjentów, dla których zaraportowano jakąkolwiek odpowiedź na leczenie, DCR wyniósł 93,3%.

Obliczona mediana czasu trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR) wyniosła 6,3 miesiąca. Prawdopodobieństwo trwania odpowiedzi po 3 miesiącach wyniosło odpowiednio 88% oraz 44% po 12 i 24 miesiącach.

Mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta [daty zgonów były sprawozdane dla 9 osób (28,1%)], a prawdopodobieństwo przeżycia 12 miesięcy wyniosło 69% (95% CI: 54;88). Z uwagi na fakt, iż w SMPT nie zaraportowano żadnego przypadku progresji choroby, odstąpiono od oszacowania PFS.

U pacjentów leczonych w ramach programu lekowego u 6 (20,7%) zaraportowano co najmniej jedno zdarzenie niepożądane. Najwięcej odnotowanych przypadków dotyczyło zaburzeń krwi i układu chłonnego (zaraportowane u 3 pacjentów [10,3%]). Dodatkowo, u 2 pacjentów (6,9%) zgłoszono zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia. Odnotowano również po 1 przypadku wystąpienia zaburzeń metabolizmu i odżywiania, zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej oraz zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (3,4%). Zespół uwalniania cytokin (ang. *cytokine release syndrome*, CRS) jakiegokolwiek stopnia wystąpił u 14 pacjentów (48%). CRS 3. stopnia odnotowano u 5 badanych (17%). Nie zaobserwowano CRS stopnia 4. i 5. Średni czas do wystąpienia CRS wyniósł ok. 5 (zakres: 0; 17) dni.

W badaniu rejestracyjnym ZUMA-2 ORR w całej leczonej populacji wyniósł 91%, natomiast mediana DOR 28,2 miesiąca (3-letni czas obserwacji). Nie odnaleziono informacji dotyczącej wartości DCR dla populacji badania rejestracyjnego leku Tecartus. Podsumowując, uzyskany ORR oraz mediana DOR były niższe wśród pacjentów leczonych w ramach programu lekowego niż w przypadku pacjentów badania klinicznego.

W badaniu ZUMA-2 zgon został potwierdzony u 16 (27%) pacjentów w przypadku rocznego okresu obserwacji. Odsetek zgonów był więc nieco większy wśród pacjentów leczonych w ramach programu lekowego niż w przypadku pacjentów z badania rejestracyjnego (28% vs 27%). W badaniu rejestracyjnym mediana OS nie została osiągnięta dla rocznego okresu obserwacji oraz wyniosła 46,6 miesiąca dla 3-letniego okresu obserwacji. Mediana PFS wyniosła natomiast 25,8 miesiąca (3-letni okres obserwacji).

W ocenie wnioskodawcy wyniki przedstawione w raporcie są spójne z wynikami odnotowanymi w badaniu rejestracyjnym ZUMA-2 i potwierdzają dobrą skuteczność terapii BREX stosowanej u chorych z nawrotowym lub opornym MCL. Analizując jednak powyższe można zauważyć, że rezultaty otrzymane w rzeczywistej praktyce klinicznej odbiegają od tych uzyskanych w badaniu klinicznym.

Ze względu na zidentyfikowane liczne ograniczenia dot. danych z bazy SMPT wiarygodne zestawienie wyników bezpieczeństwa ocenianej technologii stosowanej u pacjentów w programie lekowym B.12.FM z wynikami badania rejestracyjnego nie było możliwe.

Dodatkowo podczas wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych z innych krajów natrafiono na dokument opublikowany przez francuską agencję HAS¹⁰, w którym zaznaczono, że rola leku Tecartus w leczeniu opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka nie została jednoznacznie określona. Zgodnie z opiniami ekspertów oraz danymi praktyki klinicznej, zaktualizowane wyniki wskazują na szybką odpowiedź kliniczną u pacjentów znajdujących się w ciężkim stanie. Niemniej jednak dane te podkreślają brak długoterminowej remisji lub wyleczenia, przy jednoczesnym występowaniu znaczącej toksyczności, z uwagi na wysoką częstość zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 . W badaniu ZUMA-2 mediana całkowitego przeżycia (OS) wyniosła 43,9 miesiąca przy medianie obserwacji 46,6 miesiąca, natomiast w rejestrze DESCAR-T (dane z rzeczywistej praktyki klinicznej) – 19,8 miesiąca (mediana obserwacji: 14,2 miesiąca). Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) wyniosła odpowiednio 28,2 miesiąca w badaniu ZUMA-2 i 12 miesięcy w rejestrze DESCAR-T.

W związku z tym Komitet uznał, że na podstawie obecnie dostępnych danych, lek Tecartus (breksukabtagen autoleucel) zapewnia niewielką dodatkową wartość kliniczną w zakresie skuteczności w porównaniu z aktualnie stosowanym leczeniem nawrotowego lub opornego chłoniaka z komórek płaszczka (MCL) po zastosowaniu co najmniej dwóch linii leczenia ogólnoustrojowego, w tym inhibitora kinazy tyrozynowej Brutona (iBTK).

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

W analizie klinicznej wnioskodawcy wskazano, iż w ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa przeprowadzono wyszukiwanie alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania BREX

¹⁰ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2025-05/tecartus_lcm_061124_summary_ct20302.pdf [dostęp: 24.06.2025 r.]

opublikowanych na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA), Agencji Rejestracji Leków i Produktów Spożywczych Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA) oraz Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA). Jako datę ostatniego przeszukiwania wymienionych baz wskazano 23.03.2025 r.

Poniżej przedstawiono komunikaty związane z bezpieczeństwem stosowania leku Tecartus. Szczegółowe informacje nt. raportowanych zdarzeń niepożądanych zawarto w rozdziale 9. AKL wnioskodawcy.

Na stronie URPL odnaleziono jeden dokument zawierający komunikat dotyczący produktów leczniczych Abecma, Breyanzi, Carvykti, Kymriah, **Tecartus** i Yescarta (terapię CAR-T skierowane przeciwko CD19 lub BCMA) informujący o ryzyku wystąpienia wtórnego nowotworu złośliwego z limfocytów T. Zbieżne komunikaty odnaleziono na stronie EMA oraz FDA.

Dodatkowo na stronie EMA zalecono zaktualizowanie informacji o produkcie – wskazano m.in. na dodanie zespołu neurotoksyczności związanego z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ang. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS) jako działanie niepożądane występujące "bardzo często". Według danych EudraVigilance zgłoszono 1001 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu breksukabtagenu autoleucelu.

Na stronie agencji MHRA nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dla ocenianej technologii.

Ponadto wnioskodawca zaprezentował dane pozyskane z bazy VigiBase. Dla breksukabtagenu autoleucelu zgłoszono 1534 rekordy. Najczęściej raportowano epizody należące do grupy: „zaburzenia układu nerwowego” oraz „zaburzenia układu immunologicznego”.

Analitycy Agencji 29.06.2025 r. przeprowadzili weryfikująco-aktualizujące wyszukiwanie na stronach URPL¹¹, EMA¹², FDA¹³ i MHRA¹⁴ oraz EudraVigilance¹⁵ a także VigiBase¹⁶. Nie odnaleziono żadnych dodatkowych dokumentów, natomiast liczba odnotowanych działań niepożądanych dla ocenianej technologii wzrosła odpowiednio do 1044 w bazie EudraVigilance oraz do 1618 w bazie VigiBase.

Profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL Tecartus:

Działania niepożądane zaobserwowano u łącznie 182 pacjentów otrzymujących produkt Tecartus w dwóch głównych wielośrodkowych badaniach klinicznych, ZUMA-2 (n=82) oraz ZUMA-3 (n=100). Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Tecartus, do bardzo często występujących działań niepożądanych ($\geq 1/10$) występujących po leczeniu breksukabtagenem autoleucelu należą:

- zakażenia nieswoistymi patogenami, bakteryjne, grzybicze, wirusowe,
- leukopenia, neutropenia, limfopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, gorączka neutropeniczna,
- zespół uwalniania cytokin, hipogammaglobulinemia,
- hipofosfatemia, zmniejszone łaknienie, hipomagnezemia, hiperglikemia,
- majaczenie, lęk, bezsenność,
- encefalopatia, drżenie, ból głowy, zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS), afazja, zawroty głowy, neuropatia,
- tachykardie, bradykardie,
- niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze, krwotok,
- kaszel, duszność, wysięk opłucnowy, niedotlenienie,
- nudności, biegunka, zaparcia, ból brzucha, wymioty, ból w jamie ustnej,
- wysypka, zaburzenia skórne,
- bóle mięśniowo-szkieletowe, zaburzenia ruchowe,
- niewydolność nerek,
- obrzęk, zmęczenie, gorączka, ból, dreszcze,

¹¹ <https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-dot-produktow-leczniczych?page=3&size=10> [dostęp: 29.06.2025 r.]

¹² <https://www.ema.europa.eu/en/homepage> [dostęp: 29.06.2025 r.]

¹³ <https://www.fda.gov/> [dostęp: 29.06.2025 r.]

¹⁴ <https://products.mhra.gov.uk/> [dostęp: 29.06.2025 r.]

¹⁵ <https://www.adrreports.eu/pl/index.html> [dostęp: 29.06.2025 r.]

¹⁶ <https://www.vigiaccess.org/> [dostęp: 29.06.2025 r.]

- zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, hipokalcemia, hiponatremia, zwiększone stężenie bilirubiny związanej, hipokaliemia.

Z kolei często występujące działania niepożądane ($\geq 1/100$ do $<1/10$) obejmują: koagulopatię, nadwrażliwość, limfhistiocytozę hemofagocytarną, hipoalbuminemię, odwodnienie, drgawki, ataksję, zwiększone ciśnienie śródczaszkowe, nadkomorowe zaburzenia rytmu serca, zakrzepicę, niewydolność oddechową, obrzęk płuc, suchość w jamie ustnej, dysfagię, zmniejszenie wydalania moczu, reakcję związaną z infuzją, zaburzenia widzenia, zwiększone stężenie bilirubiny.

Ponadto w ChPL Tecartus wymieniono specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności związane ze stosowaniem leku dotyczące m.in. identyfikacji (nazwę produktu leczniczego, numer serii oraz imię i nazwisko leczonego pacjenta należy koniecznie przechowywać przez okres 30 lat), autologicznego stosowania (produktu Tecartus nie wolno w żadnych okolicznościach podawać innym pacjentom), monitorowania po infuzji (codzienna obserwacja przez pierwsze 7 dni po podaniu leku), zespołu uwalniania cytokin, neurologicznych działań niepożądanych czy zakażeń i gorączki neutropenicznej.

Informacje odnalezione w przeszukiwanych bazach pokrywają się z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Tecartus.

4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Tecartus, stosowanego w nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniaku z komórek płaszczka (ang. *mantle cell lymphoma*, MCL) u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (ang. *Bruton's tyrosine kinase*, BTK).

W ramach przeglądu systematycznego dla interwencji włączono jedno badanie jednoramienne (fazy II) oraz cztery badania RWE dot. oceny skuteczności i bezpieczeństwa breksukabtagenu autoleucelu. Dodatkowo włączono 6 publikacji, które przedstawiały porównanie pośrednie wyników dla BREX z badania ZUMA-2 z wynikami dla terapii standardowej oraz [REDACTED]. Dla komparatora kryteria włączenia spełniło 9 badań, które zostały opisane w 11 publikacjach i które zakwalifikowano w charakterze uzupełniającym.

W końcowych analizach dla badania ZUMA-2 odsetki ORR oraz CR u pacjentów w populacji mITT wynosiły odpowiednio 91% i 68%. Z kolei mediana dla DOR wyniosła 28,2 miesiąca (95% CI: 13,5; 47,1) a dla PFS 25,3 miesiąca (95% CI: 12,7; 46,6). Mediana przeżycia całkowitego była równa 46,5 miesiąca (95% CI: 24,9; 60,2). Wszyscy pacjenci doświadczyli jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego. U większości pacjentów ogólny stan jakości życia był zbliżony do wartości początkowych lub uległ polepszeniu.

Ze względu na brak badań z randomizacją bezpośrednio porównujących ocenianą technologię z opcją alternatywną, analizę efektywności klinicznej przedstawiono na podstawie [REDACTED]

W zakresie bezpieczeństwa po leczeniu ocenianą technologią odnotowano zdecydowanie więcej zdarzeń niepożądanych aniżeli po terapię SoC.

Niemniej trzeba mieć na uwadze, że tego rodzaju porównania zawsze wiążą się niższą wiarygodnością uzyskanych wyników. Wynika to m.in. z samej metodyki oraz heterogeniczności uwzględnionych prób klinicznych.

Wyniki obserwowane w rzeczywistej praktyce klinicznej (publikacje zagraniczne) są zbliżone do tych uzyskanych w badaniu ZUMA-2. Z kolei wśród pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.12.FM odsetek obiektywnych odpowiedzi oraz mediana DOR były niższe niż w przypadku pacjentów uczestniczących w badaniu klinicznym.

Analitycy Agencji w sposób losowy weryfikowali informacje przedstawione w AKL wnioskodawcy sprawdzając ich zgodność z danymi źródłowymi. Nie odnaleziono nieścisłości, które mogłyby wpłynąć na wnioskowanie.

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

Cel analizy

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Tecartus (breksukabtagen autoleucel) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania stosowanymi w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka (ang. *mantle cell lymphoma*, MCL) u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (ang. *Bruton's tyrosine kinase inhibitor*, BTKi).

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA) oraz kosztów-efektywności (CEA).

Porównywane interwencje

Terapię produktem leczniczym Tecartus porównano z terapią standardową (ang. *standard of care*, SoC). Schematy leczenia uwzględnione w ramach SoC przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Schematy leczenia w ramach SoC wraz z ich udziałami

Schemat chemioterapii	Średnie udziały
BR	
DHAP	
R-CHOP	
R-CHOP/R-DHAP	
Hyper-CVAD	
R-CVP	
R-CHOP/R-HAD	
COP lub R-COP	
Lenalidomid	
R-LEN	
R-BAC	
FCR	
Bendamustyna	

R - rytuksymab

BR: bendamustyna + rytuksymab

DHAP / R-DHAP: cisplatyna + wysokie dawki cytarabiny + deksametazon (+/- rytuksymab)

R-CHOP: rytuksymab + cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizon

Hyper-CVAD: cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon / metotreksat, cytarabina

R-CVP – rytuksymab + cyklofosfamid + winkrystyna + prednizon

R-HAD: rytuksymab + deksametazon + cytarabina

COP / R-COP: cyklofosfamid + winkrystyna + prednizon (+/- rytuksymab)

R-LEN: rytuksymab + lenalidomid

R-BAC: rytuksymab + bendamustyna + cytarabina

FCR: fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab

Źródło: AE wnioskodawcy rozdział 2.4., str. 18 oraz dokument elektroniczny AE wnioskodawcy.

Perspektywa

Analizy przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego. Wyniki z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów uznano za tożsame.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 50-letni horyzont czasowy (dożywni).

Dyskontowanie

Przyjęta stopa dyskontowa dla kosztów wyniosła 5%, a dla wyników zdrowotnych 3,5%.

Model

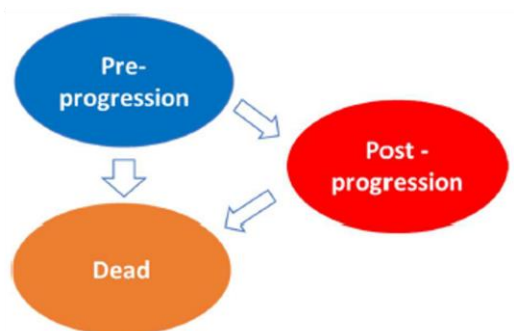
W analizie wykorzystano model czasu podzielonego (ang. *partitioned survival model*, PSM), który dostosowano do warunków polskich. W modelowaniu uwzględniono następujące stany zdrowia:

- brak progresji/ przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression free survival*, PFS),
- progresja choroby (ang. *progressive disease*, PD),
- zgon.

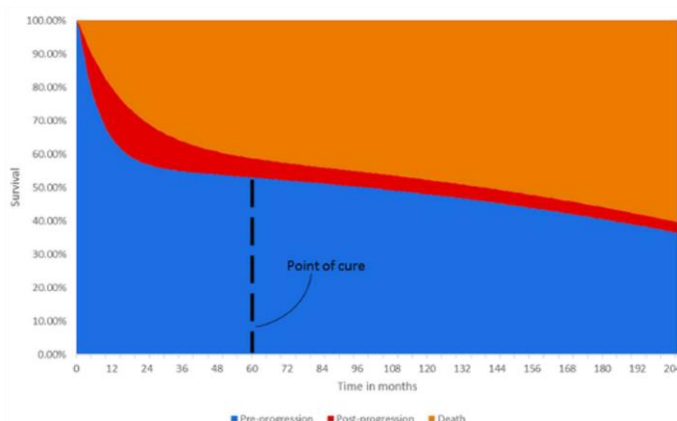
Stanem początkowym jest stan PFS. W kolejnych cyklach pacjenci mogą pozostać w tym stanie lub przejść do stanu progresji lub do stanu zgon (stan pochłaniający). Czas przebywania pacjentów w poszczególnych stanach zdrowia determinują krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji, które modelowane są niezależnie. W modelu uwzględniono możliwość całkowitego wyleczenia pacjenta, który przez długi czas znajduje się w stanie PFS. W wariancie podstawowym analizy nie uwzględniono możliwości wyleczenia pacjenta.

Schemat modelu oraz rozkład pacjentów na stany zdrowia w czasie przedstawiono na rycinie poniżej.

A.



B.



Rysunek 4. (A) Struktura modelu wnioskodawcy (B) Schemat rozkładu pacjentów na stany zdrowia w czasie.

Źródło: AE wnioskodawcy rozdział 2.2., str. 16.

Model ekonomiczny został opracowany w programie MS Excel.

W modelu przyjęto 1-miesięczny cykl oraz uwzględniono korektę połowy cyklu.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Parametry wejściowe do modelu zostały szczegółowo scharakteryzowane w rozdziale 3 analizy ekonomicznej wnioskodawcy. Poniżej zaprezentowano wybrane dane wejściowe do modelu wykorzystane w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości.

Charakterystyka populacji

Charakterystykę populacji pacjentów uwzględnioną w modelu oparto na danych z badania ZUMA-2 dotyczących populacji SAS (ang. *safety analysis set*) obejmującej pacjentów, u których podano lek:

- średni wiek: 63,2 lata,

- odsetek mężczyzn: 84%,
- średnia powierzchnia ciała: 1,98 m²,
- średnia masa ciała: 82,00 kg.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną breksukabtagen autoleucelu w analizowanym wskazaniu określono na podstawie przeprowadzonej analizy klinicznej, która oparta została o wyniki badania ZUMA-2 (badanie jednoramienne II fazy) w zakresie:

- przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression free survival*, PFS),
- przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS),
- jakości życia.

Efektywność SoC określono przy uwzględnieniu dwóch podejść:

- metaanaliza na bazie odnalezionych danych literaturowych,
- analiza danych rzeczywistej praktyki klinicznej SCHOLAR-2.

Modele parametryczne dopasowywano bazując m.in. na współczynnikach zgodności dopasowania. W analizie podstawowej, w obu porównywanych interwencjach, zarówno dla OS jak i PFS, uwzględniono rozkład

W analizie uwzględniono występowanie działań niepożądanych terapii BREX oraz konserwatywnie nie uwzględniono ich dla terapii SoC.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. W ramach analizy podstawowej uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty terapii BREX:
 - koszt produktu leczniczego Tecartus,
 - koszty procedury związanej z podaniem leku, na które składają się:
 - koszt kwalifikacji do programu lekowego,
 - koszt pobrania limfocytów T (leukaferesa),
 - koszt terapii pomostowej,
 - koszt terapii kondycjonującej (chemioterapia limfodeplacyjna),
 - koszt hospitalizacji związanej z podaniem leku oraz wymaganym 10 dniowym monitorowaniem po infuzji,
 - koszt tocilizumabu podawanego w przypadku wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (ang. *cytokine release syndrome*, CRS),
 - koszty monitorowania w programie lekowym,
- koszty w ramieniu komparatora:
 - koszty substancji czynnych w schematach leczenia stosowanych w ramach w SoC,
 - koszty podania leków stosowanych w ramach SoC,
- koszty monitorowania i leczenia stanów zdrowia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty leczenia paliatywnego.

Użyteczności stanów zdrowia

Użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu wnioskodawcy określono na podstawie literatury, analogicznie jak w modelu globalnym (Tabela 19). W analizie uwzględniono również spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych oraz korektę użyteczności o wiek pacjentów. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 3.5 AE wnioskodawcy.

Tabela 19. Wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w analizie podstawowej modelu wnioskodawcy

Stan zdrowia	Użyteczność	Źródło
Brak progresji choroby	0,780	NICE Ibrutynib 2016
Progresja choroby	0,680	NICE Ibrutynib 2016

Źródło: AE wnioskodawcy rozdział 3.5.1., str. 40.

W analizie wrażliwości testowano wartości stanów zdrowia oszacowane na podstawie danych z badania ZUMA-2, przy uwzględnieniu polskich norm użyteczności.

Dyskontowanie

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto roczną stopę dyskontowania kosztów w wysokości 5% oraz stopę dyskontowania efektów zdrowotnych w wysokości 3,5%. W ramach analizy wrażliwości testowano dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Poniżej przedstawiono wyniki analizy podstawowej w dożywotnim horyzoncie czasowym. Zgodnie z informacjami zawartymi w rozdziale 2.5. AE wnioskodawcy, wyniki z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej uznano za tożsame.

Tabela 20. Wyniki analizy kosztów-użyteczności oraz kosztów-efektywności

Parametr	Bez uwzględnienia RSS		Z uwzględnieniem RSS	
	BREX	SoC	BREX	SoC
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Analiza kosztów-użyteczności				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]	665 761			
CUR [zł/QALY]	439 040	31 415		
Analiza kosztów-efektywności				
Efekt [LY]				
Efekt inkrementalny [LY]				
ICER [zł/LY]	468 677			
CER [zł/LY]	318 183	24 042		

Źródło: Opracowanie własne Agencji na podstawie AE wnioskodawcy rozdział 4., str. 74-75 oraz aneks A.1., str. 96-97.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, stosowanie breksukabtagen autoleucelu w miejsce terapii standardowej jest . Oszacowany ICUR dla porównania BREX vs SoC wyniósł ok. 666 tys. PLN/QALY w wariancie bez RSS oraz ok. PLN/QALY w wariancie z RSS. Z kolei oszacowana wartość ICER dla ww. porównania wyniosła ok. 469 tys. PLN/LY w wariancie bez RSS oraz ok. PLN/LY w wariancie uwzględniającym RSS.

Oszacowane wartości ICUR i ICER, w wariancie z RSS, znajdują się progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z brakiem badań RCT dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanymi komparatorami w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

Należy zaznaczyć, że wnioskodawca jako komparator przyjął terapię standardową, w której skład wchodzi 13 schematów leczenia. Nie wykonano analizy progowej zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji, w ramach której wnioskodawca powinien wyłonić technologię opcjonalną o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Wnioskodawca zaznacza, że [REDAKTOWANO] ceny progowe dla produktu leczniczego Tecartus, przy których koszty terapii BREX i SoC byłyby równe.

Z kolei przy wartości ICUR oraz ICER oszacowanych w analizie podstawowej, oszacowane przez wnioskodawcę wartości progowe ceny zbytu netto leku, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość albo dodatkowego roku życia, jest równy wysokości progu¹⁷, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynoszą odpowiednio [REDAKTOWANO] zł oraz [REDAKTOWANO] zł uwzględniając RSS oraz [REDAKTOWANO] zł i [REDAKTOWANO] zł bez RSS. Oszacowane wartości progowe, zarówno w przypadku uwzględnienia, jak i nieuwzględnienia RSS, są [REDAKTOWANO] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Tabela 21. Progowe ceny zbytu netto leku Tecartus

Kategoria	Cena zbytu netto [PLN] z RSS	Cena zbytu netto [PLN] bez RSS
Cena progowa / ICUR	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
Cena progowa / ICER	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
Cena progowa / CUR	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
Cena progowa / CER	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]

Źródło: AE wnioskodawcy rozdział 4.2, str. 76.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przeprowadził probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości, dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

Szczegółowe informacje oraz parametry podlegające przeprowadzonym analizom wrażliwości znajdują się w rozdziałach 2.13., 4.3., 5. oraz w aneksach A.1.2. oraz A.1.3. AE wnioskodawcy.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (ang. *probabilistic sensitivity analysis*, PSA) przypisano parametrom modelu odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje dla zestawów parametrów, każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Wykonywano po 1000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR).

Wyniki względem QALY

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością lub które nie zostały uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości. Zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,

¹⁷ 217 641 PLN/QALY

- horyzontu czasowego analizy,
- efektywności BREX,
- efektywności SoC,
- użyteczności stanów zdrowia,
- udziału terapii stosowanych w ramach SoC,
- kosztu procedur związanych z podaniem BREX,
- perspektywy analizy.

Łącznie przetestowano 19 wariantów analizy. Wyniki przedstawiono zarówno z uwzględnieniem, jak i bez uwzględnienia RSS.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 22. 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	W opisie AE populację określono zgodnie z wnioskiem, w tym z treścią wnioskowanego programu lekowego.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Szczegóły przedstawiono w rozdziale 3.6 AWA.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Przeprowadzono zarówno analizę kosztów-użyteczności (CUA), jak i kosztów-efektywności (CEA).
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	W analizie uznano, że ze względu na znikome współpłacenie pacjentów za leki, wyniki z perspektywy NFZ są tożsame z wynikami z perspektywy łącznej (NFZ + pacjent). W celu wykazania tożsamości wniosków przeprowadzono analizę wrażliwości.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	–
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywności (50-letni). W ramach analizy wrażliwości testowano 18-letni horyzont czasowy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	–
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	–
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	–

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przeprowadził probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości (19 scenariuszy).

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdział 8. AE wnioskodawcy):

- Do oceny opłacalności interwencji zastosowano model globalny dostarczony przez Zamawiającego. Każdy model stanowi uproszczenie rzeczywistości, a jego rzetelność zależy w głównej mierze od danych, na podstawie których został zbudowany. Wszelkie ograniczenia modelu globalnego stanowią jednocześnie ograniczenia niniejszej analizy.
- Modelowanie efektów zdrowotnych przeprowadzono w oparciu o wyniki badania jednoramiennego w ramieniu BREX i badania jednoramiennego lub metaanalizy wyników badań opisujących wyniki dla pacjentów z populacji docelowej stosujących SoC. W szczególności podejście to oznacza przeprowadzenie naiwnego porównania danych (bez dostosowania) oraz niezależnego modelowania efektów w ramieniu interwencji badanej i komparatora. Podstępowanie takie wpływa na niepewność uzyskiwanych wyników.
- Ekstrapolację danych badania ZUMA-2 i SCHOLAR-2 przeprowadzono przy zastosowaniu standardowych modeli parametrycznych. Każda ekstrapolacja danych związana jest z niepewnością.

Komentarz analityków Agencji:

Wszystkie ograniczenia wynikające z analizy klinicznej stanowią także ograniczenia analizy ekonomicznej. Z uwagi na fakt, że analiza ekonomiczna opiera się na danych klinicznych, wszelkie niepewności, ograniczenia metodologiczne lub brak jednoznaczności w wynikach badań klinicznych przekładają się bezpośrednio na ograniczenia w ocenie efektywności kosztowej.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdział 8. AE wnioskodawcy):

- Charakterystykę początkową pacjentów determinującą głównie koszty leków w ramieniu SoC określono w oparciu o dane z badania ZUMA-2. Wartości przyjęte w analizie mogą nie odzwierciedlać charakterystyki polskich pacjentów.
- Użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o dane z analizy ekonomicznej dotyczącej stosowania ibrutynibu u pacjentów z MCL. Pacjenci z populacji docelowej to pacjenci po niepowodzeniu terapii ibrutynibem, stąd uwzględnione użyteczności mogą nie odzwierciedlać wartości analizowanej populacji docelowej.
- Dane kosztowe uwzględnione w obliczeniach określono w oparciu o aktualne taryfikatory NFZ. Zmiany w odpowiednich dokumentach wpłyną na zmiany wyników przeprowadzonych obliczeń.

Komentarz analityków Agencji:

Należy zaznaczyć, że w dokumencie analizy ekonomicznej prawdopodobnie popełniono błąd edytorski związany ze złym przepisaniem z modelu globalnego udziałów kilku schematów terapeutycznych uwzględnionych w ramach SoC.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadził walidację wewnętrzną, konwergencyjną oraz zewnętrzną.

Walidacja wewnętrzna

W ramach walidacji wewnętrznej sprawdzono poprawność zmian dokonanych w celu dostosowania modelu do warunków polskich. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów.

Wnioskodawca deklaruje, że „Wszystkie błędy powstałe podczas dostosowania modelu do warunków polskich oraz wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.” (AE, str. 84).

Walidacja konwergencji

W ramach analizy konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych oraz porównano wyniki modelowania z wynikami uzyskanymi w innych modelach.

Wskazano, że oszacowane w ramach AE wnioskodawcy wartości QALY i LY dla BREX są [REDAKTOWANE]. Z kolei oszacowane QALY i LY dla SoC [REDAKTOWANE] z prezentowanymi w odnalezionych analizach. Jako przyczynę [REDAKTOWANE] wyników dla BREX wskazano wykorzystanie danych klinicznych dla BREX z 60 miesięcznego okresu obserwacji, zaznaczając, że w odnalezionych analizach dane z tak długiego okresu obserwacji nie były dostępne.

Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca w ramach walidacji zewnętrznej porównuje wyniki uzyskane w analizach z wynikami badań RWD odnalezionymi w ramach AKL. W większości porównywanych punktów czasowych, zarówno w zakresie przeżycia całkowitego, jak i przeżycia wolnego od progresji, [REDAKTOWANE]

Przedstawiono także podsumowanie wyników opublikowanego przez Agencję raportu z oceny efektywności oraz jakości leczenia technologią lekową o wysokim poziomie innowacyjności – Tecartus w analizowanym wskazaniu. Zaznaczono, że charakterystyka pacjentów w badaniu ZUMA-2 jest zbliżona do charakterystyki pacjentów, którzy zostali zakwalifikowani do leczenia BREX w programie lekowym. Wskazano m.in., że szacowane prawdopodobieństwo przeżycia metodą Kaplana-Meiera wśród pacjentów włączonych do programu lekowego w 12 miesiącu wynosi 69%. Z kolei estymowane w modelu ekonomicznym roczne przeżycie [REDAKTOWANE]. Zwrócono także uwagę na ograniczenia analizy wskazane przez Analityków Agencji związane z ciągłą kwalifikacją oraz krótkim czasem obserwacji pacjentów w programie lekowym.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

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

5.4. Komentarz Agencji

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy została przeprowadzona w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA) oraz analizy kosztów-efektywności (CEA).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie breksukabtagen autoleucelu w miejsce terapii standardowej jest [REDAKTOWANE]. Oszacowany ICUR dla porównania BREX vs SoC wyniósł ok. 666 tys. PLN/QALY w wariancie bez RSS oraz ok. [REDAKTOWANE] PLN/QALY w wariancie z RSS. Z kolei oszacowana wartość ICER dla ww. porównania wyniosła ok. 469 tys. PLN/LY w wariancie bez RSS oraz ok. [REDAKTOWANE] PLN/LY w wariancie uwzględniającym RSS. Oszacowane wartości ICUR i ICER, w wariancie z RSS, znajdują się [REDAKTOWANE] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

[REDAKTOWANE] Należy jednak zaznaczyć, że w związku z brakiem badań RCT dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanymi komparatorami w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**. Wnioskodawca jako komparator przyjął terapię standardową, w której skład wchodzi 13 schematów leczenia. Nie wykonano analizy progowej zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji, w ramach której wnioskodawca powinien wyłonić technologię opcjonalną o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Wnioskodawca zaznacza, że [REDAKTOWANE] ceny progowe dla produktu leczniczego Tecartus, przy których koszty terapii BREX i SoC byłyby równe.

W przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizie wrażliwości wykazano, że scenariuszami mającymi największy wpływ na końcowe wyniki są [REDAKTOWANE]

Głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej wnioskodawcy jest modelowanie efektów zdrowotnych w oparciu o wyniki badań jednoramiennych lub metaanalizy na bazie odnalezionych danych literaturowych. Zastosowanie pośrednich porównań oraz metaanalizy zwiększa poziom niepewności i wpływa na interpretację wyników analizy.

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

Cel analizy

Celem analizy było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o przedłużeniu finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Tecartus (breksukabtagen autoleucel) stosowanego w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka (MCL) u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (iBTK).

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym (począwszy od 1 października 2025 roku).

Populacja

Populację docelową stanowili dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy otrzymali uprzednio co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona.

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący zakłada brak przedłużenia decyzji o refundacji produktu leczniczego Tecartus w populacji docelowej.

Scenariusz nowy zakłada przedłużenie finansowania produktu leczniczego Tecartus w ramach programu lekowego B.12.FM. Lek będzie dostępny w ramach istniejącej grupy limitowej 1226.2 – breksukabtagen autoleucel.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową w analizie stanowią pacjenci z MCL, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym iBTK. Aktualnie jedynym refundowanym w MCL lekiem z grupy iBTK jest ibrutynib.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych statystycznych NFZ dotyczących liczby pacjentów leczonych ibrutynibem w programie lekowym B.12 oraz przy uwzględnieniu danych z publikacji *Dreyling 2016*, w zakresie liczby pacjentów, którzy rozpoczynają leczenie kolejnej linii po terapii ibrutynibem.

Tabela 23. Oszacowanie liczebności populacji docelowej - podsumowanie

Parametr	Odsetek	I rok	II rok
Liczba pacjentów przerywających leczenie IBR w PL B.12	-	238	241
Liczba pacjentów rozpoczynających kolejną linię po IBR	59%	141	143

Źródło: BIA wnioskodawcy, s. 26.

Dawkowanie

Dawkowanie leków przyjęto analogicznie jak w przeprowadzonej analizie ekonomicznej.

Udziały w rynku

Liczbę chorych z populacji docelowej, którzy otrzymają lek Tecartus określono przy uwzględnieniu: opinii ekspertów klinicznych [REDACTED], danych o aktualnej liczbie pacjentów stosujących produkt w analizowanym wskazaniu oraz na podstawie prognoz Producenta. Udziały schematów leczenia, stosowanych w ramach leczenia standardowego, określono w oparciu o dane z badania [REDACTED] oraz opinii ekspertów [REDACTED].

Tabela 24. Populacja docelowa - udziały w rynku

	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Tecartus	0	0	[REDACTED]	[REDACTED]
SoC	141	143	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: plik obliczeniowy BIA wnioskodawcy.

Koszty

Kategorie kosztowe analizy wpływu na budżet przyjęto analogicznie jak w przeprowadzonej analizie ekonomicznej.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono liczebność populacji uwzględnioną w BIA wnioskodawcy.

Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	141	143
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana*	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[REDACTED]	[REDACTED]

*W analizie wnioskodawca podaje dane z różnych źródeł, w tym m.in. dane z realizacji programów lekowych, dane sprzedażowe NFZ oraz dane producenta. Dane obejmują różne okresy. W tabeli przedstawiono dane producenta, [REDACTED]

Źródło: BIA wnioskodawcy, s. 26 oraz 31-32.

Aktualnie BREX jest finansowany w ramach programu lekowego B.12.FM. Tabela poniżej przedstawia wyniki analizy wpływu na budżet przeprowadzonej przez wnioskodawcę.

Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszt leków, w tym:	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt wnioskowanego leku	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leków SoC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty pozostałe	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty sumaryczne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz nowy				
Koszt leków, w tym: Koszt wnioskowanego leku Koszt leków SoC [redacted]	[redacted] [redacted] [redacted] I	[redacted] [redacted] [redacted] I	[redacted] [redacted] [redacted] I	[redacted] [redacted] [redacted] I
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty inkrementalne				
Koszt leków, w tym: Koszt wnioskowanego leku Koszt leków SoC [redacted]	[redacted] [redacted] [redacted] I	[redacted] [redacted] [redacted] I	[redacted] [redacted] [redacted] I	[redacted] [redacted] [redacted] I
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	96,38 mln zł	96,35 mln zł	[redacted]	[redacted]

Źródło: BIA wnioskodawcy, s. 42-44 oraz 59-60.

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o kontynuacji finansowania BREX ze środków publicznych nastąpi [redacted] wydatków płatnika publicznego.

Prognozowany [redacted] wydatków całkowitych, w przypadku uwzględnienia RSS, wyniesie około [redacted] zł w 1. roku oraz około [redacted] zł w 2. roku.

[redacted]
[redacted]
[redacted]
Z kolei w przypadku braku uwzględnienia zasad umowy podziału ryzyka, prognozowany wzrost wydatków całkowitych wyniesie około 96,38 mln zł w 1. roku oraz około 96,35 mln zł w 2. roku.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 27. 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?	?	Prognozy Zamawiającego, na których oparto szacowania liczby pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym, nie są przedstawione w sposób jasny i możliwy do weryfikacji. Należy zaznaczyć, że szacunki wnioskodawcy są znacząco [redacted] aniżeli dane pozyskane z bazy SMPT oraz systemu sprawozdawczo-rozliczeniowego NFZ.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wykonano analizę w horyzoncie 2-letnim. [redacted]
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	Zmiany dotyczące limitów finansowania wprowadzone w aktualnym Obwieszczeniu MZ z dnia 1 kwietnia 2025 r. nie wpływają na wnioski z analizy.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	nd	–
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	–
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.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Lek wydawany bezpłatnie w ramach programu lekowego, zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji. Patrz rozdz. 3.1.2. niniejszej AWA.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości (15 scenariuszy).

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia analizy wpływu na budżet według wnioskodawcy (rozdział 7, BIA wnioskodawcy):

- Oszacowanie prognozowanej liczby pacjentów, którzy będą stosować BREX w przypadku jego dalszej refundacji ze środków publicznych przeprowadzono przy uwzględnieniu opinii ekspertów oraz prognoz Zamawiającego w tym zakresie.
- Udziały leków wchodzących w skład terapii standardowej określono w oparciu o opinie ekspertów przedstawione w ramach spotkania doradczego [REDAKTOWANO] oraz wyniki badania ankietowego [REDAKTOWANO]
- Dane dotyczące efektywności porównywanych interwencji przyjęto na podstawie analizy ekonomicznej. Wszystkie ograniczenia analizy ekonomicznej w tym zakresie przekładają się na ograniczenia analizy wpływu na budżet.
- Koszty uwzględnione w niniejszej analizie przyjęto na podstawie analizy ekonomicznej. W związku z tym ograniczenia analizy ekonomicznej dotyczące kosztów są również ograniczeniami niniejszej analizy.

Komentarz analityków Agencji:

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. Sprawdzono 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.

Należy zaznaczyć, że według Analityków Agencji opis metodyki i korekty zmian danych z badania [REDAKTOWANO] oraz opinii ekspertów [REDAKTOWANO] powinien zostać przedstawiony w sposób bardziej szczegółowy.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, których nie udało się oszacować z wystarczającą precyzją lub pewnością.

Najbardziej znaczącą różnicę w stosunku do wariantu podstawowego analizy uzyskano w scenariuszach uwzględniających [REDAKTOWANO]

Zestawienie wszystkich parametrów podlegających zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, wraz z zakresem zmian, znajduje się w Aneksie A.2. BIA wnioskodawcy.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

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

Wykorzystując model dostarczony przez wnioskodawcę przeprowadzono także obliczenia własne, uwzględniające stosowanie u wszystkich pacjentów najtańszego (DHAP) lub najdroższego (Hyper-CVAD) spośród schematów SoC (analogicznie do scenariuszy dodanych w ramach uzupełnienia do AE wnioskodawcy). Uzyskane wyniki nie wpływają znacząco na wnioskowanie – powodują spadek lub wzrost prognozowanych wydatków inkrementalnych w horyzoncie analizy (zarówno z uwzględnieniem RSS, jak i bez uwzględnienia RSS) o odpowiednio: ok. 2% i mniej niż 1%.

6.4. Komentarz Agencji

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w horyzoncie dwuletnim. Wyniki analizy wskazują, że przy założeniu zastosowania instrumentu dzielenia ryzyka, podjęcie pozytywnej decyzji o kontynuacji finansowania BREX ze środków publicznych spowoduje [redacted] wydatków płatnika publicznego o ok. [redacted] zł w pierwszym roku oraz ok. [redacted] zł w drugim roku.

Z kolei w przypadku braku uwzględnienia zasad umowy podziału ryzyka, prognozowany wzrost wydatków całkowitych wyniesie około 96,38 mln zł w 1. roku oraz około 96,35 mln zł w 2. roku.

W przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizie wrażliwości największą różnicę w stosunku do wariantu podstawowego analizy wpływu na budżet płatnika uzyskano przy zastosowaniu scenariuszy uwzględniających [redacted]

Podsumowując, głównym ograniczeniem analizy wpływu na budżet jest niepewność związana z oszacowaną w ramach analizy prognozowaną liczbą pacjentów, którzy będą stosować BREX w przypadku jego dalszej refundacji ze środków publicznych. Dane z bazy SMPT oraz systemu sprawozdawczo-rozliczeniowego NFZ wskazują na [redacted] liczbę pacjentów zakwalifikowanych do programu lekowego, którym podano lek niż populacja pacjentów stosująca wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym oszacowana w analizie przedłożonej przez wnioskodawcę (32 pacjentów włączonych do programu lekowego w okresie od 01.09.2023 r. do 27.03.2025 r., którym podano BREX¹⁸ vs. [redacted]), co może świadczyć o przeszacowaniu prognozowanego rozpowszechnienia terapii oraz związanych z tym kosztów.

¹⁸ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Tecartus (breksukabtagen autoleucel) we wskazaniu: zgodnym z zapisami programu lekowego B.12.FM Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85), Raport z oceny efektywności oraz jakości leczenia technologią lekową o wysokim poziomie innowacyjności, objętej refundacją w ramach Funduszu Medycznego Nr: OT.425.2.2025. <https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/Raportzocenyefektywno%C5%9BciTLI/2025%2005%2030%20OT%20425%202%202025%20Tecartus%20raport%20oceny%20efektywno%C5%9Bci%20TLI.pdf> [dostęp: 23.06.2025].

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag do zapisów programu lekowego.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Tecartus (breksukabtagen autoleucel) we wskazaniu chłoniak z komórek płaszczka, 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 – <https://www.cda-amc.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.govt.nz>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 29.05.2025 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *Tecartus*, *brexucabtagene autoleucel*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji pozytywnych warunkowych oraz 1 pozytywną w sprawie przedłużenia refundacji. Dodatkowo, AWTTTC wykluczyło analizowaną technologię z oceny ze względu na trwającą ocenę NICE. Z kolei NCPE zaleciło przeprowadzenie pełnej oceny HTA, natomiast przedsiębiorstwo nie przedłożyło niezbędnej dokumentacji.

Wskazane w dokumentach warunki objęcia technologii Tecartus refundacją obejmowały głównie przedłożenie i gromadzenie dodatkowych danych dotyczących skuteczności ocenianej technologii oraz obniżenie ceny leku.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 28. Rekomendacje refundacyjne dla leku Tecartus (breksukabtagen autoleucel) w leczeniu MCL

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2021 Link [dostęp: 29.05.2025]	Leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem, którzy byli wcześniej leczeni inhibitorem BTK.	Rekomendacja pozytywna warunkowa. • Leczenie breksukabtagenem autoleucel jest zalecane w ramach <i>Cancer Drug Fund</i> (...) wyłącznie pod warunkiem przestrzegania wymogów <i>Managed Access Agreement</i>. Celem umowy jest opisanie ustaleń i odpowiedzialności za dalsze gromadzenie danych dotyczących BREX w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie MCL. <u>Uzasadnienie:</u> Nie ma standardowego leczenia nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka po zastosowaniu inhibitora BTK. Najczęściej stosowaną opcją terapeutyczną jest schemat R-BAC (rytuksymab, bendamustyna, cytarabina). Dowody pochodzące z badania klinicznego BREX, nie są pewne ze względu na krótki okres obserwacji, małą liczbę pacjentów, niepewność co do rzeczywistej długości życia pacjentów oraz brak dowodów porównujących breksukabtagen autoleucel bezpośrednio z najczęściej stosowanym alternatywnym leczeniem. Nie ma również wystarczających dowodów, aby stwierdzić, czy osoby poddane leczeniu BREX mogą zostać wyleczone. (...) Najbardziej prawdopodobne szacunki efektywności kosztowej dla BREX w porównaniu z najpowszechniejszym leczeniem alternatywnym nie są znane ze względu na brak dostępności ostatecznych danych dotyczących przeżycia dla BREX. Wstępne szacunki sugerują, że terapia BREX może być efektywna kosztowo (...).

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HIS 2021 Link [dostęp: 29.05.2025]	Leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem (MCL) po dwóch lub więcej liniach leczenia ogólnoustrojowego, w tym inhibitora kinazy tyrozynowej Brutona (BTK).	Rekomendacja pozytywna warunkowa. Tecartus został zaakceptowany do stosowania przez NHSScotland na zasadzie tymczasowej, z zastrzeżeniem bieżącej oceny i przyszłej ponownej oceny. W jednoramiennym, otwartym badaniu fazy II u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie MCL, autologiczne komórki CD3+ transdukowane anty-CD19 poprawiły ogólny wskaźnik odpowiedzi w porównaniu z historycznymi badaniami kontrolnymi. Niniejsza porada ma zastosowanie wyłącznie w kontekście zatwierdzonego porozumienia <i>NHSScotland Patient Access Scheme</i> (PAS) zapewniającego wyniki efektywności kosztowej, na których oparto decyzję, lub PAS / cena katalogowa, która jest równoważna lub niższa.
AWTTC 2021 Link [dostęp: 29.05.2025]	Leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem (MCL) po dwóch lub więcej liniach leczenia systemowego, w tym inhibitora kinazy tyrozynowej Brutona (BTK).	Wykluczony z oceny ze względu na ocenę NICE.
NCPE 2021 Link [dostęp: 29.05.2025]	Leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem (MCL) po dwóch lub więcej liniach leczenia systemowego, w tym inhibitora kinazy tyrozynowej Brutona (BTK).	Zaleca się przeprowadzenie pełnej oceny HTA w celu oceny efektywności klinicznej i kosztowej autologicznych komórek CD3+ transdukowanych anty-CD19 w porównaniu z aktualnym standardem leczenia. Przedsiębiorstwo nie przedłożyło NCPE niezbędnej dokumentacji, w związku z czym nie można było udowodnić efektywności kosztowej technologii.
CADTH 2021 Link [dostęp: 29.05.2025]	Leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem (MCL) po dwóch lub więcej liniach leczenia systemowego, w tym inhibitora kinazy tyrozynowej Brutona (BTK).	Rekomendacja pozytywna warunkowa. CADTH zaleca, aby lek Tecartus był refundowany z publicznych planów lekowych w leczeniu dorosłych pacjentów z R/R MCL po 2 lub więcej liniach leczenia systemowego, w tym inhibitora BTK, tylko wtedy, gdy jest przepisywany jako jednorazowa terapia przez doświadczonych specjalistów w ośrodkach prowadzących terapię komórkową oraz gdy jego cena zostanie obniżona. <u>Uzasadnienie:</u> - Dowody z 1 badania klinicznego wykazały, że terapia lekiem Tecartus związana była z klinicznie znaczącymi i trwałymi wskaźnikami odpowiedzi, wydłużeniem przeżycia oraz skutkami ubocznymi zgodnymi z innymi terapiami CAR-T, zaspokajając tym samym potrzeby pacjentów z R/R MCL. - W oparciu o publiczne ceny katalogowe, Tecartus nie jest uważany za efektywny kosztowo przy progu WTP (ang. <i>willingness-to-pay</i>) wynoszącym 50 tys. USD za QALY dla wskazanej populacji, w porównaniu z obecnie refundowanymi terapiami alternatywnymi. Dowody ekonomiczne sugerują, że aby lek Tecartus został uznany za efektywny kosztowo przy aktualnym progu WTP, konieczna jest obniżka ceny o 99%. Oszacowania efektywności kosztowej obciążone są dużą niepewnością ze względu na brak solidnych danych porównawczych lub długoterminowych. - Wpływ na budżet systemu opieki zdrowotnej w horyzoncie 3-letnim oszacowano na 46 mln USD, choć stwierdzono dużą niepewność co do tych szacunków.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2021 HAS 2024 Link Link [dostęp: 29.05.2025]	Leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem (MCL) po dwóch lub więcej liniach leczenia systemowego, w tym inhibitora kinazy tyrozynowej Brutona (BTK).	Rekomendacja pozytywna warunkowa. Komisja, biorąc pod uwagę: - istotne krótkoterminowe dane dotyczące skuteczności z jednoramiennego badania fazy II (ZUMA-2) pod względem odpowiedzi całkowitej (ok. 60% populacji ITT) i przeżycia całkowitego (69% żywych pacjentów przy medianie obserwacji wynoszącej 16,8 miesiąca), - ograniczone możliwości leczenia, bez perspektyw na długotrwałą remisję, i pomimo: - wątpliwego znaczenia klinicznego pierwszorzędnego punktu końcowego i niedojrzałości danych, - niepewności co do wielkości efektu ze względu na brak bezpośredniego porównania z SoC i ograniczeń dokonanych porównań pośrednich, - niepewności dotyczącej utrzymania skuteczności klinicznej w dłuższej perspektywie oraz wyleczenia pacjentów w długotrwałej remisji, - znaczej toksyczności krótkoterminowej i brak danych długoterminowych dotyczących tolerancji, uważa, że Tecartus zapewnia umiarkowaną poprawę świadczonych usług medycznych w ocenianym wskazaniu, w porównaniu z obecnym leczeniem. Biorąc pod uwagę niepewność co do skuteczności i bezpieczeństwa oraz złożoność procesu leczenia, Komisja zwraca się z prośbą o m.in.: przekazanie danych z monitorowania badania ZUMA-2, prospektywnego badania z rejestru EBMT, o które zwróciła się EMA w ramach warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oraz utworzenie rejestru wszystkich pacjentów kwalifikujących się do leczenia technologią Tecartus. Komisja dokona ponownej oceny produktu leczniczego Tecartus na podstawie wymaganych danych w ciągu 2 lat od daty wydania niniejszej opinii.
		Pozytywna opinia w sprawie przedłużenia refundacji. Postęp terapeutyczny w leczeniu. Biorąc pod uwagę: - zaktualizowane dane z badania ZUMA-2, po medianie obserwacji wynoszącej 46,4 miesiąca, wykazujące medianę całkowitego przeżycia wynoszącą 46,5 miesiąca w populacji mITT i 43,9 miesiąca w populacji ITT, w zagrażającej życiu sytuacji klinicznej, - rzeczywiste dane z terapii produktem leczniczym Tecartus z francuskiego rejestru DESCAR-T, pomimo: - zaktualizowanych danych z badania ZUMA-2 ukazujących różnice w rzeczywistych danych dotyczących użytkowania, - mediany OS wynoszącej 43,9 miesiąca w badaniu ZUMA-2 (mediana obserwacji: 46,4 miesiąca) w porównaniu z 19,8 miesiąca w rejestrze DESCAR-T (mediana obserwacji: 14,2 miesiąca). - mediany czasu trwania odpowiedzi wynoszącej 28,2 miesiąca w porównaniu z 12 miesiącami w rejestrze DESCAR-T, - niepewności co do możliwości transpozycji wyników, - niepewności co do długoterminowej skuteczności produktu, - profilu bezpieczeństwa charakteryzującego się znaczną toksycznością długoterminową, Komisja uważa, że Tecartus zapewnia niewielką poprawę świadczonych usług medycznych pod względem skuteczności w porównaniu z obecnym postępowaniem w ocenianym wskazaniu. Komisja dokona ponownej oceny produktu leczniczego Tecartus na podstawie wymaganych danych (zaktualizowane wyniki prospektywnego badania z rejestru EBMT, wymagane przez EMA w ramach warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oraz zaktualizowane dane z rejestru DESCAR-T) w ciągu 3 lat od daty niniejszego zawiadomienia.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
Zorginstituut Nederland Link Link [dostęp: 29.05.2025]	Leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (R/R MCL), po dwóch lub więcej liniach leczenia systemowego, w tym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona.	Rekomendacja pozytywna warunkowa. <u>Stanowisko z 2022 r.:</u> Holenderski Instytut Opieki Zdrowotnej (Zorginstituut Nederland) ocenił, czy lek breksukabtagen autoleucel (Tecartus) może być refundowany w ramach podstawowego pakietu ubezpieczenia zdrowotnego. Breksukabtagen autoleucel może być stosowany w leczeniu niektórych pacjentów z nawracającym lub opornym chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL). Ze względu na spodziewane wysokie koszty Minister Zdrowia, Opieki Społecznej i Sportu umieścił ten lek w „systemie kontroli drogich leków”. Instytut Opieki Zdrowotnej zaleca ministrowi, aby nie włączał breksukabtagen autoleucel do podstawowego pakietu ubezpieczenia zdrowotnego. (...) Instytut Opieki Zdrowotnej zachęca producenta do dostosowania analizy farmakoekonomicznej i lepszego uzasadnienia efektywności kosztowej leku. Producent przedłożył skorygowaną analizę efektywności kosztowej. Na tej podstawie Instytut Opieki Zdrowotnej ponownie wydał opinię w kwietniu 2023 r. <u>Stanowisko zaktualizowane (2023 r.):</u> (...) Instytut Opieki Zdrowotnej zaleca ministrowi włączenie breksukabtagen autoleucel do podstawowego pakietu ubezpieczenia zdrowotnego, ale uważa, że cena powinna zostać obniżona o co najmniej 80%. <u>Aktualizacja: Tecartus na razie nie zostanie włączony do podstawowego pakietu ubezpieczeń zdrowotnych.</u> W marcu 2024 r. Minister poinformował Izbę Reprezentantów, że breksukabtagen autoleucel (Tecartus) na razie pozostanie w procedurze zatwierdzania i nie zostanie włączony do podstawowego pakietu ubezpieczenia zdrowotnego. Minister wskazuje, że dostawca nie jest obecnie skłonny do negocjacji w sprawie akceptowalnej ceny leku Tecartus. Dostawca oświadczył, że nie zgadza się z opinią Instytutu Opieki Zdrowotnej i zamierza ponownie złożyć wniosek o refundację wraz z nowymi danymi naukowymi.
IQWiG/G-BA 2021 Link Link [dostęp: 29.05.2025]	Leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL), po dwóch lub więcej liniach leczenia systemowego, w tym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona.	Rekomendacja pozytywna warunkowa. Tecartus został zatwierdzony jako lek sierocy i na specjalnych warunkach. W ogólnej ocenie stwierdzono, że Tecartus ma niekwantyfikowalną dodatkową korzyść, ponieważ dane naukowe nie pozwalają na jej kwantyfikację. <u>Uzasadnienie:</u> W celu oceny korzyści przedstawiono wyniki trwającego, jednoramiennego badania ZUMA-2 dotyczącego śmiertelności, zachorowalności i działań niepożądanych. W odniesieniu do pośredniego porównania opartego na metaanalizie brakuje istotnych danych, które pozwoliłyby stwierdzić porównywalność z badaniem ZUMA-2. Pośrednie porównanie między badaniami ZUMA-2 i SCHOLAR-2 opiera się na znacznych niepewnościach, wynikających w szczególności z kwestii porównywalności populacji badanych oraz wielkości próby w badaniu SCHOLAR-2. Biorąc pod uwagę te niepewności, szacunkowa wartość efektu porównawczego nie jest na tyle duża, aby można było z wystarczającą pewnością wywnioskować efekt. Porównanie pośrednie nie jest zatem odpowiednie do sformułowania wniosków dotyczących zakresu dodatkowej korzyści. Określono, że liczebność populacji docelowej może wynieść od ok. 105 do 150 pacjentów.

AWTTC – All Wales Therapeutics and Toxicology Centre, BREX – breksukabtagen autoleucel, CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, EBMT – European Group for Blood and Marrow Transplantation, EMA – Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency), G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss, HAS – Haute Autorité de Santé, HIS – Healthcare Improvement Scotland, IQWiG – Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, MCL – chłoniak z komórek płaszczka (ang. mantle cell lymphoma), NCPE – National Centre for Pharmacoeconomics, NICE – National Institute for Health and Care Excellence

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 29. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

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

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Tecartus jest finansowany w 13 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Szczegółowe warunki refundacji oraz przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 6 maja 2025 r., znak PLR.4500.756.2025.3.PRU (data wpływu do AOTMiT 06.05.2025 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Tecartus (brexucabtagene autoleucel), dyspersja do infuzji, $0,4 \times 10^8 - 2 \times 10^8$ komórek, 1 worek po 68 ml, kod GTIN: 05909991460662

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

Problem zdrowotny

Chłoniak z komórek płaszczka (ang. *mantle cell lymphoma*, MCL) to rzadki, agresywny nowotwór złośliwy wywodzący się z limfocytów B, stanowiący ok. 5–7% wszystkich chłoniaków nieziarniczych. Choroba najczęściej dotyczy mężczyzn po 60. roku życia i w większości przypadków diagnozowana jest w zaawansowanym stadium. Większość pacjentów doświadcza nawrotu choroby, a odpowiedzi na kolejne linie leczenia są zwykle krótsze i mniej trwałe. Mediana przeżycia całkowitego wynosi około 5–6 lat (w poprzedniej dekadzie było to ok. 3 lata). Rokowanie zależy przede wszystkim od stanu sprawności pacjenta (np. wg skali WHO/ECOG), a w mniejszym stopniu od stopnia zaawansowania choroby w klasyfikacji Ann Arbor, gdyż większość przypadków rozpoznawana jest w stadium III lub IV. Jak wykazano w badaniu Wang i wsp. (2020), rokowanie w nawrotowym/opornym MCL po leczeniu inhibitorem BTK jest wyjątkowo niekorzystne – odsetek odpowiedzi mieści się w zakresie 25–42%, a mediana przeżycia całkowitego w przypadku terapii ratunkowych wynosi zaledwie 6–10 miesięcy.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla breksukabtagenu autoleucel (BREX) wskazał koszyk terapii składający się z 13 schematów terapeutycznych. Wyboru dokonano na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych oraz biorąc pod uwagę informacje dotyczące refundacji poszczególnych opcji terapeutycznych w analizowanym wskazaniu.

Biorąc pod uwagę mnogość dostępnych terapii oraz brak jednoznacznych preferencji wobec któregośkolwiek z nich, wybór standardu opieki (SoC) należy uznać za zasadny.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Dla interwencji do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- 1 nierandomizowane badanie II fazy oraz
- 4 badania obserwacyjne dotyczące efektywności rzeczywistej Tecartusa.

Dodatkowo włączono 6 publikacji, które przedstawiały porównanie pośrednie wyników dla BREX z badania ZUMA 2 z wynikami dla terapii standardowej uzyskanymi z badania obserwacyjnego SCHOLAR 2 oraz

Zidentyfikowano również jeden przegląd systematyczny (jedna publikacja), w którym porównano wyniki leczenia Tecartusem z leczeniem standardowym (SoC).

Nie odnaleziono żadnego randomizowanego badania klinicznego umożliwiającego bezpośrednie porównanie wnioskowanej interwencji z technologią alternatywną. Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa breksukabtagenu autoleucelu zostało oparte na do Wnioskodawcy.

Dla komparatora kryteria włączenia spełniło 9 badań, które zostały opisane w 11 publikacjach i które zakwalifikowano w charakterze uzupełniającym.

W badaniu rejestracyjnym ZUMA-2 dla ocenianej technologii i czasu obserwacji 67,8 miesiąca odnotowano następujące wyniki w populacji mITT:

- mediana OS: 46,5 (95% CI: 24,9; 60,2) msca,
- mediana PFS: 25,3 (95% CI: 12,7; 46,6) msca,
- odsetek ogólnej odpowiedzi ORR: 91%,

- odsetek całkowitych odpowiedzi CR: 68%,
- czas trwania odpowiedzi DOR: 28,2 (95% CI: 13,5; 47,1) msca.

Ze względu na brak badań z randomizacją bezpośrednio porównujących ocenianą technologię z opcją alternatywną, analizę efektywności klinicznej przedstawiono na podstawie

W zakresie bezpieczeństwa po leczeniu ocenianą technologią odnotowano zdecydowanie więcej zdarzeń niepożądanych aniżeli po terapię SoC.

Niemniej trzeba mieć na uwadze, że tego rodzaju porównania zawsze wiążą się niższą wiarygodnością uzyskanych wyników. Wynika to m.in. z samej metodyki oraz heterogeniczności uwzględnionych prób klinicznych. Wyniki obserwowane w rzeczywistej praktyce klinicznej (publikacje zagraniczne) są zbliżone do tych uzyskanych w badaniu ZUMA-2. Z kolei wśród pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.12.FM odsetek obiektywnych odpowiedzi oraz mediana DOR były niższe niż w przypadku pacjentów uczestniczących w badaniu klinicznym.

Francuska agencja HAS wskazała, że rola Tecartus w leczeniu opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka pozostaje niejednoznaczna. Choć zaktualizowane dane kliniczne potwierdzają szybką odpowiedź u pacjentów w ciężkim stanie, brakuje dowodów na trwałą remisję lub wyleczenie. Wysoka toksyczność terapii, w tym częste zdarzenia niepożądane ≥ 3 . stopnia, budzi istotne obawy. Mediana OS wyniosła 43,9 miesiąca w badaniu ZUMA-2 i 19,8 miesiąca w rejestrze DESCAR-T, natomiast mediana DOR odpowiednio 28,2 i 12 miesięcy. W związku z tym Komitet uznał, że na podstawie obecnie dostępnych danych, lek Tecartus (breksukabtagen autoleucel) zapewnia niewielką dodatkową wartość kliniczną w zakresie skuteczności w porównaniu z aktualnie stosowanym leczeniem.

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu ZUMA-2 u wszystkich pacjentów leczonych BREX odnotowano co najmniej jedno zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*, AE). Zdarzenia AE ≥ 3 . stopnia wystąpiły u 99% pacjentów, a 97% doświadczyło zdarzeń uznanych za związane z leczeniem (ang. *treatment related adverse event*, TRAE). Najczęściej zgłaszane AE obejmowały gorączkę (94%) i niedociśnienie (51%), i pokrywały się one z najczęstszymi TRAE (gorączka – 93% i niedociśnienie – 56%).

Najczęstszymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi (ang. *serious adverse event*, SAE) związanymi z leczeniem były gorączka (17%), encefalopatia (16%) i niedotlenienie (12%).

Zespół uwalniania cytokin (CRS), typowy dla terapii CAR-T, wystąpił u 91% pacjentów, głównie w postaci łagodnej (stopień ≤ 2), z gorączką jako najczęstszym objawem (91%). Najczęstszym ciężkim objawem CRS (≥ 3 . stopnia) była hipoksemia (22%).

Dodatkowo należy pamiętać o ryzyku wystąpienia wtórnych nowotworów po terapii z zastosowaniem preparatów CAR-T. Ryzyko to powinno być uwzględnione w procesie podejmowania decyzji terapeutycznej.

Terapia z zastosowaniem ocenianej technologii wiąże się z istotnie wyższą częstością występowania poważnych zdarzeń niepożądanych (SAE) w porównaniu do standardowych schematów leczenia chłoniaka z komórek płaszczka. W badaniu ZUMA-2 u 68% pacjentów odnotowano SAE w porównaniu do 34% dla komparatora.

Profil bezpieczeństwa odnotowany w badaniu klinicznym ZUMA-2 jest spójny z profilem obserwowanym w rzeczywistej praktyce klinicznej (publikacje zagraniczne). W badaniach RWE dla ocenianej technologii zespół uwalniania cytokin zareportowano u 77-90% pacjentów, z czego większość miała łagodny charakter.

Z uwagi na liczne ograniczenia związane z jakością i kompletnością danych pochodzących z bazy SMPT, nie było możliwe przeprowadzenie wiarygodnego porównania wyników bezpieczeństwa ocenianej technologii stosowanej w ramach programu lekowego B.12.FM z wynikami uzyskanymi w badaniu rejestracyjnym.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy została przeprowadzona w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA) oraz analizy kosztów-efektywności (CEA).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie breksukabtagen autoleucelu w miejsce terapii standardowej jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania BREX vs SoC wyniósł ok. 666 tys. PLN/QALY w wariancie bez RSS oraz ok. [redacted] PLN/QALY w wariancie z RSS. Z kolei oszacowana wartość ICER dla ww. porównania wyniosła ok. 469 tys. PLN/LY w wariancie bez RSS oraz ok. [redacted] PLN/LY w wariancie

uwzględniającym RSS. Oszacowane wartości ICUR i ICER, w wariancie z RSS, znajdują się [REDAKTOWANO] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

[REDAKTOWANO] Należy jednak zaznaczyć, że w związku z brakiem badań RCT dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanymi komparatorami w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**. Wnioskodawca jako komparator przyjął terapię standardową, w której skład wchodzi 13 schematów leczenia. Nie wykonano analizy progowej zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji, w ramach której wnioskodawca powinien wyłonić technologię opcjonalną o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Wnioskodawca zaznacza, że [REDAKTOWANO] ceny progowe dla produktu leczniczego Tecartus, przy których koszty terapii BREX i SoC byłyby równe.

W przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizie wrażliwości wykazano, że scenariuszami mającymi największy wpływ na końcowe wyniki są [REDAKTOWANO]

Głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej wnioskodawcy jest modelowanie efektów zdrowotnych w oparciu o wyniki badań jednoramiennych lub metaanalizy na bazie odnalezionych danych literaturowych. Zastosowanie pośrednich porównań oraz metaanalizy zwiększa poziom niepewności i wpływa na interpretację wyników analizy.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w horyzoncie dwuletnim. Wyniki analizy wskazują, że przy założeniu zastosowania instrumentu dzielenia ryzyka, podjęcie pozytywnej decyzji o kontynuacji finansowania BREX ze środków publicznych spowoduje [REDAKTOWANO] wydatków płatnika publicznego o ok. [REDAKTOWANO] zł w pierwszym roku oraz ok. [REDAKTOWANO] zł w drugim roku.

[REDAKTOWANO] Z kolei w przypadku braku uwzględnienia zasad umowy podziały ryzyka, prognozowany wzrost wydatków całkowitych wyniesie około 96,38 mln zł w 1. roku oraz około 96,35 mln zł w 2. roku.

W przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizie wrażliwości największą różnicę w stosunku do wariantu podstawowego analizy wpływu na budżet płatnika uzyskano przy zastosowaniu scenariuszy uwzględniających [REDAKTOWANO]

Podsumowując, głównym ograniczeniem analizy wpływu na budżet jest niepewność związana z oszacowaną w ramach analizy progowaną liczbą pacjentów, którzy będą stosować BREX w przypadku jego dalszej refundacji ze środków publicznych. Dane z bazy SMPT oraz systemu sprawozdawczo-rozliczeniowego NFZ wskazują na [REDAKTOWANO] liczbę pacjentów zakwalifikowanych do programu lekowego, którym podano lek niż populacja pacjentów stosująca wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym oszacowana w analizie przedłożonej przez Wnioskodawcę (32 pacjentów włączonych do programu lekowego w okresie od 01.09.2023 r. do 27.03.2025 r., którym podano BREX vs. [REDAKTOWANO]), co może świadczyć o przeszacowaniu prognozowanego rozpowszechnienia terapii oraz związanych z tym kosztów.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji pozytywnych warunkowych (oraz 1 pozytywną w sprawie przedłużenia refundacji). Dodatkowo, AWTTC wykluczyło analizowaną technologię z oceny ze względu na trwającą ocenę NICE. Z kolei NCPE zaleciło przeprowadzenie pełnej oceny HTA, natomiast przedsiębiorstwo nie przedłożyło niezbędnej dokumentacji.

Wskazane w dokumentach warunki objęcia technologii Tecartus refundacją obejmowały głównie przedłożenie i gromadzenie dodatkowych danych dotyczących skuteczności ocenianej technologii oraz obniżenie ceny leku.

Uwagi dodatkowe

Brak.

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 30. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 3 Rozporządzenia) a. Przegląd systematyczny w AE został wykonany w lutym 2025 roku podczas gdy dokumentacja została złożona pod koniec marca 2025 roku.	TAK	–
Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 3 Rozporządzenia) b. Do obliczenia docelowej populacji pacjentów wykorzystano dane z badania [REDAKTOWANE] oraz opinie ekspertów [REDAKTOWANE]. Jak podano, zostały one skorygowane biorąc pod uwagę zmiany jakie zaszły na wykazie leków refundowanych. Nie opisano jednak metodyki dokonanych zmian. Dodatkowo nie udostępniono dokumentów źródłowych.	?	W analizach wykorzystano dane z badania [REDAKTOWANE] oraz opinie ekspertów [REDAKTOWANE] wraz z uwzględnieniem zmian jakie zaszły na wykazie leków refundowanych. Należy zaznaczyć, że wykorzystane dane, mimo skorygowania, nie są aktualne na dzień złożenia wniosku i mogą nie uwzględniać aktualnej praktyki klinicznej. W ramach jednokierunkowych analiz wrażliwości w BIA nie przedstawiono dodatkowych scenariuszy uwzględniających stosowanie u wszystkich pacjentów najtańszego lub najdroższego spośród schematów SoC (analogicznie do scenariuszy dodanych w ramach uzupełnienia do AE wnioskodawcy). Warto jednak podkreślić, że koszt schematów leczenia uwzględnionych w ramach SoC jest znacząco [REDAKTOWANE] niż koszt stosowania wnioskowanej technologii, a przeprowadzone przez analityków Agencji obliczenia własne wskazują że założenia te nie wpływają znacząco na wyniki analizy.
Wnioskodawca jako komparatory uwzględnił opcje terapeutyczne dla drugiej oraz kolejnych linii leczenia co jest nie w pełni zgodne z ocenianym wskazaniem („Produkt Tecartus jest wskazany w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszcza u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona”) (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).	TAK	–
Strategia zastosowana do wyszukiwania dowodów naukowych dla komparatora jest zbyt ogólna i obejmuje populację szerszą niż wskazana we wniosku refundacyjnym (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).	TAK	–
Wyniki analizy (z i bez RSS) odnoszą się do koszyka terapii (SoC), a nie poszczególnych schematów terapeutycznych (§ 5 ust. 2 pkt 1 lit. a i b Rozporządzenia).	?	Wnioskodawca uzupełnił oszacowanie kosztów stosowania poszczególnych schematów terapeutycznych, natomiast analizy nie zawierają oszacowania efektów zdrowotnych poszczególnych schematów leczenia uwzględnionych w ramach SoC.
W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad refundowanymi technologiami medycznymi, zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. W analizach Wnioskodawcy nie zostały uwzględnione oszacowania wymagane w przypadku zaistnienia ww. okoliczności (§ 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).	NIE	Nie wykonano analizy progowej zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji, w ramach której wnioskodawca powinien wyłonić technologię opcjonalną o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
W przekazanym modelu globalnym nie uwzględniono korekty połowy cyklu. Korekta połowy cyklu jest standardową praktyką w modelowaniu ekonomicznym, służącą bardziej realistycznemu odwzorowaniu momentu ponoszenia kosztów i uzyskiwania efektów klinicznych w cyklach analizy. Twierdzenie, że brak korekty nie wpłynie istotnie na wyniki analizy, nie może stanowić uzasadnienia dla odstępstwa od modelowania, szczególnie bez przeprowadzenia analizy wrażliwości z korektą i bez niej (§ 5 ust. 9 Rozporządzenia).	TAK	–
Nie jest jasne dlaczego w podsumowaniu udziałów schematów leczenia stosowanych w ramach SoC uwzględniono udziały rynkowe poszczególnych technologii alternatywnych dla drugiej linii leczenia. Oceniana technologia wskazana jest do stosowania u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, zatem w ocenie analityków powinno się rozpatrywać jedynie 3+ linie leczenia (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).	TAK	–
W analizie przyjęto, że do oszacowania liczebności populacji docelowej wykorzystano dane z badania [REDAKTOWANE] oraz opinie ekspertów [REDAKTOWANE]. Jak wskazano, dane te zostały skorygowane z uwzględnieniem zmian na wykazie leków refundowanych. Należy jednak zauważyć, że w dokumentacji nie przedstawiono metodyki dokonanych korekt ani szczegółowego opisu założeń przyjętych na etapie dostosowania danych źródłowych (§ 3 Rozporządzenia).	?	Według Analityków Agencji opis metodyki i korekty zmian powinien zostać przedstawiony w sposób bardziej szczegółowy.
Analizy nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8 ust. 1 pkt Rozporządzenia): a. Brak możliwości jednoznacznej identyfikacji źródła danych opisanych jako [REDAKTOWANE] b. Brak dostępu do dokumentów: i. [REDAKTOWANE] Analiza wpływu na budżet (2023). Breksucabtagen autoleucel (Tecartus®) w terapii nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka. HTA Consulting; [REDAKTOWANE] c. Błędnie wskazano dokument źródłowy w bibliografii w ramach analizy klinicznej; wartości w tabelach nie znajdują odzwierciedlenia w wymienionej publikacji [dot. pozycji 43. Dreyling M, Campo E, Hermine O, Jerkeman M. (2017) Newly diagnosed and relapsed mantle celllymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Annals of Oncology 28(Supplement 4):iv62– iv71.]. d. Zgodnie z diagramem PRISMA w AE wskazano, że do analizy włączono dwa przeglądy systematyczne. Nie podano jednak autorów i tytułów wskazanych publikacji co uniemożliwia ich weryfikację.	TAK	–
Nie wskazano danych osobowych ekspertów, których opinia przedstawiona w ramach spotkania doradczego w 2023 roku została uwzględniona w analizach (§ 8 ust. 2 pkt Rozporządzenia).	NIE	Wnioskodawca wskazuje, że respondenci nie wyrazili zgody na udostępnienie swoich danych osobowych.

12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Dla interwencji

Iacoboni 2021	Iacoboni G, Rejeski K, Camacho L, Chiappella A, Guadagnuolo S, Corral LL, Bastos-Oreiro M, Delgado Serrano J, Schmidt C, Carpio C, Reguera JL, Kwon M, Martín García-Sancho A, Zinzani PL, Corradini P, I in. (2021) <i>Real-World Evidence of Brexucabtagene Autoleucel for the Treatment of Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma</i> . Blood 138(Supplement 1):2827. https://doi.org/10.1182/blood-2021-153087
Iacoboni 2022	Iacoboni G, Rejeski K, Villacampa G, van Doesum JA, Chiappella A, Bonifazi F, Lopez-Corral L, van Aalderen M, Kwon M, Martínez-Cibrian N, Bramanti S, Reguera-Ortega JL, Camacho-Arteaga L, Schmidt C, Marín-Niebla A, i in. (2022) <i>Real-world evidence of brexucabtagene autoleucel for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma</i> . Blood Advances 6(12):3606–3610. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021006922
Kersten 2020	Kersten MJ, Munoz J, Milpied N, Maglinte G, Crawford S, Solem C, Rao AV, Wang M. (2020) <i>PCN324 Patient Reported Outcomes Among Kte-X19 CAR T Treated Patients with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (R/R MCL)</i> . Value in Health 23:S479. https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(20)32717-0/fulltext
Munoz 2022	Munoz J, Reagan PM, Goy AH, Miklos DB, Zheng D, Fang X, Shen RR, Siddiqi R, Kloos I, Kersten MJ, Wang M. (2022) <i>Assessment of Durable Responses after Brexucabtagene Autoleucel (KTE-X19) in the ZUMA-2 Study in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (R/R MCL)</i> . Blood 140(Supplement 1):9320– 9322. https://doi.org/10.1182/blood-2022-158097
Munoz 2023	Munoz J, Reagan PM, Goy A, Miklos DB, Zheng D, Fang X, Shen RR, Siddiqi R, Kloos I, Kersten MJ, Wang M. (2023) <i>PS3-2 Brexucabtagene autoleucel in relapsed/refractory mantle cell lymphoma (R/R MCL) in ZUMA-2: Durable responder analysis</i> . Annals of Oncology 34:S1380. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.09.108
Nie 2024a	Nie EH, Su Y-J, Baird JH, Agarwal N, Bharadwaj S, Weng W-K, Smith M, Dahiya S, Han MH, Dunn JE, Kipp LB, Miklos DB, Scott BJ, Frank MJ. (2024) <i>Clinical features of neurotoxicity after CD19 CAR T-cell therapy in mantle cell lymphoma</i> . Blood Advances 8(6):1474–1486. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2023011896
Nie 2024b	Nie E, Su Y-J, Baird J, Agarwal N, Bharadwaj S, Weng W-K, Dahiya S, Dunn J, Han M, Kipp L, Miklos D, Scott B, Frank M. (2024) <i>Clinical and Neuroradiological Features of Immune Effector Cell-associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS) Following CD19 CAR T-cell Therapy in Mantle Cell Lymphoma (MCL) (S23.007)</i> . Neurology 102(7_supplement_1):6545. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000206540
O'Reilly 2022	O'Reilly MA, Sanderson R, Wilson W, Burns D, Besley C, Creasey T, Uttenthal B, Elliot J, Roddie C, Kuhn A, Paneesha S, Seymour F, Iyengar S, Rubio L, Wilson M, i in. (2022) <i>Brexucabtagene Autoleucel for Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: Real-World Outcomes in the United Kingdom</i> . Blood 140(Supplement 1):7519–7521. https://doi.org/10.1182/blood-2022-165031
O'Reilly 2024	O'Reilly MA, Wilson W, Burns D, Kuhn A, Seymour F, Uttenthal B, Besley C, Alajangi R, Creasey T, Paneesha S, Elliot J, Gonzalez Arias C, Iyengar S, Wilson MR, Delaney A, i in. (2024) <i>Brexucabtagene autoleucel for relapsed or refractory mantle cell lymphoma in the United Kingdom: A real-world intention-to-treat analysis</i> . HemaSphere 8(6):e87. https://doi.org/10.1002/hem3.87
Oluwole 2023	Oluwole OO, Reagan PM, Miklos DB, Locke FL, Goy A, Jacobson CA, Munoz JL, Forcade E, Topp MS, Zheng D, Nunes A, Zhang W, Shen RR, Kloos I, Kersten MJ, i in. (2023) <i>Assessment of Early Intervention Strategies for Management of Cytokine Release Syndrome and Neurologic Events after Brexucabtagene Autoleucel (Brexu-Cel) Treatment in Patients with Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma (R/R MCL) in ZUMA-2</i> . Blood 142(Supplement 1):2120. https://doi.org/10.1182/blood-2023-174681
Pindoria 2023	Pindoria L, Munoz J, Regan P, Goy A, Miklos D, Zheng D, Fang X, Shen R, Siddiqi R, Kloos I, Kersten MJ, Wang M. (2023) <i>BSH23-PO88 Assessment of durable responses after brexucabtagene autoleucel (brexucel) in relapsed/ refractory mantle cell lymphoma (R/R MCL)</i> . Br J Haematol 113–114. https://doi.org/10.1182/blood-2022-158097
Wang 2020a	Wang M, Munoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, Timmerman JM, Holmes H, Jaglowski S, Flinn IW, McSweeney PA, Miklos DB, Pagel JM, Kersten M-J, Milpied N, i in. (2020) <i>KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma</i> . N Engl J Med 382(14):1331–1342. https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1914347
Wang 2020b	Wang M, Munoz J, Goy AH, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, Timmerman JM, Holmes H, Jaglowski S, Flinn IW, McSweeney PA, Miklos DB, Pagel JM, Kersten MJ, Milpied N, i in. (2020) <i>One-Year Follow-up of ZUMA-2, the Multicenter, Registrational Study of KTE-X19 in Patients with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma</i> . Abstract 1120. Presented at 64th ASH Annual Meeting and Exposition virtual meeting. https://doi.org/10.1182/blood-2020-136382
Wang 2021a	Wang ML, Rossi JM, Munoz J, Goy A, Locke FL. (2021) <i>OS3-3 PHARMACOLOGY AND EFFICACY OF KTE-X19 BY PRIOR BRUTON TYROSINE KINASE INHIBITOR EXPOSURE OR MANTLE CELL LYMPHOMA (MCL) MORPHOLOGY IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY MCL IN ZUMA-2</i> . https://ebmt2021.abstractserver.com/program/#/details/presentations/1324
Wang 2021b	Wang ML, Munoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA. (2021) <i>OS19-4 ONE-YEAR FOLLOW-UP OF ZUMA-2, THE MULTICENTER, REGISTRATIONAL STUDY OF KTE-X19 IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY (R/R) MANTLE CELL LYMPHOMA (MCL)</i> . https://ebmt2021.abstractserver.com/program/#/details/presentations/1320

- Wang 2021c** Wang M, Munoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, Timmerman J, Holmes H, Jaglowski S, Flinn I, McSweeney PA, Miklos DB, Kersten MJ, Bouabdallah K, Topp MS, i in. (2021) *Outcomes with KTE-X19 in patients (pts) with relapsed/refractory (R/R) mantle cell lymphoma (MCL) in ZUMA-2 who had progression of disease within 24 months of diagnosis (POD24)*. JCO 39(15_suppl):7547–7547. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.7547
- Wang 2022** Wang M, Munoz J, Goy A, Locke FL. (2022) *Three-year follow-up of outcomes with KTE-X19 in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma in ZUMA-2*. Abstract #7518 presented at 2022 ASCO Annual Meeting. <https://d32wbias3z7pxg.cloudfront.net/meeting/288/abstract/pdf/288-14384-207240.pdf>
- Wang 2023a** Wang M, Munoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, Timmerman JM, Holmes H, Jaglowski S, Flinn IW, McSweeney PA, Miklos DB, Pagel JM, Kersten MJ, Bouabdallah K, i in. (2023) *Three-Year Follow-Up of KTE-X19 in Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma, Including High-Risk Subgroups, in the ZUMA-2 Study*. JCO 41(3):555–567. <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.21.02370>
- Wang 2023b** Wang Y, Jain P, Locke F, Maurer M, Frank M, Munoz J, Dahiya S, Beitinjaneh A, Jacobs M, McGuirk J, Vose J, Goy A, Hill B, Dorritie K, Oluwole O, i in. (2023) *Brexucabtagene Autoleucel for Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma in Standard-of-Care Practice: Results From the US Lymphoma CAR T Consortium*. Journal of Clinical Oncology 41(14). <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01797>
- Wang 2024** Wang M, Goy A, Munoz J, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, Timmerman J, Flinn IW, Miklos DB, Pagel JM, Kersten MJ, Forcade E, Topp MS, Houot R, Beitinjaneh A, i in. (2024) *Five-Year Outcomes of Patients (Pts) with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (R/R MCL) Treated with Brexucabtagene Autoleucel (Brexu-cel) in ZUMA-2 Cohorts 1 and 2*. Blood 144(Supplement 1):4388. <https://doi.org/10.1182/blood-2024-198018>
- Dla komparatora**
- Cancini 2021** Cencini E, Mecacci B, Morelli F, Ghio F, Romano I, Birtolo S, Simonetti F, Zoi V, Moretti S, Sant'Antonio E, Cuccaro A, Santini S, Kovalchuk S, Galimberti S, Bocchia M, i in. (2021) *Ibrutinib in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma: a real-life, retrospective, multicenter trial on behalf of the "RTL" (regional Tuscany lymphoma network)*. Am J Blood Res 373–383. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8446834/>
- Dreyling 2016** Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, Silva RS, Rusconi C, Trneny M, Offner F, Caballero D, Joao C, Witzens-Harig M, Hess G, Bence-Bruckler I, Cho S-G, Bothos J, Goldberg JD, i in. (2016) *Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study*. Lancet 387(10020):770–778. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00667-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00667-4)
- Epperla 2017** Epperla N, Hamadani M, Cashen AF, Ahn KW, Oak E, Kanate AS, Calzada O, Cohen JB, Farmer L, Ghosh N, Tallarico M, Nabhan C, Costa LJ, Kenkre VP, Hari PN, i in. (2017) *Predictive factors and outcomes for ibrutinib therapy in relapsed/refractory mantle cell lymphoma-a „real world” study*. Hematol Oncol 35(4):528– 535. <https://doi.org/10.1002/hon.2380>
- Hess 2021a** Hess G, Dreyling M, Oberic L. *KTE-X19 Versus standard of care for relapsed/refractory mantle cell lymphoma previously treated with bruton tyrosine kinase inhibitors: Real-world evidence from Europe*. HemaSphere 5:360–361.
- Hess 2021b** Hess G, Dreyling M, Oberic L. *KTE-X19 versus Standard of Care for Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma Previously Treated with Bruton Tyrosine Kinase Inhibitors: Real World Evidence from Europe*. Poster EHA-1751. EHA2021 Virtual June 2021. https://rjmgroupplc.com/wp-content/uploads/2021/07/EHA-2021-ITC-KTE-X19-vs-SOC-for-RR-MCL-post-BTKi_EU5-RW-Study-GS-opt.pdf
- Hess 2022a** Hess G, Dreyling M, Oberic L, Gine E, Zinzani PL, Linton KM, Vilmar A, Jerkeman M, Chen JM, Ohler A, Stilgenbauer S, Thieblemont C, Lambert J, Zilioli VR, Sancho J-M, i in. (2022) *A Comparison of Overall Survival with Brexucabtagene Autoleucel (Brexu-cel) CAR T-Cell Therapy (ZUMA-2) and Standard of Care (SCHOLAR-2) in Patients with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (R/R MCL) Previously Treated with a Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor (BTKi)*. Blood 140(Supplement 1):10296–10299. <https://doi.org/10.1182/blood-2022-162638>
- Hess 2022b** Hess G, Dreyling M, Oberic L, Gine E, Zinzani PL, Linton K, Vilmar A, Jerkeman M, Chen JMH, Ohler A, Stilgenbauer S, Thieblemont C, Lambert J, Zilioli VR, Sancho J-M, i in. (2023) *Real-world experience among patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma after Bruton tyrosine kinase inhibitor failure in Europe: The SCHOLAR-2 retrospective chart review study*. British Journal of Haematology 202(4):749–759. <https://doi.org/10.1111/bjh.18519>
- Hess 2024a** Hess G, Dreyling M, Oberic L, Gine E, Zinzani PL, Linton KM, Vilmar A, Jerkeman M, Chen JMH, Ohler A, Stilgenbauer S, Thieblemont C, Lambert J, Zilioli VR, Sancho J-M, i in. (2024) *An Updated Comparison of Overall Survival with Brexucabtagene Autoleucel (Brexu-cel) CAR T-Cell Therapy (ZUMA-2) Versus Standard of Care (SCHOLAR-2) in Patients with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (R/R MCL) Previously Treated with a Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor (BTKi)*. Transplantation and Cellular Therapy 30(2, Supplement):S359–S360. <https://doi.org/10.1016/j.tct.2023.12.502>
- Hess 2024b** Hess G, Dreyling M, Martin, Oberic L, Lucie, Gine E, Eva, Zinzani P, Pier Luigi, Linton K, Kim, Vilmar A, Adam, Jerkeman, Mats, Chen J, Jenny M. H., Ohler A, Anke, Stilgenbauer S, Stephan, Thieblemont C, Catherine, Lambert J, Jonathan, Zilioli V, Vittorio Ruggero, Sancho J, Juan-Manuel, i in. (2024) *Indirect treatment comparison of brexucabtagene autoleucel (ZUMA-2) versus standard of care (SCHOLAR-2) in relapsed/refractory mantle cell lymphoma*. Leukemia & Lymphoma 65(1):14–25. <https://doi.org/10.1080/10428194.2023.2268228>
- Jain 2018** Jain P, Kanagal-Shamanna R, Zhang S, Ahmed M, Ghorab A, Zhang L, Ok CY, Li S, Hagemeister F, Zeng D, Gong T, Chen W, Badillo M, Nomie K, Fayad L, i in. (2018) *Long-term outcomes and mutation profiling of patients with mantle cell lymphoma (MCL) who discontinued ibrutinib*. Br J Haematol 183(4):578–587. <https://doi.org/10.1111/bjh.15567>

Martin 2016 Martin P, Maddocks K, Leonard JP, Ruan J, Goy A, Wagner-Johnston N, Rule S, Advani R, Iberri D, Phillips T, Spurgeon S, Kozin E, Noto K, Chen Z, Jurczak W, i in. (2016) *Postibrutinib outcomes in patients with mantle cell lymphoma*. Blood 127(12):1559–1563. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-10-673145>

McCulloch 2020 McCulloch R, Visco C, Eyre TA, Frewin R, Phillips N, Tucker DL, Quaglia FM, McMillan A, Lambert J, Crosbie N, Rule S. (2020) *Efficacy of R-BAC in relapsed, refractory mantle cell lymphoma post BTK inhibitor therapy*. Br J Haematol 189(4):684–688. <https://doi.org/10.1111/bjh.16416>

McCulloch 2021 McCulloch R, Lewis D, Crosbie N, Eyre TA, Bolam S, Arasaretnam A, Creasey T, Goradia H, McMillan A, Dawi S, Harrison S, Miles O, Robinson A, Dutton D, Wilson MR, i in. (2021) *Ibrutinib for mantle cell lymphoma at first relapse: a United Kingdom real-world analysis of outcomes in 211 patients*. Br J Haematol 193(2):290–298. <https://doi.org/10.1111/bjh.17363>

MCL-004 Wang M, Schuster SJ, Phillips T, Lossos IS, Goy A, Rule S, Hamadani M, Ghosh N, Reeder CB, Barnett E, Bravo M-LC, Martin P. (2017) *Observational study of lenalidomide in patients with mantle cell lymphoma who relapsed/progressed after or were refractory/intolerant to ibrutinib (MCL-004)*. J Hematol Oncol 10(1):171. <https://doi.org/10.1186/s13045-017-0537-5>

Rai 2022 Rai S, Tanizawa Y, Cai Z, Huang Y-J, Taipale K, Tajimi M. (2022) *Outcomes for Recurrent Mantle Cell Lymphoma Post-Ibrutinib Therapy: A Retrospective Cohort Study from a Japanese Administrative Database*. Adv Ther 39(10):4792–4807. <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02258-3>

Wu 2024 Wu JJ, Wade , Sally W., Itani ,Taha, Castaigne ,Jean-Gabriel, Kloos ,Ioana, Peng ,Weimin, Kanters ,Steve, Zoratti ,Michael J., Dreyling ,Martin, Shah ,Bijal, and Wang M. (2024) *Unmet needs in relapsed/refractory mantle cell lymphoma (r/r MCL) post-covalent Bruton tyrosine kinase inhibitor (BTKi): a systematic literature review and meta-analysis*. Leukemia & Lymphoma 65(11):1609–1622. <https://doi.org/10.1080/10428194.2024.2369653>

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AWTTC 2021 All Wales Therapeutics and Toxicology Centre, Autologous anti-CD19-transduced CD3+ cells (brexucabtagene autoleucel [Tecartus®]), 2021. <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/autologous-anti-cd19-transduced-cd3-cells-brexucabtagene-autoleucel-tecartus/> [dostęp: 29.05.2025].

BSH 2023 T.A. Eyre et al., Diagnosis and management of mantle cell lymphoma: A British Society for Haematology Guideline, Br J Haematol. 2024;204:108–126. DOI: 10.1111/bjh.19131

CADTH 2021 CADTH Reimbursement Recommendation, Brexucabtagene Autoleucel (Tecartus), Canadian Journal of Health Technologies, 1(8), 2021. <https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2021/PG0219%20Tecartus%20-%20CADTH%20Final%20Rec.pdf> [dostęp: 29.05.2025].

ESMO 2017 M. Dreyling et al., Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology 28 (Supplement 4): iv62–iv71, 2017. DOI: 10.1093/annonc/mdx223

G-BA 2021 Gemeinsamer Bundesausschuss, Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brexucabtagen-Autoleucel/Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3+ Zellen (Mantelzell-Lymphom, vorbehandelte Patienten), 2021. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/657/#beschluesse> [dostęp: 29.05.2025].

HAS 2021 Haute Autorité de Santé, TECARTUS (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19), Première évaluation, 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3265892/fr/tecartus-cellules-autologues-cd3-transduites-anti-cd19 [dostęp: 29.05.2025].

HAS 2025 Haute Autorité de Santé, TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) - Lymphome à cellules du manteau (LCM), Réévaluation suite à résultats étude post-inscription, 2025. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3575020/fr/tecartus-brexucabtagene-autoleucel-lymphome-a-cellules-du-manteau-lcm [dostęp: 29.05.2025].

HIS 2021 Healthcare Improvement Scotland, autologous anti-CD19-transduced CD3+ cells (KTEX19) 0.4 to 2 × 10⁸ cells dispersion for infusion (Tecartus®), Published 09 August 2021. <https://scottishmedicines.org.uk/media/6180/autologous-tecartus-final-july-2021-for-website.pdf> [dostęp: 29.05.2025].

IQWiG 2021 IQWiG-Berichte – Nr. 1112, Autologe Anti-CD19- transduzierte CD3-positive Zellen (Mantelzell-Lymphom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V, Dossierbewertung, Version: 1.0, 2021. https://www.iqwig.de/download/q21-08_autologe-anti-cd19-transduzierte-cd3-positive-zellen_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf [dostęp: 29.05.2025].

NCCN 2025 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) B-Cell Lymphomas Version 2.2025 — February 10, 2025. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf [dostęp: 28.05.2025].

NCPE 2021 National Centre for Pharmacoeconomics, Autologous anti-CD19-transduced CD3+ cells (Tecartus®). HTA ID: 21005, 2021. <https://www.ncpe.ie/autologous-anti-cd19-transduced-cd3-cells-tecartus-hta-id-21005/> [dostęp: 29.05.2025].

NICE 2021 National Institute for Health and Care Excellence, Brexucabtagene autoleucel for treating relapsed or refractory mantle cell lymphoma, Technology appraisal guidance, Published: 24 February 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta677/resources/brexucabtagene-autoleucel-for-treating-relapsed-or-refractory-mantle-cell-lymphoma-pdf-82609324626373> [dostęp: 29.05.2025].

Zorginstituut Nederland	Pakketadvies sluisgeneesmiddel brexucabtagene autoleucel (Tecartus®) voor de behandeling van bepaalde patiënten met recidiverend of refractair mantelcellymfoom (MCL) https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2022/09/09/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-brexucabtagene-autoleucel-tecartus [dostęp: 29.05.2025]. Pakketadvies sluisgeneesmiddel brexucabtagene autoleucel (Tecartus®) voor de behandeling van mantelcellymfoom (MCL) https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2023/04/17/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-brexucabtagene-autoleucel-tecartus-bij-mcl [dostęp: 29.05.2025].
Pozostałe publikacje	
ChPL Tecartus	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tecartus (wersja z dnia 02.06.2025 r.) https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/tecartus-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 27.06.2025 r.].
EMA	Europejska Agencja Leków https://www.ema.europa.eu/en/homepage [dostęp: 26.06.2025 r.]
EudraVigilance	https://www.adrreports.eu/pl/index.html [dostęp: 29.06.2025 r.]
EPAR Tecartus	European Public Assessment Report Tecartus https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecartus-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 16.06.2025 r.]
FDA	Agencja Żywności i Leków https://www.fda.gov/ [dostęp: 26.06.2025 r.]
HAS 2024	SUMMARY brexucabtagene autoleucel TECARTUS 0.4 - 2 x 10 ⁸ cells dispersion for infusion Reassessment at the request of the CT. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2025-05/tecartus_lcm_061124_summary_ct20302.pdf [dostęp: 24.06.2025 r.]
MHRA	Medicines & Healthcare products Regulatory Agency https://products.mhra.gov.uk/ [dostęp: 26.06.2025 r.]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-19-marca-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-kwietnia-2025-r [dostęp: 27.05.2025 r.]
Ocena efektywności Tecartus	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Tecartus (breksukabtagen autoleucel) we wskazaniu: zgodnym z zapisami programu lekowego B.12.FM Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85), Raport z oceny efektywności oraz jakości leczenia technologią lekową o wysokim poziomie innowacyjności, objętej refundacją w ramach Funduszu Medycznego Nr: OT.425.2.2025. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/Raportzocenyefektywno%C5%9BciTLI/2025%2005%2030%20OT%20425%202%202025%20Tecartus%20raport%20oceny%20efektywno%C5%9Bci%20TLI.pdf [dostęp: 23.06.2025].
ORP 119 2021	Opinia Rady Przejrzystości nr 119/2021 z dnia 23 sierpnia 2021 roku w sprawie oceny wartości klinicznej technologii lekowych pod kątem ich umieszczenia w wykazie technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tlk/Opinia_TLK.pdf [dostęp: 28.05.2025].
ORP 25 2022	Opinia Rady Przejrzystości nr 25/2022 z dnia 21 lutego 2022 roku w sprawie technologii lekowych ocenianych pod kątem uwzględnienia na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2022/ORP.pdf [dostęp: 28.05.2025].
RDTL Imbruvica	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Imbruvica (ibrutinib) we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10: C85.7) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, Nr: OT.422.77.2019. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/207/RPT/207_ot_422.77.2019_opracowanie_rdtl_imbruvica_c85.7.pdf [dostęp: 28.05.2025 r.]
RPA 61 2024	Rekomendacja nr 61/2024 z dnia 17 czerwca 2024 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Tecartus (breksukabtagen autoleucel) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10 C91.0)” https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/023/REK/2024%2006%2017%20BP%20Rekomendacja%20nr%2061%202024%20Tecartus%20BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 28.05.2025].
SRP 58 2024	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 58/2024 z dnia 17 czerwca 2024 roku w sprawie oceny leku Tecartus (breksukabtagen autoleucel) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10: C91.0)” https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/023/SRP/U_151_20240617_s_58_Tecartus_w%20ref_z_karta_REOPTR.pdf [dostęp: 28.05.2025].
Vigibase	https://www.vigiaccess.org/ [dostęp: 29.06.2025 r.]
TLI Tecartus	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Tecartus (autologiczne transdukowane anty-CD19 komórki CD3-dodatnie) we wskazaniu: Leczenie nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka (MCL) u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (BTK), Opracowanie analityczne nr: 24/2022. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2022/Tecartus_24_2022_BIP.pdf [dostęp: 28.05.2025 r.]
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-dot-produktow-leczniczych?page=3&size=10 [dostęp: 26.06.2025 r.]

13. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego. BREKSUKABTAGEN AUTOLEUCEL (TECARTUS®) W TERAPII NAWROTOWEGO LUB OPORNEGO NA LECZENIE CHŁONIAKA Z KOMÓREK PŁASZCZA (MCL), Wersja 1.0, HTA Consulting, Kraków – marzec 2025.
- Załącznik 2. Analiza kliniczna. BREKSUKABTAGEN AUTOLEUCEL (TECARTUS®) W TERAPII NAWROTOWEGO LUB OPORNEGO NA LECZENIE CHŁONIAKA Z KOMÓREK PŁASZCZA (MCL), Wersja 2.0, HTA Consulting, Kraków – marzec 2025.
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna. BREKSUKABTAGEN AUTOLEUCEL (TECARTUS®) W TERAPII NAWROTOWEGO LUB OPORNEGO NA LECZENIE CHŁONIAKA Z KOMÓREK PŁASZCZA (MCL), Wersja 2.0, HTA Consulting, Kraków – marzec 2025.
- Załącznik 4. Analiza wpływu na budżet. BREKSUKABTAGEN AUTOLEUCEL (TECARTUS®) W TERAPII NAWROTOWEGO LUB OPORNEGO NA LECZENIE CHŁONIAKA Z KOMÓREK PŁASZCZA (MCL), Wersja 1.0, HTA Consulting, Kraków – marzec 2025.
- Załącznik 5. Uzupełnienie do raportu HTA dla Tecartus® zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie OT.423.1.32.2025.12.AS.KaK.