



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej

Breyanzi (lizokaptagen maraleucel)

we wskazaniu:

dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po zastosowaniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego

Opracowanie analityczne

Raport oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego za rok 2023

Nr: 3/2023

Data ukończenia: 10.03.2023

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	2
1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE	8
1.1 Przedmiot analizy	8
1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	8
1.3 Ocena populacji docelowej	9
1.4 Ocena jakości dowodów naukowych	9
1.5 Ocena siły interwencji.....	9
1.6 Ocena ekonomiczna.....	10
1.7 Ocena niepewności wnioskowania	10
2 PRZEDMIOT ANALIZY	11
2.1 Informacje podstawowe	11
2.2 Szczegółowe warunki stosowania.....	12
2.2.1. Przeciwwskazania.....	12
2.2.2. Diagnostyka	13
3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ	15
3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego	15
3.1.1 Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY).....	15
3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne	17
3.1.3. Kryteria populacji docelowej.....	20
3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	23
3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT	25
3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	28
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych .	28
3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.	28
3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	28
3.6 Horizon scanning.....	31
4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ	33
4.1 Szacowanie wielkości populacji	33
4.1.1. Opis metodyki	33
4.1.2. Wyniki oszacowań.....	33
4.2 Podsumowanie szacowania populacji.....	33
5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH	34
5.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych	34
5.2 Opis badań	34
5.3 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii	40
5.4 Ocena jakości badań.....	43
5.4.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE.....	43

5.4.2. Opis komparatora.....	43
5.4.3. Opis punktów końcowych.....	43
5.4.4. Ocena innych elementów jakości badania.....	44
5.4.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania	44
5.4.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania.....	45
5.5 Podsumowanie jakości materiału dowodowego	45
6 OCENA SIŁY INTERWENCJI.....	46
6.1 Ocena skuteczności klinicznej	46
6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania	57
6.3 Podsumowanie siły interwencji	62
7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI	63
7.1 Oszacowanie kosztów terapii i komparatora.....	63
7.1.1. Założenia	63
7.1.2. Dane wejściowe i wyniki	63
7.2 Model farmakoekonomiczny	63
7.2.1. Założenia	63
7.2.2. Dane wejściowe	64
7.2.3. Wyniki	64
7.3 Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	66
7.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych	69
7.5 Podsumowanie oceny ekonomicznej.....	71
8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA.....	72
8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego	72
8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (<i>transferability</i>)	72
8.3. Niepewność dodatkowych danych	72
8.4. Niepewność założeń modelu ekonomicznego	72
8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego	72
8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania.....	72
9. ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH.....	73
9.1. Populacja docelowa	73
9.2. Wskaźniki oceny efektywności.....	73
9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne	73
10. PIŚMIENNICTWO	74
11. ZAŁĄCZNIKI	76
11.1. Fragmenty EPAR	76
11.2. Strategie wyszukiwania	79
11.3. Diagramy selekcji publikacji	80

WYKAZ SKRÓTÓW

AE	zdarzenie niepożądane, ang. <i>Adverse Event</i>
ALT	aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
aPTT	czas częściowej tromboplastyny po aktywacji
ASCR	terapia z wykorzystaniem autologicznych komórek macierzystych, ang. <i>autologous stem cell rescue</i>
ASCT	autologiczny przeszczep komórek macierzystych, ang. <i>autologous stem cell transplantation</i>
AST	aminotransferaza asparaginianowa
auto-HSCT	autologiczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych, ang. <i>autologous haematopoietic stem cell transplant</i>
Axi-cel	axicabtagene ciloleucel
BOR	odsetek uczestników z najlepszą odpowiedzią na leczenie, ang. <i>best overall response</i>
BSC	najlepszą opieką podtrzymującą, ang. <i>best supportive care</i>
CADTH	The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CAR	chimerowy receptor antygenowy, ang. <i>chimeric antigen receptor</i>
CAR-T	terapia limfocytami T z chimerowym receptorem antygenowym, ang. <i>chimeric antigen receptor T-cell therapy</i>
CHPL	charakterystyka postaci leku
CI	przedział ufności, ang. <i>confidence interval</i>
CLL	przewlekła białaczka limfocytowa, ang. <i>chronic lymphocytic leukaemia</i>
CLL/SLL	przewlekła białaczka limfocytowa/chłoniak z małych limfocytów, ang. <i>chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma</i>
CMA	analiza minimalizacji kosztów, ang. <i>Cost-Minimisation Analysis</i>
CR	całkowita odpowiedź, ang. <i>complete response</i>
CRP	białko C-reaktywne, ang. <i>c reactive protein</i>
CRR	odsetek całkowitych odpowiedzi na leczenie, ang. <i>complete response rate</i>
CRS	zespołu uwalniania cytokin, ang. <i>cytokine release syndrome</i>
CT	tomografia komputerowa, ang. <i>computed tomography</i>
DALY	lata życia skorygowane niepełnosprawnością, ang. <i>disability-adjusted life years</i>
DC	Potwierdzenie dawki, ang. <i>dose confirmation</i>
DE	rozszerzanie dawki, ang. <i>dose expansion</i>
DF	ustalenie dawki, ang. <i>dose finding</i>
DLBCL	chłoniak rozlany z dużych komórek B, ang. <i>diffuse large B-cell lymphoma</i>
DLBCL CNS	pierwotny DLBCL ośrodkowego układu nerwowego, ang. <i>primary DLBCL of the central nervous system</i>
DLBCLCI	DLBCL związany z przewlekłym zapaleniem, ang. <i>DLBCL associated with chronic inflammation</i>
DLCO	zdolność dyfuzji gazów w płucach, ang. <i>diffusion lung capacity for carbon monoxide</i>
DLI	infuzja limfocytów dawcy, ang. <i>donor lymphocyte infusions</i>
DoR	czas trwania odpowiedzi na leczenie, ang. <i>duration of response</i>
DVT	zakrzepica żylna, ang. <i>dep venous thrombosis</i>
EBV+ DLBCL	DLBCL nieokreślony związany z zakażeniem wirusem Ebstein-Barr
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group

EFS	przeżycie wolne od objawów choroby, ang. <i>event-free survival</i>
EKG	elektrokardiogram
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society of Medical Oncology
FAERS	FDA Adverse Event Reporting System
FL	chłoniak grudkowy, ang. <i>follicular lymphoma</i>
FL3B	chłoniak grudkowy stopnia 3B, ang. <i>follicular lymphoma grade 3B</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschusse
GBD	globalne obciążenie chorobami, ang. <i>global burden of disease</i>
GGN	górna granica normy
GUS	Główny Urząd Statystyczny
GVHD	choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi, ang. <i>graft-versus-host disease</i>
HBV	wirus zapalenia wątroby typu B
HCL	białaczką włochatokomórkowa, ang. <i>hairy cell leukemia</i>
HCT	allogenicznym przeszczepie komórek krwiotwórczych, ang. <i>hematopoietic cell transplant</i>
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C
HDCT	chemioterapia wysokodawkowa, ang. <i>high dose chemotherapy</i>
HGBL	chłoniaki z komórek B o wysokim stopniu złośliwości, ang. <i>high-grade B-cell lymphoma</i>
HGL	Chłoniak o wysokim stopniu złośliwości, ang. <i>high grade lymphoma</i>
HHV-6	ludzkim wirusem herpes typu 6
HIV	wirus niedoboru odporności, ang. <i>human immunodeficiency virus</i>
HR	Współczynnik hazardu, ang. <i>hazard ratio</i>
HRQoL	jakość życia związanej ze zdrowiem, ang. <i>Health related Quality of life</i>
ICER	inkrementalny współczynnik efektywności kosztów, ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>
ICF	farmularz świadomej zgody, ang. <i>Informed Consent Form</i>
ICUR	inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów, ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>
IHME	Instytut Miar Zdrowia i Ewaluacji, ang. <i>Institute for Health Metrics and Evaluation</i>
ILD	śródmiąższowa choroba płuc, ang. <i>interstitial lung disease</i>
INR	wskaźnik czasu protrombinowego, ang. <i>International Normalized Ratio</i>
IPD	Indywidualne dane pacjenta, ang. <i>individual patient data</i>
IPI	Międzynarodowy Indeks Prognostyczny
IRC	Niezależny Komitet Weryfikacyjny, ang. <i>Independent Review Committee</i>
ISRT	paliatywną radioterapią miesjcową, ang. <i>involved-site radiation therapy</i>
ITT	z zamiarem leczenia, ang. <i>intention-to-treat</i>
IVLBCL	chłoniak śródnaczyniowy z dużych komórek B, ang. <i>intravascular large B-cell lymphoma</i>
KM	Kaplan-Meier
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LD	chemioterapia limfodeplecyjna
LDC	chemioterapia limfodeplecyjna, ang. <i>lymphodepleting chemotherapy</i>
LDH	aktywność dehydrogenazy mleczanowej
Liso-cel	lizokaptagen maraleucel

LPL/WM	chłoniak limfoplazmocytowy / makroglobulinemia Waldenströma, ang. <i>lymphoplasmacytic lymphoma / Waldenström macroglobulinemia</i>
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory, ang. <i>left ventricular ejection fraction</i>
LYG	zyskane lata życia, ang. <i>Life Years Gained</i>
MAIC	Matching-Adjusted Indirect Comparison
MCL	chłoniak z komórek płaszczka, ang. <i>mantle cell lymphoma</i>
MID	minimalna znacząca różnica, ang. <i>minimum important difference</i>
MUGA	wielobramkową angiografię radioizotopową, ang. <i>multi-gated acquisition</i>
MZL	chłoniaki strefy brzeżnej, ang. <i>marginal zone lymphoma</i>
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
NHL	chłoniak nie-Hodgkina, ang. <i>non-Hodgkin lymphoma</i>
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NK	komórki cytotoksyczne
NMR	magnetyczny rezonans jądrowy, ang. <i>nuclear magnetic resonance</i>
NOS	bliżej nieokreślony, ang. <i>not otherwise specified</i>
NT	neurotoksyczność
NYHA	New York Heart Association
ORR	odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie, ang. <i>objective response rate</i>
OS	przeżycie całkowite, ang. <i>overall survival</i>
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PA	Prezes Agencji
PCDLBCL	pierwotny skórny DLBCL typu kończynowego, ang. <i>primary cutaneous DLBCL</i>
PE	zatorowość płucna, ang. <i>pulmonary embolism</i>
PET-CT	pozytonowa emisjynatomografia komputerowa
PFS	przeżycie wolne od progresji, ang. <i>progression-free survival</i>
PKB	produkt krajowy brutto
PMBCL	pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B, ang. <i>primary mediastinal B-cell lymphoma</i>
PR	częściowa odpowiedź, ang. <i>partial response</i>
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości, ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>
PSURs	okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania, ang. <i>Periodic Safety Update Reports</i>
PT	czas protrombinowy
PTLD	potransplantacyjne choroby limfoproliferacyjne, ang. <i>posttransplant lymphoproliferative disorders</i>
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALYG	zyskane lata życia skorygowane o jakość, ang. <i>Quality Adjusted Life Years Gained</i>
QALYs	lata życia skorygowane i jakość, ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>
R/R	nawrotowa/oporna, ang. <i>relapsed/refractory</i>
RCT	randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną, ang. <i>randomized controlled trial</i>
RMP	plan zarządzania ryzykiem, ang. <i>Risk Management Plan</i>
RMST	Restricted Mean Survival Time
RP	Rada Przejrzystości
SAEs	poważne zdarzenia niepożądane, ang. <i>serious adverse events</i>
SE	błąd standardowy, ang. <i>standard error</i>

SLL	chłoniak z małych limfocytów, ang. <i>small lymphocytic lymphoma</i>
SOC	System Organ Class
TEAE	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, ang. <i>treatment emergent adverse event</i>
TLS	zespół rozpadu guza, ang. <i>tumour lysis syndrome</i>
TLV	Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket
ULN	górna granica normy, ang. <i>upper limit of normal</i>
URPL	Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia, ang. <i>World Health Organization</i>
YLL	utraczone lata życia, ang. <i>Years of Life Lost</i>

1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

1.1 Przedmiot analizy

Przedmiotem analizy jest lek Breyanzi (lizokaptagen maraleucel) zarejestrowany we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po zastosowaniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego.

Pozostałe zarejestrowane wskazania leku Breyanzi stanowią: „leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym stopnia 3B (ang. *follicular lymphoma grade 3B*, FL3B) po zastosowaniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego” oraz „leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B (ang. *primary mediastinal B-cell lymphoma*, PMBCL) po zastosowaniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego”.

Leczenie produktem leczniczym Breyanzi polega na podaniu w infuzji pojedynczej dawki dyspersji żywych limfocytów T z ekspresją receptora CAR. Dawka docelowa wynosi 100×10^6 żywych limfocytów T z ekspresją receptora CAR. Leczenie wstępne obejmuje podawaną dożylnie przez 3 dni chemioterapię limfodeplecyjną złożoną z cyklofosfamidu i fludarabiny. Dodatkowo, 30 – 60 minut przed rozpoczęciem infuzji produktu leczniczego Breyanzi, u pacjenta należy zastosować premedykację paracetamolem i difenhydraminą lub innym lekiem przeciwhistaminowym H₁.

Breyanzi to produkt leczniczy do immunoterapii ukierunkowanej na antygen CD19, wykorzystującej zmodyfikowane genetycznie autologiczne komórki. Wiązanie się receptora CAR z antygenem CD19 ulegającym ekspresji na powierzchni zmienionych nowotworowo i prawidłowych limfocytów B indukuje aktywację i proliferację limfocytów T z ekspresją receptora CAR, uwalnianie cytokin prozapalnych i cytotoksyczne uśmiercanie komórek docelowych.

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii dorosłych osób z DLBCL oraz identyfikacja niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej w warunkach polskich, wraz z określeniem stopnia obciążenia chorobą i zbadanie możliwości przeprowadzenia modelowania farmakoekonomicznego.

1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL) to grupa nowotworów układu chłonnego wywodząca się z dojrzałych obwodowych limfocytów B, pochodzących z ośrodków rozmnażania. Pierwotnym umiejscowieniem DLBCL są najczęściej węzły chłonne, ale w 40% przypadków pierwotna lokalizacja może być pozawęzłowa (najczęściej przewód pokarmowy lub jądra, tarczyca, skóra, pierś, kości, mózg, u części pacjentów zajęty jest szpik kostny).

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B należą do chłoniaków agresywnych, w przebiegu których przeżycie chorych bez leczenia wynosi od kilku do kilkunastu miesięcy. DLBCL cechuje znaczna wrażliwość na immunochemioterapię i radioterapię, dlatego też u chorych na DLBCL leczenie powinno być wdrożone jak najwcześniej, a u zdecydowanej większości zasadniczym celem terapeutycznym powinno być uzyskanie całkowitej remisji i wyleczenia. Rokowanie u chorych na DLBCL zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania choroby i czynników rokowniczych. Odsetek wystąpienia odpowiedzi całkowitej (CR) u chorych w stopniu zaawansowania I–II według Ann Arbor wynosi prawie 100%, a przeżyć 5-letnich ponad 85%. w stopniu zaawansowania III–IV według Ann Arbor odsetek CR wynosi około 75%, a przeżyć 5-letnich 50–60%.

Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (współczynnik na 100 tys.) dla polskich pacjentów chorujących na chłoniaki nieziarnicze, na rok 2019 wynosił ogółem 138,90 (117,45-163,31), odpowiednio: 113,52 (90,50-140,18) dla kobiet i 165,93 (133,44-208,00) dla mężczyzn. Natomiast utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu YLL (współczynnik na 100 tys.) dla wspomnianej populacji wynosiły ogółem 132,09 (110,92-156,05), odpowiednio: 107,84 (85,18-134,06) dla kobiet i 157,92 (126,75-200,80) dla mężczyzn.

Według polskich wytycznych najskuteczniejszym postępowaniem w trzeciej i kolejnych liniach leczenia nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka rozlanego z dużych komórek B jest zastosowanie polatuzumabu wedotyiny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem bądź piksantronu. Przy czym wytyczne te opublikowane zostały w 2020 r. przed datą rejestracji ocenianego leku.

Wytyczne NCCN zalecają terapię CAR T-cell (axicabtagene ciloleucel lub tisagenlecleucel lub lisocabtagene maraleucel) u chorych, u których osiągnięto częściową remisję choroby po terapii drugiej linii (niezależnie od ich kwalifikacji do przeszczepu) oraz u chorych z nawrotem choroby po osiągnięciu remisji całkowitej po terapii drugiej linii lub z progresją choroby. Należy dodać, że autorzy nie wskazują na wyższość którejkolwiek z terapii CAR-T, traktowane są one równorzędnie.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r., w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki b-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)” finansowany jest: piksantron, polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem, **aksykabtagen cyloleucel oraz tisagenlecleucel**.

1.3 Ocena populacji docelowej

Oszacowania populacji zostały dokonane w oparciu o informacje zawarte w opracowaniu analitycznym dla leku Polivy (polatuzumab wedotyny) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych w ramach Funduszu Medycznego 2020.¹

Zgodnie z przyjętymi założeniami oszacowania, roczna liczebność populacji docelowej wyznaczona na podstawie opracowania dla leku Polivy wyniesie ok. **200 osób**.

Jako, że lek jest przyjmowany jednorazowo, pacjenci przyjmujący ocenianą technologię nie ulegają kumulacji, w związku z czym liczba osób kwalifikujących się do leczenia lekiem Breyanzi co roku będzie stała.

1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Zidentyfikowano 2 badania rejestracyjne dla produktu Breyanzi w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL) po zastosowaniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego. Były to jednoramiennie, wielośrodkowe, wielokohortowe, otwarte badania kliniczne fazy 1 oraz 2.

Jakość badań TRANSCEND-NHL-001 oraz TRANSCENDWORLD oceniono na wysoką (ocena 7/8) na podstawie skali NICE dla badań jednoramiennych. Szczegółową ocenę badań przedstawiają: Tabela 13 oraz Tabela 14.

Do głównych ograniczeń wyodrębnionych badań rejestracyjnych należą przede wszystkim: brak komparatora, prowadzenie badań metodą otwartej próby oraz krótki okres obserwacji i niska liczebność badanych w badaniu TRANSCENDWORLD.

W badaniach rejestracyjnych skuteczność leczenia oceniano na podstawie odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie oraz czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), CRR, PFS, EFS (tylko w badaniu TRANSCENDWORLD), a także OS.

Biorąc pod uwagę zalecenia wytycznych klinicznych, istnieje niepewność związana z brakiem bezpośredniego porównania ocenianej technologii do innych opcji terapeutycznych. Brak grupy kontrolnej powoduje, że wnioskowanie o istnieniu korzyści klinicznych ocenianego leczenia jest obciążone znaczną niepewnością i uniemożliwia ich ilościowe określenie bez odniesienia do danych historycznych lub porównania z naturalnym przebiegiem choroby, jednak metody te również nie pozwalają na uzyskanie dowodów o jakości porównywalnej z randomizowanym badaniem kontrolowanym.

Wymienione ograniczenia w znacznym stopniu mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.

1.5 Ocena siły interwencji

Z uwagi na brak grupy kontrolnej w badaniach 017001 (TRANSCEND NHL) i JCAR017-BCM-001 (TRANSCEND WORLD) nie jest możliwe wiarygodne obliczenie inkrementalnego efektu zdrowotnego ocenianej technologii w postaci QALYG lub LYG zatem szcunki te należy traktować z dużą dozą niepewności.

Wyniki uzyskane w badaniach rejestracyjnych różniły się między sobą, należy jednak podkreślić, że badania te różniły się wielkością badanej populacji (badanie TRANSCEND WORLD=36, badanie TRANSCEND NHL=216) oraz czasem obserwacji. W zakresie przeżycia całkowitego dłuższą medianą OS charakteryzowało się badanie TRANSCEND WORLD. Mediana OS w badaniu TRANSCEND NHL dla populacji oceny skuteczności wynosiła 12,4 miesiąca natomiast w badaniu TRANSCEND WORLD wynosiła 14,98 miesiąca. Z kolei wskaźnik obiektywnych i całkowitych odpowiedzi był korzystniejszy dla badania TRANSCEND NHL. Dotychczasowe wyniki wskazują, że ORR i CRR w populacji oceny skuteczności (badanie TRANSCEND NHL) wynosiły odpowiednio 72,7% oraz 53,2%, a w kohorcie 1 JCAR017 61,1% i 33,3% (badanie TRANSCEND WORLD). Czas trwania odpowiedzi (DoR) w badaniu TRANSCEND NHL wyniósł 20,2 miesiąca z medianą czasu obserwacji 19,9

¹ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Polivy (polatuzumab wedotyny) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 016/2020, Warszawa, 19.02.2021 r., str. 27.

miesiąca natomiast w badaniu TRANSCEND WORLD 3,5 miesiąca z medianą czasu obserwacji 11,37 miesiąca. Brak osiągnięcia górnej granicy przedziałów dla tego punktu końcowego świadczy o niedojrzałości wyników oraz krótkim okresie obserwacji co utrudnia wnioskowanie na temat skuteczności ocenianej interwencji i możliwości uzyskania trwałej, całkowitej odpowiedzi.

Ocena bezpieczeństwa przeprowadzona została na podstawie European Public Assessment (EPAR) dotyczącego leku Breyanzi oraz Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Breyanzi. Przedstawione wyniki opisane w EPAR obejmowały 4 badania: 2 opisane w niniejszym raporcie oraz dodatkowe 2 z czego jedno, JCAR017-BCM-002, dotyczyło terapii skojarzonej preparatu Breyanzi z innymi lekami.

Leczenie produktem Breyanzi zostało przerwane przed zakończeniem badania u 33,8% uczestników badań klinicznych stanowiących podstawę oceny bezpieczeństwa klinicznego analizowanego produktu leczniczego (z datą docięcia dla każdego z badań wskazaną w **Tabela 22. Status uczestnictwa pacjentów w badaniach uwzględnionych w podsumowaniu bezpieczeństwa klinicznego**). U 4,3% uczestników przerwanie przyjmowania produktu leczniczego nastąpiło z przyczyn innych niż śmierć.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi dowolnego stopnia były: neutropenia (67%), niedokrwistość (48%), CRS (39%), zmęczenie (38%) i małopłytkowość (37%).

Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były: CRS (17%), encefalopatia (11%), zakażenie nieokreślonym patogenem (6%), neutropenia (4%), małopłytkowość (4%), afazja (4%), gorączka (4%), zakażenie bakteryjne (4%), majaczenie (4%), drżenie (4%), gorączka neutropeniczna (3%) i niedociśnienie tętnicze (3%).

Do najczęstszych działań niepożądanych stopnia 3. lub wyższego należały: neutropenia (63%), niedokrwistość (35%), małopłytkowość (29%), leukopenia (21%), zakażenie nieokreślonym patogenem (9%) oraz gorączka neutropeniczna (8%).

Brak grupy kontrolnej i brak randomizacji uniemożliwiają wiarygodną interpretację wyników dotyczących jakości życia oraz skuteczności ocenianej technologii. Ograniczeniem jest również zbyt krótki okres obserwacji, ze względu na wciąż trwające badanie. Wnioskowanie o obecności bądź braku efektu leczenia oraz przybliżone jego oszacowanie na podstawie porównania wyników badań TRANSCEND NHL i TRANSCEND WORLD z danymi historycznymi lub z naturalnym przebiegiem choroby jest obciążone znaczną niepewnością.

1.6 Ocena ekonomiczna

Oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia w horyzoncie dożywotnym wyniósł 0,51 LYG (95% CI: 0,35; 0,64). Należy jednak podkreślić, że ze względu na niską jakość dowodów naukowych, obliczenia te obciążone są dużą niepewnością.

Przeprowadzone analizy wskazują, że oszacowany koszt leku Breyanzi dla jednego pacjenta wynosi ok. 2 mln PLN. Przy tak wysokiej cenie leku, aby terapia ocenianą technologią była opłacalna, należałoby się spodziewać efektu zdrowotnego na poziomie co najmniej 23 QUALYs. Ze względu na brak badań RCT można sądzić, że nie ma istotnych różnic pod względem skuteczności i bezpieczeństwa pomiędzy ocenianą technologią a pozostałymi preparatami CAR-T. Zatem w ocenie Agencji, niezrozumiała jest cena leku Breyanzi, przewyższająca dostępne komparatory. Cena najtańszego komparatora (Kymriah) wynosi 1 442 448,00 PLN i jest niższa o około 600 tys. od Breyanzi.

Odnaleziono jedną analizę ekonomiczną agencji HTA – CADTH. W oszacowaniach wskaźnik ICUR przedstawiony przez wnioskodawcę wynosił 127 679 CAD/QUALY (\approx 412 671 PLN/QALY) dla efektu zdrowotnego 3,32 QUALYs. W ocenie CADTH nie można określić szacunkowej efektywności kosztowej dla Breyanzi w porównaniu do chemioterapii ratunkowej lub innych terapii CAR-T z powodu ograniczonych dowodów klinicznych. Wyniki analizy ekonomicznej zaproponowanej przez wnioskodawcę przedstawiają efekt zdrowotny na poziomie 3,32 QUALYs, natomiast mediana dla OS z jednoramiennego badania TRANSCEND NHL wynosiła 12,4 miesiąca (95% CI: 9,2; 28 ,6), zatem wiarygodność uzyskanego QUALY może budzić pewne wątpliwości. Dodatkowo Komitet Ekspertów wskazuje brak uzasadnienia dla tak wysokiej ceny dla ocenianej technologii.

Podobne zastrzeżenia można mieć do odnalezionych analiz ekonomicznych, w których również przedstawione QUALYs przewyższają wyniki dla median OS uzyskanych z badań.

1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Wnioskowanie dotyczące analizowanej technologii obciążone jest wysoką niepewnością – poczynając od wyników analizy klinicznej, poprzez oszacowanie populacji docelowej, po założenia i wyniki oszacowań kosztu stosowania w perspektywie jednego pacjenta i grupy docelowej przyjęto szereg założeń warunkujących pewne ograniczenia wnioskowania.

2 PRZEDMIOT ANALIZY

W rozdziale przedstawiono dane dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz w oparciu o Raport EMA (ang. *European Public Assessment Report*, EPAR).

2.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Breyanzi, 1,1–70 × 10 ⁶ komórek/ml / 1,1–70 × 10 ⁶ komórek/ml, dyspersja do infuzji
Substancja czynna	lizokaptagen maraleucel (żywe limfocyty T z ekspresją receptora CAR [chimeryczny receptor antygenowy])
Oceniane wskazanie	Produkt leczniczy Breyanzi jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (ang. <i>diffuse large B-cell lymphoma</i> , DLBCL) po zastosowaniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego. ICD-10: C83.3 – Chłoniak rozlany z dużych komórek B ² ICD-11: 2A81 – Chłoniak rozlany z dużych komórek B ³ ORPHAcode: 544 – Chłoniak rozlany z dużych komórek B ⁴
Kryteria diagnostyczne	Przed rozpoczęciem infuzji produktu leczniczego Breyanzi muszą być dostępne: co najmniej 1 dawka tocilizumabu na pacjenta do zastosowania w przypadku wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (ang. <i>cytokine release syndrome</i> , CRS) oraz wyposażenie ratunkowe dla każdego pacjenta. Ośrodek leczniczy musi być w stanie uzyskać dostęp do dodatkowej dawki tocilizumabu w ciągu 8 godzin po podaniu każdej poprzedniej dawki. W wyjątkowym przypadku, kiedy tocilizumab nie jest dostępny z powodu niedoboru wymienionego w katalogu braków Europejskiej Agencji Leków, przed rozpoczęciem infuzji muszą być dostępne odpowiednie alternatywne środki do leczenia CRS zamiast tocilizumabu. Przed pobraniem komórek w celu wytworzenia produktu należy wykonać badania przesiewowe na obecność zakażenia wirusem HIV, czynnego zakażenia wirusem HBV i czynnego zakażenia wirusem HCV. Materiał pobrany metodą leukaferezy od pacjentów z czynnym zakażeniem wirusem HIV lub czynnym zakażeniem wirusem HCV nie zostanie dopuszczony do wytwarzania produktu. <u>Leczenie wstępne (chemioterapia limfodeplecyjna):</u> Należy podawać dożylnie przez 3 dni chemioterapię limfodeplecyjną złożoną z cyklofosfamidu w dawce 300 mg/m ² /dobę i fludarabiny w dawce 30 mg/m ² /dobę. Przed podaniem chemioterapii limfodeplecyjnej i produktu leczniczego Breyanzi pacjentów należy poddać ponownej ocenie klinicznej, aby upewnić się, że nie ma powodów uzasadniających opóźnienie leczenia. <u>Premedykacja:</u> W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia reakcji na infuzję u pacjenta należy zastosować premedykację paracetamolem i difenhydraminą (25–50 mg dożylnie lub doustnie) lub innym lekiem przeciwhistaminowym H1 na około 30–60 minut przed rozpoczęciem infuzji produktu leczniczego Breyanzi. Należy unikać profilaktycznego stosowania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym, ponieważ mogą mieć wpływ na działanie produktu leczniczego Breyanzi.
Pozostałe zarejestrowane wskazania	Produkt leczniczy Breyanzi jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B (ang. <i>primary mediastinal B-cell lymphoma</i> , PMBCL) oraz chłoniakiem grudkowym stopnia 3B (ang. <i>follicular lymphoma grade 3B</i> , FL3B) po zastosowaniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego. ICD-10: C85.20 – Pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B ⁵ ICD-11: 2A81.0 – Pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B ⁶ ICD-10: C82.40 – Chłoniak grudkowy stopnia 3B ⁷ ICD-11: 2A80, XH6RN1 – Chłoniak grudkowy stopnia 3 ⁸
Dawkowanie	Leczenie polega na podaniu w infuzji pojedynczej dawki dyspersji żywych limfocytów T z ekspresją receptora CAR zawartej w jednej lub większej liczbie fiolek. Dawka docelowa wynosi 100 × 10 ⁶ żywych limfocytów T z ekspresją receptora CAR (i obejmuje dwa składniki: składnik z komórkami CD4+ i składnik z komórkami CD8+ w docelowym stosunku 1:1) w zakresie 44–120 × 10 ⁶ żywych limfocytów T z ekspresją receptora CAR.

² <https://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/C00-D49/C81-C96/C83-/C83.3> [dostęp: 17.08.2022].

³ <https://icd.who.int/browse11/l-m/en/#http://id.who.int/icd/entity/1946973604> [dostęp: 25.10.2022].

⁴ [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=8749&Disease_Search_diseaseGroup=diffuse-large-B-cell-lymphoma&Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Diffuse-large-B-cell-lymphoma&title=Diffuse%20large%20B-cell%20lymphoma&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=8749&Disease_Search_diseaseGroup=diffuse-large-B-cell-lymphoma&Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Diffuse-large-B-cell-lymphoma&title=Diffuse%20large%20B-cell%20lymphoma&search=Disease_Search_Simple) [dostęp: 08.02.2023]

⁵ <https://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/C00-D49/C81-C96/C85-/C85.20> [dostęp: 17.08.2022].

⁶ <https://icd.who.int/browse11/l-m/en/#http://id.who.int/icd/entity/950282079> [dostęp: 25.10.2022].

⁷ <https://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/C00-D49/C81-C96/C82-/C82.40> [dostęp: 17.08.2022].

⁸ <https://icd.who.int/browse11/l-m/en/#http://id.who.int/icd/entity/2f728126881> [dostęp: 25.10.2022].

Droga podania	Infuzja dożylna
Mechanizm działania	<p>Breyanzi to produkt leczniczy do immunoterapii ukierunkowanej na antygen CD19, wykorzystującej zmodyfikowane genetycznie autologiczne komórki, podawany w postaci o ustalonym składzie w celu zmniejszenia zmienności dawki limfocytów T CD8+ i CD4+. Receptor CAR składa się z jednołańcuchowego fragmentu zmiennego (ang. <i>single-chain variable fragment</i>, scFv) pozyskanego z mysiego przeciwciała monoklonalnego FMC63, regionu zawiasowego IgG4, domeny przezbłonowej CD28, domeny kostymulacyjnej 4-1BB (CD137) oraz domeny aktywacyjnej zeta CD3. Sygnalizacja z udziałem domeny zeta CD3 ma krytyczne znaczenie dla inicjowania aktywacji limfocytów T i aktywności przeciwnowotworowej, natomiast sygnalizacja za pośrednictwem domeny 4-1BB (CD137) zwiększa rozprzestrzenianie i utrzymywanie się produktu leczniczego Breyanzi.</p> <p>Wiązanie się receptora CAR z antygenem CD19 ulegającym ekspresji na powierzchni zmienionych nowotworowo i prawidłowych limfocytów B indukuje aktywację i proliferację limfocytów T z ekspresją receptora CAR, uwalnianie cytokin prozapalnych i cytotoksyczne uśmiercanie komórek docelowych.</p>
Grupa ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01 – Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące; cytostatyki.
Status leku sierocego	Decyzja wykonawcza KE na mocy rozporządzenia (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady <ul style="list-style-type: none"> DLBCL – 17.07.2017 r., EU/3/17/1890.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania (ang. <i>Periodic Safety Update Reports</i> , PSURs).
Data dopuszczenia do obrotu	04.04.2022 r. Breyanzi, 1,1–70 × 10 ⁶ komórek/ml / 1,1–70 × 10 ⁶ komórek/ml, dyspersja do infuzji – EU/1/22/1631/001
Podmiot odpowiedzialny	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Irlandia

Źródło: ChPL Breyanzi.

2.2 Szczegółowe warunki stosowania

2.2.1. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną poniżej:

- Cryostor CS10;
- Sodu chlorek;
- Sodu glukonian;
- Sodu octan trójwodny;
- Potasu chlorek;
- Magnezu chlorek;
- Albumina ludzka;
- N-acetylo-DL-tryptofan;
- Kwas kaprylowy;
- Woda do wstrzykiwań.

Należy wziąć pod uwagę przeciwwskazania do stosowania chemioterapii limfodeplecyjnej.

Komentarz analityków:

Leczenie docelowe poprzedza podanie chemioterapii pomostowej, by zapobiec gwałtownemu pogorszeniu się stanu pacjenta w trakcie 4–5-tygodniowej przerwy między leukaferazą a infuzją komórek CAR-T. Chemioterapia kondycjonująca, która poprzedza infuzję limfocytów CAR-T, jest bardzo obciążająca dla organizmu. Przyczynia się do rozwoju m.in. niedokrwistości, trombocytopenii oraz neutropenii.⁹ Zespół medyczny powinien wziąć pod uwagę wiele danych na temat pacjenta, np. ogólny stan zdrowia pacjenta w momencie kwalifikowania do terapii, a także leczenie, które pacjent przechodził w przeszłości celu podjęcia decyzji, czy pacjent jest w stanie przejść ten proces. Należy podkreślić, że oceniane wskazanie obejmuje pacjentów, którzy nie zareagowali na co najmniej dwie rutynowo stosowane metody leczenia nowotworu, w związku z czym ich stan zdrowia może nie pozwalać na rozpoczęcie kolejnej, wymagającej terapii.

⁹ K. Karwicka et al., *Innowacyjna terapia CAR-T w leczeniu nowotworów hematologicznych — wybrane aspekty genetyczne i immunologiczne*, Hematologia 2020, tom 11, nr 3, 166–182

2.2.2. Diagnostyka

2.2.1.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Breyanzi, diagnostyka przy kwalifikacji do leczenia powinna obejmować:

- badania przesiewowe na obecność zakażenia wirusem HIV, czynnego zakażenia wirusem HBV i czynnego zakażenia wirusem HCV (materiał pobrany metodą leukaferazy od pacjentów z czynnym zakażeniem wirusem HIV lub czynnym zakażeniem wirusem HCV nie zostanie dopuszczony do wytwarzania produktu);
- przeprowadzenie oceny klinicznej pacjenta przed podaniem chemioterapii limfodeplecyjnej i produktu leczniczego Breyanzi, w celu wykluczenia powodów uzasadniających opóźnienie leczenia (szczególnie: nieustępujące, ciężkie działania niepożądane (w szczególności zdarzenia dotyczące płuc, zdarzenia dotyczące serca lub niedociśnienie tętnicze), w tym ciężkie działania niepożądane występujące po uprzednim zastosowaniu chemioterapii; czynne, niekontrolowane zakażenia lub choroby zapaalne; czynna choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. *graft-versus-host disease*, GVHD));
- morfologię krwi z rozmazem;
- oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy i klirens kreatyniny (nie przeprowadzono badań klinicznych z udziałem pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek – z klirensem kreatyniny ≤ 30 ml/min);
- oznaczenie stężenia kwasu moczowego (w celu zapobiegania wystąpieniu zespołu rozpadu guza (ang. *tumour lysis syndrome*, TLS), poprzez wdrożenie allopurynolu lub alternatywnego leczenia profilaktycznego przed infuzją produktu leczniczego Breyanzi);
- ocenę masy guza (w badaniach klinicznych duża masa guza przed infuzją produktu leczniczego Breyanzi wiązała się z większą częstością występowania zespołu uwalniania cytokin (ang. *cytokine release syndrome*, CRS) oraz zespołu rozpadu guza (ang. *tumour lysis syndrome*, TLS));
- wykluczenie ciąży u kobiet w wieku rozrodczym.

Komentarz analityków:

Na podstawie informacji zawartych w EPAR Breyanzi, w opinii analityków Agencji należałoby rozważyć dodatkowo (do konsultacji z ekspertami klinicznymi):

- oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;
- oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;
- oznaczenie stężenia bilirubiny;
- badanie zdolności dyfuzji gazów w płucach – DL_{CO} ;
- oznaczenie wysycenia hemoglobiny tlenem (SaO_2) za pomocą pulsoksymetru;
- ocenę LVEF wykonaną metodą ECHO/MUGA.

Ponadto w istniejącym programie lekowym B.93. LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKI ROZLANE Z DUŻYCH KOMÓREK B ORAZ INNE CHŁONIAKI B-KOMÓRKOWE (ICD-10: C83, C85), badania przy kwalifikacji do leczenia oraz bezpośrednio przed podaniem CAR-T obejmują:

- ocenę płynu mózgowo-rdzeniowego (w uzasadnionych przypadkach);
- badania obrazowe ośrodkowego układu nerwowego (CT lub NMR);
- badania radiologiczne potwierdzające wznowę lub oporność choroby, z zastosowaniem CT lub NMR lub PET-CT;
- EKG;
- białka ostrej fazy (CRP, ferrytyna);
- oznaczenie parametrów krzepnięcia krwi (PT, aPTT, INR, fibrynogen).

2.2.1.2 Monitorowanie

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Breyanzi, monitorowanie podczas leczenia powinno obejmować:

- kontrolę objawów przedmiotowych i podmiotowych CRS, zdarzeń neurologicznych i innych działań toksycznych: 2–3 razy w pierwszym tygodniu po podaniu infuzji; po pierwszym tygodniu częstość kontroli powinna być ustalona zgodnie z zaleceniami lekarza, a kontrole należy kontynuować przez co najmniej 4 tygodnie po infuzji;

- kontrolę objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia;
- kontrolę objawów przedmiotowych i podmiotowych TLS;
- morfologię krwi z rozmazem;
- oznaczenie stężenia immunoglobulin;
- kontrolę pod kątem wystąpienia wtórnych nowotworów złośliwych przez całe życie pacjenta.

Komentarz analityków:

Na podstawie informacji zawartych w EPAR Breyanzi, w opinii analityków Agencji należałoby rozważyć dodatkowo (do konsultacji z ekspertami klinicznymi):

- *oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy i klirens kreatyniny;*
- *oznaczenie stężenia kwasu moczowego;*
- *oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;*
- *oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;*
- *oznaczenie stężenia bilirubiny;*
- *badanie zdolności dyfuzji gazów w płucach – DL_{CO};*
- *oznaczenie wysycenia hemoglobiny tlenem (SaO₂) za pomocą pulsoksymetru;*
- *ocenę LVEF wykonaną metodą ECHO/MUGA.*

Ponadto w istniejącym programie lekowym B.93. LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKI ROZLANE Z DUŻYCH KOMÓREK B ORAZ INNE CHŁONIAKI B-KOMÓRKOWE (ICD-10: C83, C85), badania przy monitorowaniu leczenia CAR-T obejmują:

- *CRP, ferrytynę, fibrynogen, LDH, PT, aPTT, INR oraz D-dimer (przy zaistnieniu innych wskaźników wykonywanie badań zgodnie z nimi);*
- *monitorowanie z zastosowaniem CT lub NMR lub PET-CT.*

3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego

3.1.1 Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)

Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) produkt leczniczy Breyanzi stosowany we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym stopnia 3B po zastosowaniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego, klasyfikowany jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii: Chłoniak nieziarniczy (C82-C85.29, C85.7-C86.6, C96-C96.9). W Polsce w 2019 roku współczynnik zapadalności w przeliczeniu na 100 tys. osób wyniósł 11.0, natomiast chorobowość związana ze wskazaniem Chłoniak nieziarniczy (C82-C85.29, C85.7-C86.6, C96-C96.9) wynosiła 45.6/100 tys. u obu płci.

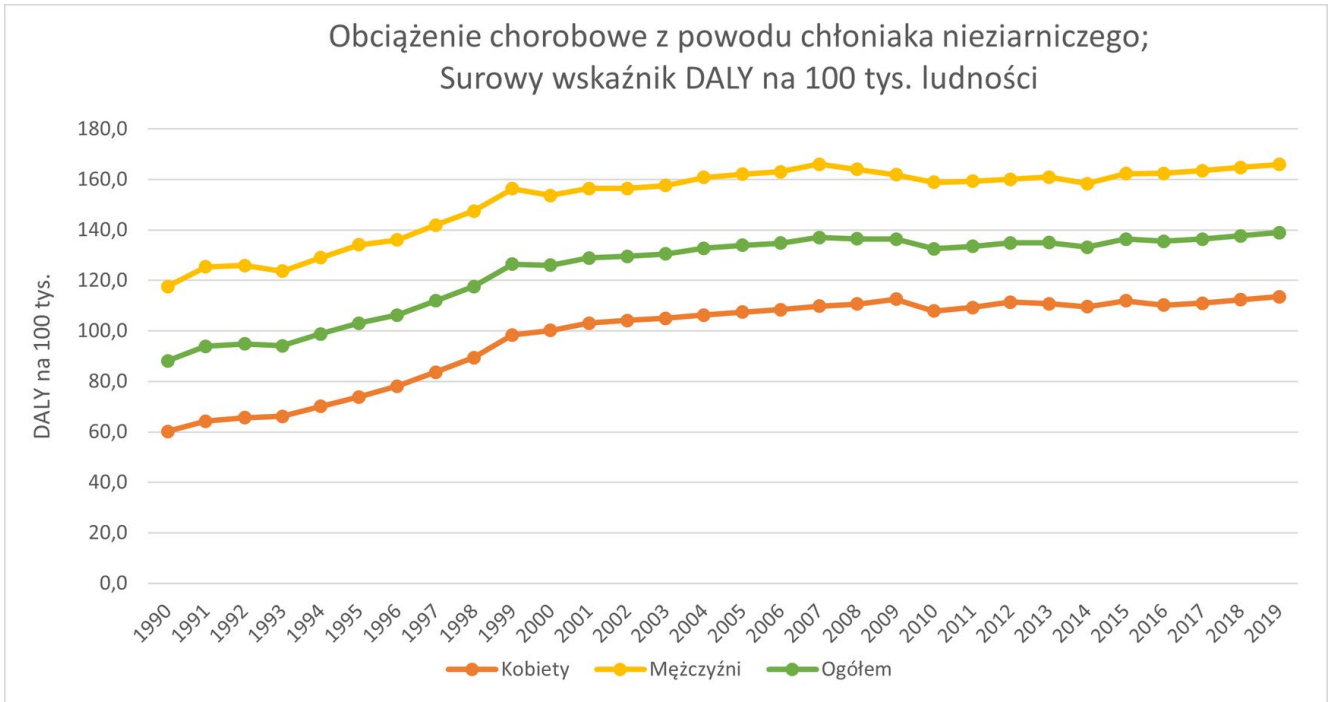
Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wyniosło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia **DALY** (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. *Disability Adjusted Life-Years*), współczynnik na 100 tys. (przedział 95% CI):
 - Ogółem: 138,90 (117,45; 163,31);
 - Kobiety: 113,52 (90,50; 140,18);
 - Mężczyźni: 165,93 (133,44; 208,00);

W tym:

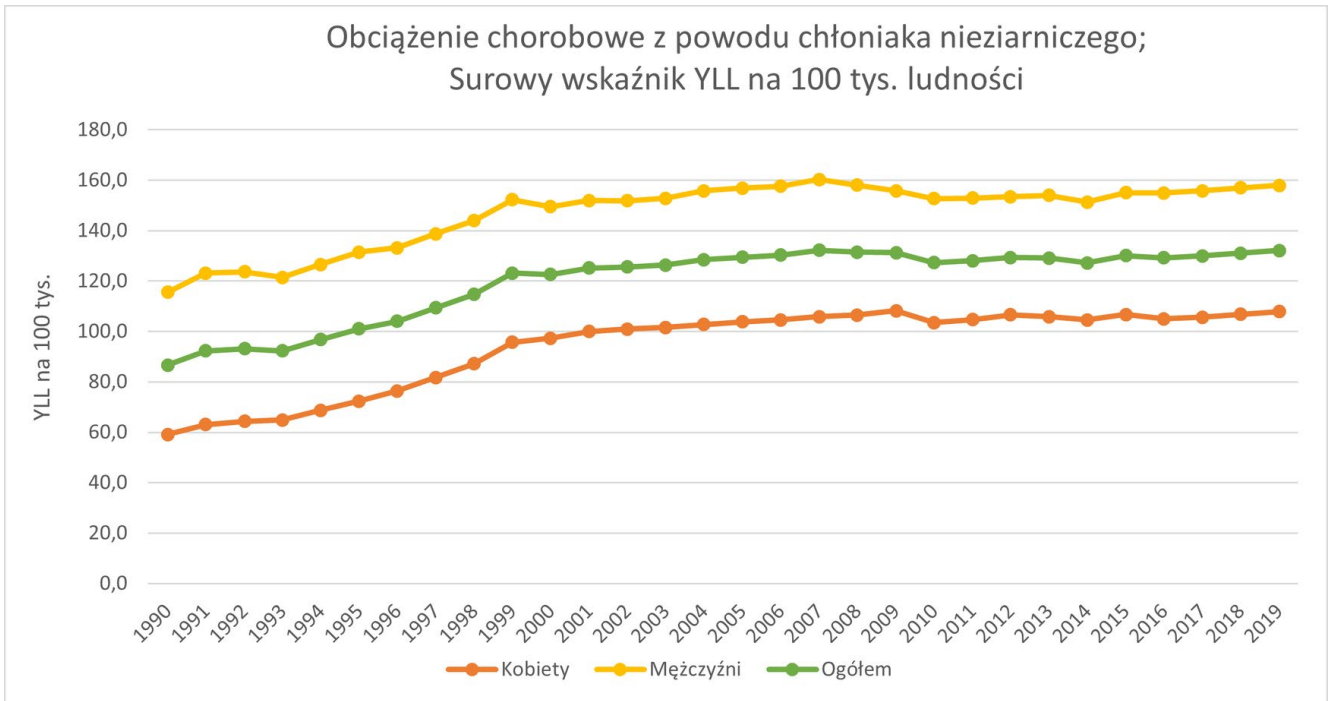
- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (Utracone lata życia; ang. *Years of Life Lost*, YLL), współczynnik na 100 tys. (przedział 95% CI):
 - Ogółem: 132,09 (110,92; 156,05);
 - Kobiety: 107,84 (85,18; 134,06);
 - Mężczyźni: 157,92 (126,75; 200,80).

Poniżej przedstawiono wykresy trendów dla omawianych wyżej wskaźników w latach 1990–2019.



Rys 1. Analiza trendu wskaźnika DALY w latach 1990-2019

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, [dostęp: 21.12.2022].



Rys 2. Analiza trendu wskaźnika YLL w latach 1990-2019

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, [dostęp: 21.22.2022].

Zgodnie z przygotowanym przez Instytut Miar Zdrowia i Ewaluacji (IHME) raportem dot. globalnego obciążenia chorobami w 2019 r. wagi niesprawności dla chłoniaka niezziarniczego zostały oszacowane w zależności od fazy choroby i wynoszą od 0,288 dla nowo zdiagnozowanego chłoniaka niezziarniczego, przez 0,049 w kontrolowanej fazie choroby, do 0,54 w terminalnej fazie choroby. Średnie wagi niepełnosprawności w poszczególnych fazach, wraz z ich przedziałami ufności, przedstawiono w tabeli poniżej. Należy mieć na uwadze, że poniższe wartości

są wyznaczone dla wszystkich chłoniaków nieziarniczych, bez wyszczególnienia chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL).

Tabela 2. Wagi niesprawności w poszczególnych fazach chłoniaka nieziarniczego

Rozpoznanie GBD	Stopień ciężkości choroby	Opis stanu zdrowia	Waga niesprawności
Chłoniak nieziarniczy	Nowotwór, diagnostyka i terapia podstawowa	Pacjent odczuwa ból, nudności, zmęczenie i silny lęk oraz znacząco traci na wadze.	0.288 (0.193-0.399)
	Nowotwór, przerzuty	Pacjent odczuwa silny ból, skrajne zmęczenie i silny lęk oraz znacząco traci na wadze.	0.451 (0.307-0.6)
	Faza terminalna, leczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Pacjent znacznie traci na wadze oraz regularnie stosuje silne leki w celu uniknięcia ciągłego bólu; Pacjent nie ma apetytu, odczuwa nudności i musi spędzać większość dnia w łóżku.	0.54 (0.377-0.687)
	Ogólna nieskomplikowana choroba: zmartwienia i codzienne przyjmowanie leków	Pacjent ma chorobę przewlekłą, która wymaga codziennego przyjmowania leków i powoduje pewien niepokój, ale w minimalnym stopniu wpływa na wykonywanie codziennych czynności.	0.049 (0.031-0.072)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, [dostęp: 21.12.2022].

Tabela 3. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym

-	Kobiety	Mężczyźni	Obie płcie
YLL [wartość bezwgl. (zakres)]	21 380,01 (26 578,45; 16 888,59)	29 387,02 (37 366,77; 23 585,92)	50 767,03 (59 977,32; 42 631,98)
DALY [wartość bezwgl. (zakres)]	22 507,28 (27 792,53; 17 943,27)	30 878,09 (38 706,38; 24 832,17)	53 385,37 (62 765,72; 45 140,17)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, [dostęp: 21.12.2022].

Podsumowanie:

Wskaźniki DALYs oraz YLLs należy traktować jako orientacyjne z uwagi na ograniczone możliwości bazy GBD, w której nie ma informacji o obciążeniu chorobowym w specyficznym wskazaniu, jakim jest chłoniak grudkowy stopnia 3B. GBD 2019 uwzględnia jednostkę chorobową poszerzoną w stosunku do ocenianej, tj. chłoniak nieziarniczy (C82-C85.29, C85.7-C86.6, C96-C96.9) – dotyczy ona bardziej ogólnej populacji.

3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne

Chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL)

Klasyfikacja ICD-10¹⁰:

C83 Chłoniaki nieziarnicze

C83.3 Chłoniak rozlany z dużych komórek B

Klasyfikacja ICD-11¹¹:

2A81 Chłoniak rozlany z dużych komórek B

ORPHAcode¹²:

544 Chłoniak rozlany z dużych komórek B

¹⁰ <https://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/C00-D49/C81-C96/C83-/C83.3> [dostęp: 17.08.2022].

¹¹ <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/1946973604> [dostęp: 25.10.2022].

¹² [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=8749&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=diffuse-large-B-cell-lymphoma&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Diffuse-large-B-cell-lymphoma&title=Diffuse%20large%20B-cell%20lymphoma&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=8749&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=diffuse-large-B-cell-lymphoma&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Diffuse-large-B-cell-lymphoma&title=Diffuse%20large%20B-cell%20lymphoma&search=Disease_Search_Simple) [dostęp: 08.02.2023].

Definicja^{13,14,15}

Chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL) to grupa nowotworów układu chłonnego wywodząca się z dojrzałych obwodowych limfocytów B, pochodzących z ośrodków rozmnażania. Pierwotnym umiejscowieniem DLBCL są najczęściej węzły chłonne, ale w 40% przypadków pierwotna lokalizacja może być pozawęzłowa (najczęściej przewód pokarmowy lub jądra, tarczyca, skóra, pierś, kości, mózg, u części pacjentów zajęty jest szpik kostny).

W klasyfikacji WHO z 2016 r. wyróżnia się następujące, główne grupy nowotworów układu chłonnego:

- nowotwory limfoidalne (białaczkochłoniaki limfoblastyczne) z komórek prekursorowych B i T/NK (ang. *precursor lymphoid neoplasms*);
- **nowotwory z dojrzałych komórek B (ang. *mature B-cell neoplasms*), w tym:**
 - chłoniaki z małych komórek B:
 - przewlekła białaczka limfocytowa/chłoniak z małych limfocytów (ang. *chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma*, CLL/SLL),
 - białaczka włochatokomórkowa (ang. *hairy cell leukemia*, HCL),
 - chłoniaki strefy brzeżnej (ang. *marginal zone lymphoma*, MZL),
 - chłoniak grudkowy (ang. *follicular lymphoma*, FL),
 - chłoniak limfoplazmocytowy / makroglobulinemia Waldenströma (ang. *lymphoplasmacytic lymphoma / Waldenström macroglobulinemia*, LPL/WM),
 - chłoniak z komórek płaszczka (ang. *mantle cell lymphoma*, MCL)
 - **chłoniaki z dużych i średnich komórek B:**
 - **chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL) i jego warianty,**
 - chłoniaki z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (ang. *high-grade B-cell lymphoma*, HGBL),
 - chłoniak Burkitta;
- nowotwory z dojrzałych komórek T i NK (ang. *mature T- and NK-cell neoplasms*);
- potransplantacyjne choroby limfoproliferacyjne (ang. *posttransplant lymphoproliferative disorders*, PTLD);
- nowotwory z komórek histiocytarnych i dendrytycznych (ang. *histiocytic and dendritic cell neoplasms*);
- chłoniak Hodgkina (ang. *Hodgkin lymphoma*).

Nowotwory limfoidalne z komórek prekursorowych B i T/NK oraz nowotwory z dojrzałych komórek B i T/NK zaliczane są do chłoniaków nie-Hodgkina (ang. *non-Hodgkin lymphoma*, NHL), w przeszłości nazywanych chłoniakami nieziarniczymi.

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

W ramach grupy NHL ze względu na morfologię komórek wyróżnia się 4 podtypy DLBCL: postać centroblastyczną, immunoblastyczną, anaplastyczną oraz tzw. chłoniaka z komórek B bogatego w limfocyty T/histiocyty (ang. *T-cell/histiocyte rich B-cell lymphoma*).

Epidemiologia^{16,17}

¹³ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Polivy (polatuzumab wędotyny) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych*, Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 016/2020, Warszawa, 19.02.2021 r., str. 13.

¹⁴ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: oporny, nawrotowy chłoniak z dużych komórek B (ICD-10: C83)*, Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych Nr OT.422.141.2020, Warszawa, 10.11.2020 r., str. 10.

¹⁵ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Minjuvi (tafasytamab) we wskazaniu: w skojarzeniu z lenalidomidem, a następnie w monoterapii w leczeniu pacjentów dorosłych z nawrotową albo oporną na leczenie postacią chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (ASCT)*, Opracowanie analityczne, Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022 Nr: 15/2022, Warszawa, 03.02.2022 r., str. 19.

¹⁶ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: oporny, nawrotowy chłoniak z dużych komórek B (ICD-10: C83)*, Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych Nr OT.422.141.2020, Warszawa, 10.11.2020 r., str. 10.

¹⁷ U. Wojciechowska, J. Didkowska i in., *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2019 roku*, Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/publikacje/> [dostęp: 04.10.2022].

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B są najczęściej występującą grupą chłoniaków spośród wszystkich nowotworów układu chłonnego (ok. 35%), w tym chłoniaków agresywnych (ok. 80%). W Europie częstość występowania DLBCL szacuje się na 3,8 przypadków na 100 000 ogólnej populacji na rok i wzrasta ona z wiekiem – od 2/100 000 w wieku 20–24 lat, przez 45/100 000 w wieku 60–64 lat, do 112/100 000 w wieku 80–84 lat. Chłoniaki rozlane z dużych komórek B stanowią około 30-40% wszystkich chłoniaków nieziarnicznych.

Według danych KRN w 2019 r. zarejestrowano w Polsce 1 510 nowych zachorowań na chłoniaki nieziarnicze rozlane (ang. *Non-Hodgkin diffuse lymphomas*), w tym 790 przypadków u mężczyzn oraz 720 przypadków u kobiet. Łączna liczba zgonów z powodu tych nowotworów wyniosła 506 osób, w tym 254 kobiety i 252 mężczyzn. Tabela 4 przedstawia wartości współczynników zachorowalności i umieralności na chłoniaki nieziarnicze rozlane w Polsce w 2019 roku.

Tabela 4. Współczynniki zachorowalności i umieralności na chłoniaki nieziarnicze rozlane w Polsce w 2019 roku

–	Współczynnik surowy (rzeczywisty) [na 100 000 osób]		Współczynnik standaryzowany wg populacji światowej [na 100 000 osób]		Współczynnik standaryzowany wg populacji europejskiej [na 100 000 osób]	
	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni
Współczynnik zachorowalności	3,6	4,3	1,8	2,6	3,5	5,1
Współczynnik umieralności	1,3	1,4	0,5	0,7	1,2	1,8

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych KRN, U. Wojciechowska, J. Didkowska i in., *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2019 roku*, Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/publikacje/> [dostęp: 04.10.2022].

Rozpoznanie¹⁸

Ostateczne rozpoznanie DLBCL ustala się wyłącznie na podstawie badania histopatologicznego (pobiera się cały węzeł lub fragment zajętego narządu), które musi być w każdym przypadku uzupełnione oceną stopnia zaawansowania klinicznego choroby według skali Ann Arbor i czynników rokowniczych wchodzących w zakres Międzynarodowego Indeksu Progностycznego (IPI). IPI jest określany podczas wstępnej diagnozy i opiera się na wieku, stadium choroby zgodnie z klasyfikacją Ann Arbor, aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH), punktacji stanu ogólnego według kryteriów Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) i liczbie pozawęzłowych lokalizacji chłoniaka.

Rokowanie¹⁹

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B należą do chłoniaków agresywnych, w przebiegu których przeżycie chorych bez leczenia wynosi od kilku do kilkunastu miesięcy. DLBCL cechuje znaczna wrażliwość na immunochemioterapię i radioterapię, dlatego też u chorych na DLBCL leczenie powinno być wdrożone jak najwcześniej, a u zdecydowanej większości zasadniczym celem terapeutycznym powinno być uzyskanie całkowitej remisji i wyleczenia. Rokowanie u chorych na DLBCL zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania choroby i czynników rokowniczych. Odsetek wystąpienia odpowiedzi całkowitej (CR) u chorych w stopniu zaawansowania I–II według Ann Arbor wynosi prawie 100%, a przeżyć 5-letnich ponad 85%. w stopniu zaawansowania III–IV według Ann Arbor odsetek CR wynosi około 75%, a przeżyć 5-letnich 50–60%.

Populację docelową rozpatrywaną w ramach niniejszej analizy stanowią dorośli chorzy z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B po zastosowaniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego. Nawrotowy DLBCL oznacza pojawienie się nowych zmian po uzyskaniu odpowiedzi na wcześniej stosowane leczenie, natomiast oporny DLBCL stwierdzany jest w przypadku braku uzyskania odpowiedzi na wcześniej stosowaną terapię. Przyjmuje się, że u około 20-30% chorych z DLBCL występuje nawrót choroby, a u 10-15% chorych występuje pierwotna oporność na leczenie. Większość nawrotów pojawia się w pierwszych 3 latach trwania choroby, tylko 10% występuje później niż 5 lat od zakończenia leczenia.

¹⁸ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Minjuvi (tafasytamab) we wskazaniu: w skojarzeniu z lenalidomidem, a następnie w monoterapii w leczeniu pacjentów dorosłych z nawrotową albo oporną na leczenie postacią chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (ASCT)*, Opracowanie analityczne, Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022 Nr: 15/2022, Warszawa, 03.02.2022 r., str. 20.

¹⁹ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Minjuvi (tafasytamab) we wskazaniu: w skojarzeniu z lenalidomidem, a następnie w monoterapii w leczeniu pacjentów dorosłych z nawrotową albo oporną na leczenie postacią chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (ASCT)*, Opracowanie analityczne, Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022 Nr: 15/2022, Warszawa, 03.02.2022 r., str. 21.

3.1.3. Kryteria populacji docelowej

Tabela 5. Kryteria populacji docelowej z ChPL oraz badań rejestracyjnych

Wskazanie ChPL	Kryteria kwalifikacji do badania rejestracyjnego
<p><u>Wskazanie do stosowania:</u> Produkt leczniczy Breyanzi jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (ang. <i>diffuse large B-cell lymphoma</i>, DLBCL), pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B (ang. <i>primary mediastinal B-cell lymphoma</i>, PMBCL) oraz chłoniakiem grudkowym stopnia 3B (ang. <i>follicular lymphoma grade 3B</i>, FL3B) po zastosowaniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego.</p> <p><u>Przeciwwskazania:</u> Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną poniżej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cryostor CS10; • Sodu chlorek; • Sodu glukonian; • Sodu octan trójwodny; • Potasu chlorek; • Magnezu chlorek; • Albumina ludzka; • N-acetylo-DL-tryptofan; • Kwas kaprylowy; • Woda do wstrzykiwań. <p>Należy wziąć pod uwagę przeciwwskazania do stosowania chemioterapii limfodeplecyjnej.</p> <p><u>Specjalne środki ostrożności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Identyfikowalność <p>Należy przestrzegać wymogów dotyczących identyfikowalności produktów leczniczych stosowanych w zaawansowanych terapiach komórkowych. W celu zapewnienia identyfikowalności, nazwę produktu, numer serii oraz imię i nazwisko leczonego pacjenta należy przechowywać przez okres 30 lat od upłynięcia terminu ważności produktu.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie autologiczne <p>Produkt leczniczy Breyanzi jest przeznaczony wyłącznie do stosowania autologicznego i w żadnym wypadku nie może być podawany innym pacjentom. Nie wolno podawać produktu leczniczego Breyanzi, jeśli dane identyfikacyjne pacjenta zamieszczone na pudełkach tekturowych, fiolkach i w certyfikacie dopuszczenia do infuzji (RfIC) nie są zgodne z danymi pacjenta, który ma otrzymać infuzję.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Powody opóźnienia leczenia <p>Ze względu na zagrożenia związane z leczeniem produktem leczniczym Breyanzi należy opóźnić podanie infuzji w przypadku wystąpienia u pacjenta któregośkolwiek z poniższych schorzeń:</p> <ul style="list-style-type: none"> o nieustępujące, ciężkie działania niepożądane (w szczególności zdarzenia dotyczące płuc, zdarzenia dotyczące serca lub niedociśnienie tętnicze), w tym ciężkie działania niepożądane występujące po uprzednim zastosowaniu chemioterapii; o czynne, niekontrolowane zakażenia lub choroby zapalne; o czynna choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. <i>graft-versus-host disease</i>, GVHD). <ul style="list-style-type: none"> • Krwiodawstwo, dawstwo narządów, tkanek i komórek <p>Pacjenci leczeni produktem leczniczym Breyanzi nie powinni być dawcami krwi, narządów, tkanek ani komórek przeznaczonych do przeszczepienia.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chłoniak ośrodkowego układu nerwowego (OUN) <p>Brak doświadczenia w stosowaniu produktu leczniczego Breyanzi u pacjentów z pierwotnym chłoniakiem OUN. Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania produktu leczniczego Breyanzi u pacjentów z wtórnym chłoniakiem OUN jest ograniczone.</p>	<p>Badanie TRANSCEND NHL – Kohorta DLBCL</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 18 lat. • Nawrotowy lub oporny na leczenie (R/R) chłoniak niezajrzynkowy (ang. <i>non-Hodgkin lymphoma</i>, NHL) z komórek B o następujących histologiach: <ul style="list-style-type: none"> o Chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. <i>Diffuse large B-cell lymphoma</i>, DLBCL) bliżej nieokreślony (ang. <i>not otherwise specified</i>, NOS; w tym DLBCL przekształcony z chłoniaka grudkowego i innych chłoniaków o powolnym przebiegu [ang. <i>indolent NHL</i>, iNHL] takich jak: przewlekła białaczka limfocytowa [ang. <i>chronic lymphocytic leukaemia</i>, CLL], chłoniak z małych limfocytów [ang. <i>small lymphocytic lymphoma</i>, SLL], chłoniak strefy brzeżnej [ang. <i>marginal zone lymphoma</i>, MZL] i inne chłoniaki [w tym makroglobulinemia Waldenströma]); o Chłoniak o wysokim stopniu złośliwości (ang. <i>high grade lymphoma</i>, HGL) z rearanzacją genów MYC i BCL2 i/lub BCL6 oraz histologią DLBCL; o Pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B (ang. <i>primary mediastinal B-cell lymphoma</i>, PMBCL) oraz o Chłoniak grudkowy stopnia 3B (ang. <i>follicular lymphoma grade 3B</i>, FL3B). • Uczestnicy badania musieli być leczeni antracykliną i rytuksymabem (lub innym środkiem ukierunkowanym na CD20) oraz wykazywać chorobę R/R po co najmniej 2 liniach terapii lub po autologicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>autologous haematopoietic stem cell transplant</i>, auto-HSCT). • Histologiczne potwierdzenie rozpoznania w momencie nawrotu choroby. • Choroba PET-pozytywna według klasyfikacji lugańskiej (Cheson, 2014). • Status sprawności Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) wynoszący 0 lub 1 (status ECOG wynoszący 2 był również dopuszczalny do czasu zmiany protokołu nr 5). • Odpowiednia czynność narządów, określona jako: <ul style="list-style-type: none"> o czynność szpku kostnego odpowiednia do otrzymania chemioterapii ograniczającej rozprzestrzenianie się chłoniaka (ang. <i>lymphodepleting chemotherapy</i>, LDC); o kreatynina w surowicy wynosząca $\leq 1,5 \times$ górna granica normy (ang. <i>upper limit of normal</i>, ULN) dostosowana do wieku lub obliczony klirens kreatyniny (Cockcroft i Gault) wynoszący >30 ml/min/1,73 m²; o aminotransferaza alaninowa (ALT) wynosząca $\leq 5 \times$ ULN i bilirubina całkowita wynosząca $<2,0$ mg/dl (lub $<3,0$ mg/dl dla osób z zespołem Gilberta lub limfomatycznym naciekiem wątroby); o odpowiednia czynność płuc określona jako duszność stopnia ≤ 1 wg NCI CTCAE (ang. <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) i wysycenie tlenem (SaO₂) wynoszące $\geq 92\%$ na wolnym powietrzu; o odpowiednia czynność serca określona jako frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. <i>Left ventricular ejection fraction</i>, LVEF) wynosząca $\geq 40\%$, oceniona na podstawie echokardiogramu lub badania MUGA (ang. <i>multi-gated acquisition</i>) wykonanego w ciągu 1 miesiąca od ustalenia zakwalifikowania do badania. • U uczestników badania, którzy otrzymali wcześniejszą terapię ukierunkowaną na CD19, musiał wystąpić chłoniak CD19-dodatni potwierdzony w biopsji po zakończeniu wcześniejszej terapii ukierunkowanej na CD19. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p>

Wskazanie ChPL	Kryteria kwalifikacji do badania rejestracyjnego
<ul style="list-style-type: none"> • Wcześniejsze leczenie produktami skierowanymi przeciwko CD19 <p>Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania produktu leczniczego Breyanzi u pacjentów wcześniej leczonych produktami ukierunkowanymi na antygen CD19 jest ograniczone.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zespół uwalniania cytokin <p>Po podaniu infuzji produktu leczniczego Breyanzi może wystąpić CRS (ang. <i>cytokine release syndrome</i>, zespół uwalniania cytokin), w tym reakcje prowadzące do zgonu lub zagrażające życiu; mediana czasu do jego wystąpienia wynosiła 5 dni (zakres: od 1 do 14 dni). U mniej niż połowy wszystkich pacjentów leczonych produktem leczniczym Breyanzi obserwowano pewnego stopnia CRS.</p> <p>W badaniach klinicznych duża masa guza przed infuzją produktu leczniczego Breyanzi wiązała się z większą częstością występowania CRS. Do leczenia CRS po podaniu infuzji produktu leczniczego Breyanzi stosowano tocilizumab i (lub) kortykosteroidy.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neurologiczne działania niepożądane <p>Po zastosowaniu produktu leczniczego Breyanzi obserwowano działania neurotoksyczne, które mogą być ciężkie lub zagrażać życiu i występować jednocześnie z CRS, po ustąpieniu CRS lub w przypadku braku CRS. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia wynosiła 9 dni (zakres: od 1 do 66 dni). Do najczęstszych objawów neurologicznych należały: encefalopatia, drżenie, afazja, majaczenie, zawroty głowy i ból głowy.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zakażenia i gorączka neutropeniczna <p>Produktu leczniczego Breyanzi nie należy podawać pacjentom z klinicznie istotnym czynnikiem zakażeniem ani stanem zapalnym. Po przyjęciu tego produktu leczniczego u pacjentów występowały 11 ciężkich zakażeń, w tym zakażenia zagrażające życiu lub prowadzące do zgonu. Przed podaniem i po podaniu produktu należy kontrolować stan pacjentów w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych zakażenia i wdrożyć odpowiednie leczenie. Należy podawać profilaktycznie leki przeciwdrobnoustrojowe zgodnie ze standardowymi wytycznymi obowiązującymi w danej placówce.</p> <p>Po leczeniu produktem leczniczym Breyanzi u pacjentów obserwowano gorączkę neutropeniczną, która może występować jednocześnie z CRS. W razie wystąpienia gorączki neutropenicznej należy przeprowadzić ocenę zakażenia i zastosować leczenie antybiotykami o szerokim spektrum działania, płynoterapię oraz inne metody leczenia wspomagającego według wskazań medycznych.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reaktywacja zakażenia wirusowego <p>U pacjentów z obniżoną odpornością może wystąpić reaktywacja zakażenia wirusem (np. HBV, ludzkim wirusem herpes typu 6 [HHV-6]).</p> <p>Objawy reaktywacji zakażenia wirusowego mogą skomplikować i opóźnić rozpoznanie oraz właściwe leczenie działań niepożądanych związanych z limfocytami T z ekspresją receptora CAR. Należy przeprowadzić odpowiednie oceny diagnostyczne w celu odróżnienia takich objawów od działań niepożądanych związanych z limfocytami T z ekspresją receptora CAR.</p> <p>U pacjentów leczonych produktami leczniczymi skierowanymi przeciwko limfocytom B może nastąpić reaktywacja zakażenia wirusem HBV, prowadząca w niektórych przypadkach do piorunującego zapalenia wątroby, niewydolności wątroby i zgonu. U pacjentów z zakażeniem HBV w wywiadzie zalecane jest profilaktyczne przeciwwirusowe leczenie supresyjne, aby zapobiec reaktywacji zakażenia HBV w czasie i po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Breyanzi.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Badania serologiczne <p>Przed pobraniem komórek w celu wytworzenia produktu należy przeprowadzić badania przesiewowe na obecność zakażenia wirusami HBV, HCV i HIV.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Utrzymujące się cytopenie <p>Przez kilka tygodni po chemioterapii limfodeplecyjnej i podaniu infuzji produktu leczniczego Breyanzi u pacjentów mogą wystąpić cytopenie. Przed podaniem i po podaniu produktu leczniczego</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego (OUN) wyłącznie przez nowotwór złośliwy (uczestnicy z wtórnym zajęciem OUN byli dopuszczeni do badania). • Leczenie alemtuzumabem w ciągu 6 miesięcy od leukaferazy lub leczenie fludarabiną lub kladrybiną w ciągu 3 miesięcy od leukaferazy. • Aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B, zapalenia wątroby typu C lub ludzkim wirusem niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>, HIV) w czasie badania przesiewowego. • Niekontrolowane układowe zakażenie grzybicze, bakteryjne, wirusowe lub inne, pomimo odpowiednich antybiotyków lub innego leczenia w czasie leukaferazy lub podawania JCAR017. • Obecność ostrej lub przewlekłej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. <i>graft-versus-host disease</i>, GVHD). • Występowanie w ciągu ostatnich 6 miesięcy któregokolwiek z następujących schorzeń układu sercowo-naczyniowego w historii: niewydolność serca klasy III lub IV według definicji New York Heart Association (NYHA), angioplastyka serca lub stentowanie, zawał serca, niestabilna dławica piersiowa lub inna klinicznie istotna choroba serca. • Historia lub obecność klinicznie istotnej patologii OUN, takiej jak padaczka, drgawki, niedowład, afazja, udar, ciężkie urazy mózgu, demencja, choroba Parkinsona, choroba mózdzku, organiczny zespół mózgowy lub psychoza. • Przyjęcie terapeutycznych dawek kortykosteroidów (zdefiniowanych jako >20 mg/dobę prednizonu lub jego odpowiednika) w ciągu 7 dni od leukaferazy lub 72 godzin przed podaniem JCAR017. Dozwolone były: fizjologiczna substytucja, steroidy miejscowe i wziewne; Przyjmowanie niskodawkowej chemioterapii (np. winkrystyna, rytuksymab, cyklofosfamid ≤300 mg/m²) podawanej po leukaferazy w celu utrzymania kontroli choroby musiało być przerwane ≥7 dni przed podaniem LDC. Przyjęcie cytotoksycznych chemioterapeutyków nie uznanych za limfotoksyczne w ciągu 1 tygodnia od leukaferazy. Przyjęcie limfotoksycznych środków chemioterapeutycznych w ciągu 2 tygodni od leukaferazy. Przyjęcie terapii immunosupresyjnej w ciągu 4 tygodni od leukaferazy i podania JCAR017. Przyjęcie doustnych środków chemioterapeutycznych, w tym lenalidomidu i ibrutinibu, były dozwolone, jeśli przed leukaferazą upłynęły co najmniej 3 okresy półtrwania. • Przeprowadzenie infuzji limfocytów dawcy (ang. <i>Donor lymphocyte infusions</i>, DLI) w ciągu 6 tygodni od podania JCAR017, napromieniania w ciągu 6 tygodni od leukaferazy. Allogeniczny przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. <i>Allogeneic haematopoietic stem cell transplant</i>, allo-HSCT) w ciągu 90 dni od leukaferazy. • Przeprowadzenie wcześniejszej terapii CAR-T-cell lub innej genetycznie modyfikowanej terapii T-cell, z wyjątkiem wcześniejszego leczenia JCAR017 w tym protokole dla uczestników otrzymujących ponowne leczenie. <p>Badanie TRANSCEND WORLD – Kohorty 1 oraz 3</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥18 lat. • Stan sprawności wg ECOG (ang. <i>ECOG Performance Status</i>, ECOG PS) równe 0-1 (kohorta 1) lub 0-2 (kohorta 3). • Kohorta 1: pacjenci z DLBCL NOS (de novo lub tFL [ang. <i>transformed DLBCL from follicular lymphoma</i>], HGL z rearanzacją genów MYC i BCL2 i/lub BCL6 o histologii DLBCL (ang. <i>double/triple hit lymphoma</i>, chłoniaki z podwójną/potrójną translokacją, DHL/THL) i FL3B wg klasyfikacji WHO 2016 (Swerdlow, 2016), po ≥2 liniach terapii obejmującej antracyklinę i rytuksymab (lub inny środek ukierunkowany na CD20). • Kohorta 3 (tylko Japonia): pacjenci, którzy spełniali kryteria kwalifikacji do kohorty 1 lub niekwalifikujący się do przeszczepu, obejmwali tych, którzy zostali uznani za niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej (ang. <i>high dose chemotherapy</i>, HDCT) i przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. <i>haematopoietic stem cell transplant</i>, HSCT)

Wskazanie ChPL	Kryteria kwalifikacji do badania rejestracyjnego
<p>Breyanzi należy kontrolować morfologię krwi. Utrzymujące się cytopenie należy leczyć zgodnie z wytycznymi klinicznymi.</p> <ul style="list-style-type: none"> Hipogammaglobulinemia <p>U pacjentów leczonych produktem leczniczym Breyanzi może wystąpić aplazja limfocytów B prowadząca do hipogammaglobulinemii. U pacjentów leczonych produktem leczniczym Breyanzi bardzo często obserwowano hipogammaglobulinemię. Po zastosowaniu leczenia należy kontrolować stężenie immunoglobulin i wdrożyć postępowanie zgodne z wytycznymi klinicznymi, w tym środki ostrożności w celu zapobiegania zakażeniom, profilaktykę antybiotykową i (lub) podawanie immunoglobulin.</p> <ul style="list-style-type: none"> Wtórne nowotwory złośliwe <p>U pacjentów leczonych produktem leczniczym Breyanzi mogą wystąpić wtórne nowotwory złośliwe. Pacjentów należy kontrolować pod kątem wystąpienia wtórnych nowotworów złośliwych przez całe życie. W razie wystąpienia nowotworu wtórnego z limfocytów T należy skontaktować się z podmiotem odpowiedzialnym w celu uzyskania instrukcji dotyczących pobrania próbek guza do badań.</p> <ul style="list-style-type: none"> Zespół rozpadu guza (ang. <i>tumour lysis syndrome</i>, TLS) <p>U pacjentów leczonych limfocytami T z ekspresją receptora CAR może wystąpić TLS. Aby zminimalizować ryzyko TLS, pacjenci ze zwiększonym stężeniem kwasu moczowego lub dużą masą guza powinni przed infuzją produktu leczniczego Breyanzi otrzymywać allopuryinol lub alternatywne leczenie profilaktyczne. Objawy przedmiotowe i podmiotowe TLS należy monitorować i leczyć zgodnie z wytycznymi klinicznymi.</p> <ul style="list-style-type: none"> Reakcje nadwrażliwości <p>Podczas infuzji produktu leczniczego Breyanzi mogą wystąpić reakcje alergiczne. Dimetylosulfotlenek może wywołać ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksję.</p> <ul style="list-style-type: none"> Wpływ na wyniki badań serologicznych <p>Wirus HIV i lentivirus wykorzystywany do wytwarzania produktu leczniczego Breyanzi mają ograniczone, krótkie odcinki identycznego materiału genetycznego (RNA). W związku z tym pacjenci, którym podano produkt leczniczy Breyanzi, mogą uzyskać fałszywie dodatnie wyniki badania przy użyciu określonych dostępnych w sprzedaży testów służących do wykrywania kwasu nukleinowego wirusa HIV. Pacjentów, którzy otrzymali produkt leczniczy Breyanzi, nie należy poddawać badaniom przesiewowym na obecność zakażenia wirusem HIV opartym na teście PCR.</p> <ul style="list-style-type: none"> Wcześniejsze przeszczepienie komórek macierzystych <p>Nie zaleca się podawania produktu leczniczego Breyanzi pacjentom po allogenicznym przeszczepieniu komórek macierzystych z czynną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD) w postaci ostrej lub przewlekłej ze względu na potencjalne ryzyko zaostżenia GVHD przez produkt leczniczy Breyanzi.</p> <ul style="list-style-type: none"> Długoterminowa obserwacja <p>Przewidywane jest włączanie pacjentów do badania rejestrowego i poddawanie ich obserwacji kontrolnej w ramach badania rejestrowego w celu uzyskania dodatkowych informacji na temat długoterminowego bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Breyanzi.</p> <ul style="list-style-type: none"> Substancje pomocnicze <p>Produkt leczniczy zawiera 12,5 mg sodu na fiołkę, co odpowiada 0,6% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. Produkt leczniczy zawiera 0,2 mmol (albo 6,5 mg) potasu na fiołkę, co należy wziąć pod uwagę u pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek i u pacjentów kontrolujących zawartość potasu w diecie.</p>	<p>ze względu na wiek, stan sprawności lub choroby współistniejące. Uczestnicy musieli spełniać przynajmniej jedno z następujących kryteriów: wiek ≥ 70 lat, ECOG PS ≥ 2, upośledzona czynność płuc (badanie zdolności dyfuzji gazów w płucach [ang. <i>diffusion lung capacity for carbon monoxide</i>, DLCO] $\leq 60\%$), upośledzona czynność serca (LVEF $< 50\%$), upośledzona czynność nerek (klirens kreatyniny [ang. <i>creatinine clearance</i>, CrCl] < 60 mL/min) lub upośledzona czynność wątroby (Aminotransferazy alaninowa [ALT] i asparaginianowa [AST] $> 2 \times$ ULN, bilirubina > 2 mg/dl lub marskość wątroby, Child-Pugh B lub C).</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z wtórnym zajęciem OUN mogą być włączeni do badania. Histologiczne potwierdzenie rozpoznania przy ostatnim nawrocie choroby. Choroba PET-dodatnia według kryteriów z Lugano (Cheson, 2014). Odpowiednie czynności narządów (zgodnie z badaniem TRANSCEND NHL). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Występowanie jakiegokolwiek istotnego schorzenia, nieprawidłowości laboratoryjnej lub choroby psychicznej, które narażały uczestnika badania na niedopuszczalne ryzyko w przypadku udziału w badaniu. Występowanie jakichkolwiek dolegliwości, które wpływały na zdolność do interpretacji danych z badania. Pacjenci z chłoniakiem z dużych komórek B bogatym w komórki T lub histiocyty, z pierwotnym skórnym chłoniakiem z dużych komórek B, z PMBCL, z DLBCL w podeszłym wieku zakażeni wirusem Epsteina-Barr i z chłoniakiem Burkitta. Leczenie jakimkolwiek wcześniejszym produktem terapii genowej lub terapią ukierunkowaną na CD19. Wcześniejsze lub aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B, zapalenia wątroby typu C lub ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) w wywiadzie. Niekontrolowane ogólnoustrojowe zakażenie grzybicze, bakteryjne, wirusowe lub inne (w tym gruźlica), pomimo zastosowania odpowiednich antybiotyków lub innego leczenia w czasie leukafezy lub infuzji JCAR017. Obecność ostrej lub przewlekłej GVHD lub aktywnej choroby autoimmunologicznej wymagającej leczenia immunosupresyjnego. Występowanie w ciągu ostatnich 6 miesięcy któregokolwiek z następujących stanów sercowo-naczyniowych: niewydolność serca NYHA klasa III lub IV, angioplastyka serca lub stentowanie, zawał serca, niestabilna dławica piersiowa lub inna klinicznie istotna choroba serca. Historia lub obecność klinicznie istotnej patologii OUN, takiej jak padaczka, drgawki, afazja, udar, obrzęk mózgu, ciężkie urazy mózgu, demencja, choroba Parkinsona, choroba mózdzku, organiczny zespół mózgowy lub psychoza. Inwazja guza na naczynia żyłne lub tętnicze i/lub zakrzepica żylna (ang. <i>deep venous thrombosis</i>, DVT)/zatorowość płucna (ang. <i>pulmonary embolism</i>, PE) w ciągu 3 miesięcy od podpisania farmularza świadomej zgody (ang. <i>Informed Consent Form</i>, ICF) i/lub DVT/PE, które wymagały ciągłej terapeutycznej antykoagulacji. Leki zabronione - patrz kryteria wykluczenia dla badania TRANSCEND NHL powyżej.

Źródło: Opracowanie własne AOTMIT na podstawie: ChPL Breyanzi, str. 3–12 oraz EPAR Breyanzi, str. 64–66.

PODSUMOWANIE:

Zarówno kryteria włączenia do badań rejestracyjnych jak i populacja określona w ChPL są szersze niż populacja oceniana w niniejszym raporcie. Poza chłoniakami DLBCL analizowane dokumenty wskazują również na możliwość stosowania ocenianego leku w przypadku chłoniaków PMBCL oraz FL3B.

Należy także zauważyć, że badanie TRANSCEND NHL jest badaniem I fazy. Pierwsza faza ma na celu przede wszystkim wstępną ocenę bezpieczeństwa stosowania testowanego środka w grupie stosunkowo zdrowych osób, w związku z czym populacja włączona do badania może odbiegać od populacji dla ocenianego wskazania

3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Trip (<https://www.tripdatabase.com/>);

oraz strony internetowe następujących polskich i zagranicznych towarzystw naukowych:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK);
- European Society of Medical Oncology (ESMO);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 28.09.2022, aktualizację przeprowadzono dn. 03.01.2023. Odnaleziono 3 dokumenty. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej. Odnalezione wytyczne PTOK 2020 oraz ESMO 2015 opublikowane zostały przed datą rejestracji ocenianego leku.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
<p>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej PTOK 2020 Polska</p>	<ul style="list-style-type: none"> • W każdym przypadku podejrzenia nawrotu DLBCL zaleca się wykonanie biopsji potwierdzającej (IA); • Chorzy kwalifikujący się do transplantacji powinni otrzymać leczenie ratunkowe oparte na chemioterapii niewykazującej krzyżowej oporności wobec wcześniej stosowanych leków, a po uzyskaniu całkowitej remisji (ang. <i>complete remission</i>, CR) należy przeprowadzić auto-HSCT (IA); • Pacjenci uzyskujący częściową remisję (ang. <i>partial remission</i>, PR) po leczeniu ratunkowym powinni otrzymać chemioterapię kolejnej linii, a w przypadku uzyskania CR – konsolidację za pomocą auto-HSCT; auto-HSCT należy także rozważyć u osób uzyskujących PR (IIB); • Przed auto-HSCT zaleca się przeprowadzenie badania PET (IIB); • W przypadku lokoregionalnych nawrotów choroby, zwłaszcza będących zmianami PET(+) po zakończeniu leczenia ratunkowego, należy rozważyć przeprowadzenie okołotransplantacyjnej radioterapii (IIB); • Nie ma jednoznacznych wytycznych stosowania procedury allo-HSCT zamiast auto-HSCT, mimo to opcję tę należy rozważyć w przypadku chorych młodszych wysokiego ryzyka, niemających wystarczającej liczby autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych do auto-HSCT (IIC); • Niektórzy pacjenci z nawrotem choroby po auto-HSCT mogą być potencjalnymi kandydatami do leczenia ratunkowego kolejnej linii i procedury allo-HSCT (IIB). • Rokowanie u chorych na DLBCL, którzy nie odpowiedzieli na leczenie II linii, jest złe – odsetki 1–3-letnich OS nie przekraczają 10%. W takim przypadku pacjenci powinni być kwalifikowani do leczenia kolejnej linii, najlepiej w ramach badań klinicznych nad nowymi cząstkami. U chorych z nawrotowym/opornym DLBCL, niekwalifikujących się do auto-HSCT, wartościową opcją terapeutyczną jest zastosowanie polatuzumabu wedotyiny (przeciwciała anti-CD79b sprzężone z lekiem antymitotycznym – aurystatyną E), zwłaszcza w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem. • Inną opcją terapeutyczną dla chorych z nawrotowym/opornym DLBCL, po wykazaniu nieskuteczności co najmniej dwóch linii wcześniejszego leczenia, może być piksantron – pochodna antracyklin o zredukowanej toksyczności kardiologicznej.
<p>European Society for Medical Oncology ESMO 2015 Europa</p>	<p>Poniższe zalecenia dotyczą pacjentów, którzy otrzymali odpowiednią terapię pierwszej linii zawierającą rytuksymab i antracykliny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U chorych w wieku <65-70 lat z dobrym PS i bez większych zaburzeń czynności narządów zaleca się stosowanie schematów ratunkowych z rytuksymabem i chemioterapią, a następnie, u chorych reagujących na leczenie, HDC i ASCT [II, A]. • Schematy ratunkowe takie jak R-DHAP (rytuksymab, cisplatyna, cytarabina, deksametazon) lub R-ICE (rytuksymab, ifosfamid, karboplatyna, etopozyd) wydają się mieć podobne wyniki [I, A]. • Wykazano natomiast, że R-GDP (rytuksymab, cisplatyna, gemcytabina, deksametazon) ma podobną skuteczność, ale mniejszą toksyczność niż R-DHAP [I, A]. • Jedno z badań sugerowało możliwą przewagę R-DHAP w podtypie komórek B ośrodka zarodkowego, ale wymaga to potwierdzenia [IV, C]. • BEAM (karmustyna, etopozyd, cytarabina i melphalan) jest najczęściej stosowanym schematem wysokodawkowym [III, B]. • Nie zaleca się podtrzymywania leczenia rytuksymabem [I, E]. • Przeszczepienie allogeniczne od rodzeństwa lub dopasowanego dawcy niespokrewnionego można rozważyć u chorych z chorobą oporną na leczenie, wczesnym nawrotem lub nawrotem po ASCT [III, B].

	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci nieodpowiedni do terapii wysokodawkowej mogą być leczeni tym samym lub innymi schematami ratunkowymi jak R-GEMOX (rytuksymab, gemcytabina, oksaliplatyna) [III, B]. • P ksantron, nowy lek antracyklinopodobny o zmniejszonej kardiotoxycznosci, wykazal pewna skuteczność u ciężko leczonych chorych [II, C]. Chorzy ci powinni być jednak raczej włączani do badań klinicznych testujących aktywność innych nowych leków.
<p style="text-align: center;">National Comprehensive Cancer Network NCCN 2022 USA</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia trzeciej i kolejnych linii leczenia: <ul style="list-style-type: none"> ○ Terapia anty-CD19 CAR T-cell: <ul style="list-style-type: none"> - Axicabtagene ciloleucel, - Lisocabtagene maraleucel, - Tisagenlecleucels, ○ Loncastuximab tesirinepyl, ○ Selinexor (ty ko po co najmniej dwóch liniach terapii systemowej; w tym u pacjentów z progresją choroby po przeszczepie lub terapii CAR T-cell). • Pacjenci, którzy nie są kandydatami do przeszczepu z częściową remisją (ang. <i>partial remission</i>, PR) po terapii drugiego rzutu lub ci z postępującą lub oporną na leczenie drugiej linii chorobą (niezależnie od kwalifikacji do przeszczepu) lub ci z nawrotem choroby po terapii wysokodawkowej (ang. <i>high-dose therapy</i>, HDT) lub terapii z wykorzystaniem autologicznych komórek macierzystych (ang. <i>autologous stem cell rescue</i>, ASCR) lub allogenicznym przeszczepie komórek krwiotwórczych (ang. <i>hematopoietic cell transplant</i>, HCT) powinni być leczeni terapią systemową trzeciej linii, paliatywną radioterapią miejscową (ang. <i>involved-site radiation therapy</i>, ISRT) lub najlepszą opieką podtrzymującą (ang. <i>best supportive care</i>, BSC). • U pacjentów z postępującą chorobą po ≥ 2 wcześniejszych liniach schematów leczenia systemowego jest mało prawdopodobne, aby odnieśli oni dodatkową korzyść z obecnie dostępnych opcji terapii systemowej, z wyjątkiem pacjentów, u których wystąpił długi okres wolny od choroby.

PODSUMOWANIE

Według polskich wytycznych najskuteczniejszym postępowaniem w trzeciej i kolejnych liniach leczenia nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka rozlanego z dużych komórek B jest zastosowanie polatuzumabu wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem bądź piksantronu. Przy czym wytyczne te opublikowane zostały w 2020 r. przed datą rejestracji ocenianego leku.

Wytyczne NCCN zalecają terapię CAR T-cell (axicabtagene ciloleucel lub tisagenlecleucel lub lisocabtagene maraleucel) u chorych, u których osiągnięto częściową remisję choroby po terapii drugiej linii (niezależnie od ich kwalifikacji do przeszczepu) oraz u chorych z nawrotem choroby po osiągnięciu remisji całkowitej po terapii drugiej linii lub z progresją choroby. Autorzy wytycznych nie wskazali wyraźnej przewagi żadnej z wymienionych terapii CAR-T i traktują je równorzędnie.

Dodatkowo, wytyczne NCCN wskazują na możliwość zastosowania w ocenianym wskazaniu polatuzumabu wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem, a także wymieniają jako opcje terapeutyczne loncastuximab tesirinepyl oraz selinexor.

3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Tabela 7. Rekomendacje Agencji dotyczące rozpatrywanego wskazania w latach 2016-2021

Numer zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RK/RP oraz rekomendacje prezesa AOTM/AOTMiT
Wykaz TLI 2022	Opinia Rady Przejrzystości nr 25/2022 z dnia 21 lutego 2022 roku	Oporny / nawrotowy chłoniak nieziańczy rozlany z dużych komórek B	https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2022/ORP.pdf	Rada Przejrzystości rekomenduje uwzględnienie w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności następujących pozycji, spośród przedstawionych przez Agencję do oceny Rady: 4. Minjuvi (tafasytamab) we wskazaniu: nawrotowa a bo oporna na leczenie postaci chłoniaka nieziańczy rozlanego z dużych komórek B (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), w skojarzeniu z lenalidomidem, a następnie w monoterapii w leczeniu pacjentów dorosłych, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (autologous stem cell transplant, ASCT).
45/2021	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 55/2021 z dnia 24 maja 2021 roku	Oporny / nawrotowy chłoniak rozlany z dużych komórek B (ICD-10: C83)	https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/04_5/SRP/U_22_127_2405202_1_s_55_Polivy_polatuzumab_um_vedotinum_w_ref_zacz_REOPTR.pdf	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Polivy (polatuzumabum vedotinum), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 140 mg, 1 fiol. proszku, kod EAN: 07613326024143 w ramach programu lekowego: „Leczenie opornego / nawrotowego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) (ICD-10 C83)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem poprawienia RSS.
	Rekomendacja nr 55/2021 z dnia 28 maja 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryf kacji	Oporny / nawrotowy chłoniak rozlany z dużych komórek B (ICD-10: C83)	https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/04_5/REK/2021_0_5_28_BP_rekomendacja_nr_55_2021_eqz_do_wyslki_R_TM_zaczernio_na_REOPTR.pdf	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją leku Polivy (polatuzumab wedotyny) w ramach programu lekowego: „Leczenie opornego / nawrotowego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) (ICD-10 C83)” i wydawanie go bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej pod warunkiem pogłębienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz wdrożenia dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka opartego o uzyskane efekty zdrowotne.
Wykaz TLI 2021	Opinia Rady Przejrzystości nr 35/2021 z dnia 22 lutego 2021 roku	Nawrotowy / oporny chłoniak rozlany z dużych komórek B	https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/ORP.pdf	Rada Przejrzystości uważa za zasadne uwzględnienie w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności następujących pozycji, spośród przedstawionych przez Agencję do oceny Rady: 7. Polivy (polatuzumab wedotyny) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym/ opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych;
333/2020	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 27/2021 z dnia 8 marca 2021 r.	Chłoniaki z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)	https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/33_3/SRP/080320_21_s_27_Yescarta.pdf	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Yescarta (axicabtagene ciloleucl), dyspersja do infuzji, 0,4 – 2 x 10 ⁸ komórek, 68, ml, kod EAN: 05909991438487, w ramach programu lekowego „Leczenie aksykabtagenem cyloleucl chorych na chłoniaki z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.
	Rekomendacja nr 27/2021 z dnia 12 marca 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryf kacji	Chłoniaki z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)	https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/33_3/REK/27_2021_Yescarta.pdf	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Yescarta (axicabtagene ciloleucl) w ramach programu lekowego: „Leczenie aksykabtagenem cyloleucl chorych na chłoniaki z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)” na dotychczas proponowanych warunkach. Biorąc pod uwagę szereg niepewności związanych z oszacowaniem efektów płynących z zastosowania produktu leczniczego Yescarta względem aktualnie stosowanego leczenia, a także szereg ograniczeń przedłożonych analiz wpływających na ich wiarygodność, uzasadniona pozostaje potrzeba dalszego monitorowania i ewaluacji danych

				ocenianej technologii medycznej. Mając na względzie istotność problemu zdrowotnego oraz wstępne wyniki badań, Prezes Agencji wskazuje na ewentualną zasadność objęcia refundacją przedmiotowej terapii, jednakże w ocenie Prezesa Agencji znacząco musiałyby ulec zmianie proponowane warunki refundacyjne i finansowe.
271/2020	Opinia Rady Przejrzystości nr 312/2020 z dnia 16 listopada 2020 roku	Oporny, nawrotowy chłoniak z dużych komórek B (ICD-10: C83)	https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/271/ORP/U_47_398_16112020_o_312_Keytruda_pembrolizumab_RDTL_zacz.pdf	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fio ka, 25 mg/ml, we wskazaniu: oporny, nawrotowy chłoniak z dużych komórek B (ICD-10: C83).
	Opinia nr 254/2020 z dnia 20 listopada 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Oporny, nawrotowy chłoniak z dużych komórek B (ICD-10: C83)	https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/271/REK/2020%2011%202020%20BP%20Opinia%20RDTL%20nr%20154_2020%20Keytruda_C83%20egz%20do%20wysyki_RTM_czarna.pdf	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357) opiniuje negatywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: oporny, nawrotowy chłoniak z dużych komórek B (ICD-10: C83), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.
237/2020	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 11/2021 z dnia 1 lutego 2021 roku	Chłoniak rozlany z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)	https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/237/SRP/U_5_3_3_01022021_s_11_Kymriah_tisagenlecleucelum_w_ref_zacz.pdf	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Kymriah (tisagenlecleucelum), dyspersja do infuzji, 1,2 x 10 ⁶ – 6 x 10 ⁸ komórek, 1 worek, kod EAN: 05909991384388, w ramach programu lekowego „Leczenie tisagenlecleucelem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.
	Rekomendacja nr 11/2021 z dnia 5 lutego 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Chłoniak rozlany z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)	https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/237/REK/2021_02_05_BP_Rekomendacja_nr_11_2021_Kymriah_BIP_REPTR.pdf	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Kymriah (tisagenlecleucelum) w ramach programu lekowego: „Leczenie tisagenlecleucelem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)” na dotychczas proponowanych warunkach. Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, kryteria zgodne z oceną technologii medycznych, czyli wielkość uzyskiwanego efektu zdrowotnego, efektywność kosztową oraz prognozowany wpływ na budżet płatnika, a także znaczenie problemu zdrowotnego i niepewność oszacowań, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii na dotychczas proponowanych warunkach.
303/2019	Opinia Rady Przejrzystości nr 6/2020 z dnia 13 stycznia 2020 r.	Nawrotowy, oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużej komórki B (ICD-10: C85.7)	https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/303/ORP/U_2_1_0_200113_o_6_KYMRIAH_tisagenlecleucel_RDTL.pdf	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Kymriah (tisagenlecleucelum), dyspersja do infuzji, we wskazaniu: nawrotowy, oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużej komórki B (ICD-10: C85.7). Głównym argumentem przemawiającym za zasadnością finansowania w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Kymriah (tisagenlecleucelum), w DLBCL byłaby udowodniona skuteczność interwencji. Brak jest jednak dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo średnioterminowe leku Kymriah, przedstawionych w publikacjach pełnotekstowych. Koszt terapii jest skrajnie wysoki, a jego składowe są nieprzejrzyste. Wytucznie nie wykluczają możliwości zastosowania na tym etapie innego schematu chemioterapii.
	Opinia nr 5/2020 z dnia 15 stycznia	Nawrotowy, oporny na leczenie chłoniak	https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/5/ORP/U_2_1_0_200113_o_6_KYMRIAH_tisagenlecleucel_RDTL.pdf	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-

	2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	rozlany z dużej komórki B (ICD-10: C85.7)	ets/files/zlecenia_mz/2019/303/REK/Rdtl_5_2019_Kymriah.pdf	6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 poz. 784 z późn. zm.) opiniuje negatywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Kymriah (tisagenlecleucel) we wskazaniu: nawrotowy, oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużej komórki B (ICD-10: C85.7), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Wnioskowany produkt leczniczy został zarejestrowany warunkowo, co oznacza, że na podmiot odpowiedzialny nałożono obowiązek obowiązek przeprowadzenia 5 dodatkowych badań.[...] Dowody naukowe na skuteczność wnioskowanej technologii są mało wiarygodne gdyż pochodzą z jednego jednoramiennego badania klinicznym II fazy o akronimie JULIET.[...] W ramach przedstawionego zlecenia nie określono, jakie procedury związane z procesem produkcji i podania produktu Kymriah wchodzi w skład proponowanej ceny.
198/2017	Opinia Rady Przejrzystości nr 2/2018 z dnia 8 stycznia 2018 roku	Chłoniak rozlany z dużych komórek B – DLBCL (ICD-10 C83, C85.7), chłoniak grudkowy – transformacja w DLBCL (ICD-10 C82, C83, C85.7), przewlekła białaczka limfocytowa/chłoniak z małych limfocytów B – Zespół Richtera (ICD-10 C91, C85.7, C83), chłoniak z komórek płaszczą (ICD-10 C85.7), pozawęzłowy chłoniak z komórek T/NK typu nosowego i inne z komórek T (ICD-10 C84), chłoniak Hodgkina (ICD-10 C81)	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/198/ORP/U_2_1_1_opinia_2_oksalipiatyna_off-label.pdf	Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną oksaliplatyna we wskazaniach pozarejestacyjnych: chłoniak rozlany z dużych komórek B – DLBCL (ICD-10 C83, C85.7), przewlekła białaczka limfocytowa/chłoniak z małych limfocytów B – Zespół Richtera (ICD-10 C91, C85.7, C83), pozawęzłowy chłoniak z komórek T/NK typu nosowego i inne z komórek T (ICD-10 C84), chłoniak Hodgkina (ICD-10 C81). Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną oksaliplatyna we wskazaniach pozarejestacyjnych: chłoniak grudkowy – transformacja w DLBCL (ICD-10 C82, C83, C85.7), chłoniak z komórek płaszczą (ICD-10 C85.7).

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: <https://bipold.aotm.gov.pl/> [dostęp: 29.09.2022].

PODSUMOWANIE:

W 2019 i 2020 r. w Agencji był rozpatrywany lek Kymriah (tisagenlecleucel) we wskazaniu zgodnym z ocenianym. Wytyczne NCCN 2022 rekomendują stosowanie tisagenlecleucelu w terapii trzeciego lub dalszych rzutów u pacjentów z DLBCL, jednak lek ten nie dostał pozytywnej oceny ze strony Rady Przejrzystości oraz Prezesa AOTMiT ze względu na brak udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwa terapii lekiem Kymriah, jak również ze względu na jego wysoką cenę.

W 2020 r. w Agencji oceniano również lek Yescarta (axicabtagene ciloleucel) we wskazaniu zgodnym z ocenianym. Lek ten, podobnie jak ww. produkt leczniczy Kymriah, jest rekomendowaną przez NCCN opcją alternatywną dla ocenianej technologii medycznej. Zgodnie z odnalezionymi dokumentami, Rada Przejrzystości uznała za zasadne finansowanie axicabtagene ciloleucelu w ramach wnioskowanego programu lekowego, jednak Prezes AOTMiT nie rekomendował objęcia go refundacją. Jako uzasadnienie podano szereg niepewności związanych z oszacowaniem efektów płynących z zastosowania produktu leczniczego Yescarta względem aktualnie stosowanego leczenia. Pomimo to Prezes Agencji wskazuje na ewentualną zasadność objęcia refundacją przedmiotowej terapii, jednakże w ocenie Prezesa Agencji znacząco musiałyby ulec zmianie proponowane warunki refundacyjne i finansowe.

Dodatkowo, w 2021 r. w Agencji oceniano produkt leczniczy Polivy (polatuzumab wedotyny), który zgodnie z analizowanymi wyżej wytycznymi może stanowić opcję alternatywną dla ocenianej technologii medycznej. Lek

Polivy uzyskał pozytywną ocenę zarówno ze strony Rady Przejrzystości jak i Prezesa AOTMiT, jednak nie spełnia on wszystkich wymagań dotyczących ocenianego wskazania.

Lek Breyanzi nie był dotychczas oceniany przez AOTMiT.

3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu określono na podstawie EPAR, odnalezionych wytycznych klinicznych i badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego.

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne. Ponadto sprawdzono dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej lub nieobjętych refundacją.

3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR: rytuksymab stosowany w monoterapii lub w połączeniu z innymi środkami, chemioterapia cytotoksyczna, lenalidomid, terapia allo-HCT, **terapia CAR-T (axicabtagene ciloleucel, tisagenlecleucel)**, polatuzumab wedotyny oraz piksantron,
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych: polatuzumab wedotyny w monoterapii lub w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem, piksantron, loncastuximab tesirinelpyl, selinexor, **terapia CAR-T (axicabtagene ciloleucel, tisagenlecleucel)**,
- wg badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego: brak.

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia²⁰ z dnia 21.12.2022 r. we wskazaniu: nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL) po zastosowaniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej: brak,
- w ramach programu lekowego: piksantron, polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem, **aksykabtagen cyloleucel, tisagenlecleucel** (B.93. Leczenie chorych na chłoniaki b-komórkowe [ICD-10: C82, C83, C85]),
- w ramach chemioterapii: siarczan bleomycyny, karboplatyna, chlorambucyl, cisplatyna, kładrybina, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna, epirubicyna, etopozyd, fludarabina, gemcytabina, hydroksykarbamid, ifosfamid, melfalan, merkaptopuryna, metotreksat, oxaliplatyna, pegaspasara, rytuksymab, tioguanina, winkrystyna, pleryksafor.

3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.

W przypadku braku dostępności opcji terapeutycznej pacjenci poddawani są najlepszej terapii podtrzymującej lub też biorą udział w badaniach klinicznych nad nowymi lekami. Należy podkreślić, że dla wymienionych leków istnieje możliwość refundacji w ramach RDTL.

PODSUMOWANIE:

Zgodnie z informacjami z EPAR, kilka schematów leczenia może stanowić opcje alternatywne dla ocenianego leku, jednak na podstawie wytycznych i szczegółów dotyczących ocenianego wskazania należy stwierdzić, że najbardziej adekwatnymi opcjami alternatywnymi dla produktu leczniczego Breyanzi są Yescarta i Kymriah (terapię CAR-T). Oba wskazane leki są obecnie refundowane w Polsce w ramach programu lekowego.

Dodatkowo, jako opcje alternatywne również finansowane w Polsce w ramach programu lekowego należy wskazać piksantron, polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem,

3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL) to grupa nowotworów układu chłonnego wywodząca się z dojrzałych obwodowych limfocytów B, pochodzących

²⁰ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r., <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-minister-zdrowia-z-dnia-21-grudnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2023-r> [dostęp: 03.01.2023].

z ośrodków rozmnażania. Pierwotnym umiejscowieniem DLBCL są najczęściej węzły chłonne, ale w 40% przypadków pierwotna lokalizacja może być pozawęzłowa (najczęściej przewód pokarmowy lub jądra, tarczyca, skóra, pierś, kości, mózg, u części pacjentów zajęty jest szpik kostny).

Wpływ choroby na przeżycie pacjenta:

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B są najczęściej występującą grupą chłoniaków spośród wszystkich nowotworów układu chłonnego (ok. 35%), w tym chłoniaków agresywnych (ok. 80%). W Europie częstość występowania DLBCL szacuje się na 3,8 przypadków na 100 000 ogólnej populacji na rok i wzrasta ona z wiekiem – od 2/100 000 w wieku 20–24 lat, przez 45/100 000 w wieku 60–64 lat, do 112/100 000 w wieku 80–84 lat. Chłoniaki rozlane z dużych komórek B stanowią około 30-40% wszystkich chłoniaków nieziarnicznych.

Według danych KRN w 2019 r. zarejestrowano w Polsce 1 510 nowych zachorowań na chłoniaki nieziarnicze rozlane (ang. *Non-Hodgkin diffuse lymphomas*), w tym 790 przypadków u mężczyzn oraz 720 przypadków u kobiet. Łączna liczba zgonów z powodu tych nowotworów wyniosła 506 osób, w tym 254 kobiety i 252 mężczyzn.

Rokowanie u chorych z nawracającym / opornym na leczenie DLBCL jest złe, przy obecnie dostępnych terapiach długość życia wynosi 12 miesięcy, a około 37% chorych na DLBCL umiera w ciągu 5 lat od rozpoznania.

Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia **DALY** (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. *Disability Adjusted Life-Years*), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 138,90 (95%CI: 163,31; 117,45) [procent: 0,42 (95%CI: 0,47; 0,37)];
 - Kobiety: 113,52 (95%CI: 140,18; 90,50) [procent: 0,39 (95%CI: 0,46; 0,33)];
 - Mężczyźni: 165,93 (95%CI: 208,00; 133,44) [procent: 0,45 (95%CI: 0,50; 0,39)];

W tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (Utracone lata życia; ang. *Years of Life Lost*, YLL), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 132,09 (95%CI: 156,05; 110,92) [procent: 0,66 (95%CI: 0,69; 0,62)];
 - Kobiety: 107,84 (95%CI: 134,06; 85,18) [procent: 0,70 (95%CI: 0,74; 0,65)];
 - Mężczyźni: 157,92 (95%CI: 200,80; 126,75) [procent: 0,63 (95%CI: 0,67; 0,59)];

Rekomendacje w rozpatrywanym wskazaniu:

Według polskich wytycznych najskuteczniejszym postępowaniem w trzeciej i kolejnych liniach leczenia nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka rozlanego z dużych komórek B jest zastosowanie polatuzumabu wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem bądź piksantronu. Przy czym wytyczne te opublikowane zostały w 2020 r. przed datą rejestracji ocenianego leku.

Wytyczne NCCN zalecają terapię CAR T-cell (axicabtagene ciloleucel lub tisagenlecleucel lub lisocabtagene maraleucel) u chorych, u których osiągnięto częściową remisję choroby po terapii drugiej linii (niezależnie od ich kwalifikacji do przeszczepu) oraz u chorych z nawrotem choroby po osiągnięciu remisji całkowitej po terapii drugiej linii lub z progresją choroby. Należy dodać, że autorzy nie wskazują na wyższość którejkolwiek z terapii CAR-T, traktowane są one równorzędnie.

Dodatkowo, wytyczne NCCN wskazują na możliwość zastosowania w ocenianym wskazaniu polatuzumabu wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem, a także wymieniają jako opcje terapeutyczne loncastumab tesirinelpyl oraz selinexor.

Dostępne w Polsce opcje terapeutyczne:

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r., w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki b-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)” finansowany jest: piksantron, polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem, **aksykabtagen cyloleucel oraz tisagenlecleucel**.

Pacjenci z chłoniakiem z dużych komórek B, u których nastąpiła progresja choroby po 2 lub więcej liniach leczenia systemowego, prawdopodobnie nie odniosą korzyści z dodatkowej chemioimmunoterapii. Różne schematy oparte na chemioterapii i przeciwciałach monoklonalnych zostały zbadane jako schematy ratunkowe dla pacjentów z chłoniakiem z dużych komórek B 3L+, ale żaden nie jest uważany za standard opieki.

Podsumowując, chorzy na DLBCL, u których dochodzi do progresji lub braku odpowiedzi po 2 liniach leczenia, mają złe rokowanie. W takim przypadku, zgodnie z wytycznymi, pacjenci powinni być kwalifikowani do leczenia kolejnej linii, najlepiej w ramach badań klinicznych nad nowymi cząsteczkami. Mimo zatwierdzenia dwóch produktów CAR T-cell, Yescarta i Kymriah, pozostaje niezaspokojone zapotrzebowanie na terapie, które mają korzystny profil korzyści/ryzyka w DLBCL.

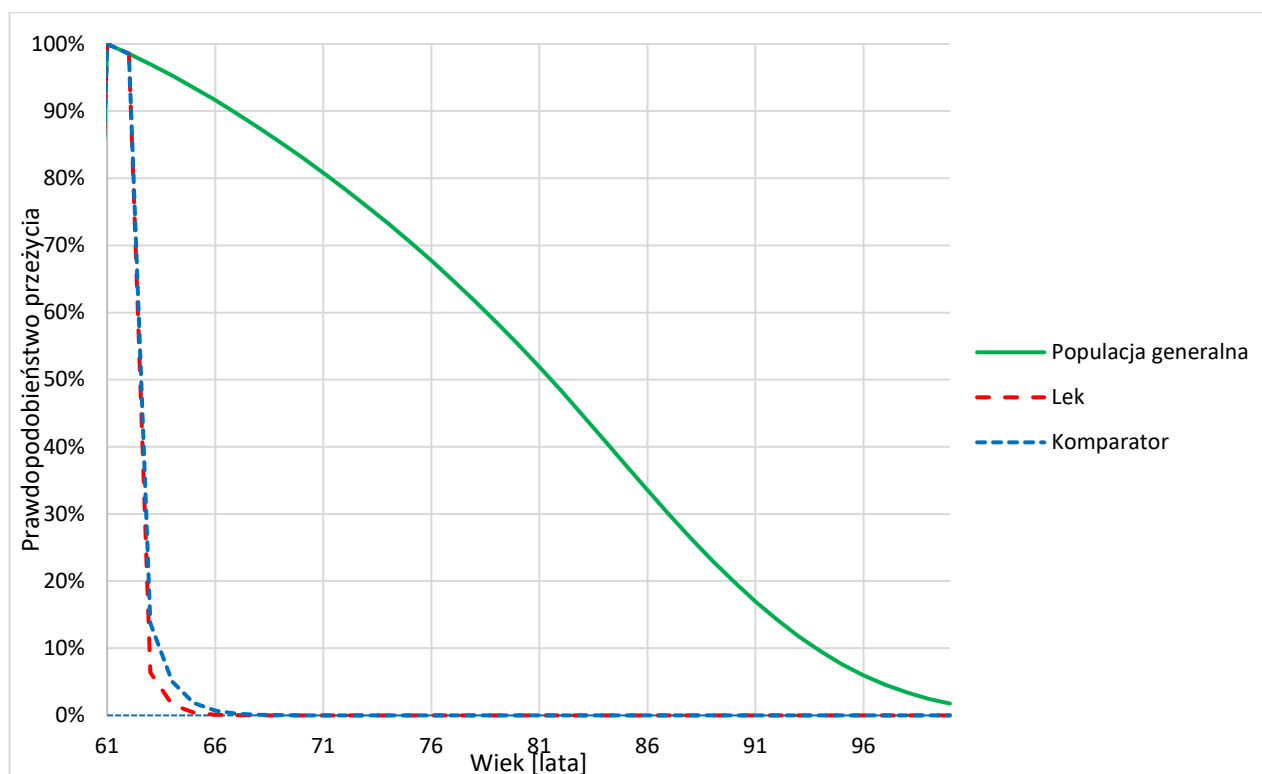
Dodatkowo ze względu na brak komparatora w badaniu rejestracyjnym dla leku Breyanzi (badanie jednoramienne), zdecydowano się na porównanie z komparatorem stanowiącym refundowaną opcję terapeutyczną w leczeniu DLBCL, jaką jest Yesarta. Informacje dotyczące skuteczności Yescarty w leczeniu pacjentów z DLBCL pozyskano z AWA Yescarta. W oparciu o medianę PFS, wynoszącą dla potencjalnego komparatora 5,9 miesięcy, oszacowano na podstawie trendu wykładniczego wartość oczekiwaną PFS, która zgodnie z założeniami przedstawionymi w rozdziale 7 odpowiada przewidywanym latom życia zyskanym dzięki zastosowaniu tej technologii.

W Tabeli 8 przedstawiono wyniki oszacowania niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej wyrażonej jako utracone lata życia związane z chorobą. W ramach analizy obliczono, jaką część przewidywanej dla populacji generalnej długości życia zyskuje pacjent w związku z zastosowaniem ocenianej interwencji (Breyanzi) w porównaniu do refundowanego komparatora (Yescarta). Należy mieć jednak na uwadze, że informacje te pochodzą z dwóch różnych badań, które różniły się pod względem populacji, średniego wieku pacjentów czy czasu obserwacji. Wartości te są więc bardzo orientacyjne i należy je interpretować z dużą ostrożnością.

Tabela 8. Wyniki analizy niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej (UN)

Parametr	Populacja generalna	Lek (Breyanzi)	Komparator (Yescarta)
Przewidywane lata życia (LY)	20,43	0,51	0,71
Utracone lata życia związane z chorobą	ND	19,93	19,73
Zyskane lata życia związane z zastosowaniem nowej interwencji	ND	-0,20	ND
Procent zyskanych lat życia (w stosunku do przeżycia populacji generalnej)	ND	-1%	ND

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Breyanzi oraz AWA Yescarta.



Rysunek 3. Krzywe przeżycia

Oszacowania niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej (UN) dotyczą populacji w wieku 61,5 lat (wartość przyjęta za średnią wieku pacjentów w badaniu rejestracyjnym dla leku Breyanzi), dla której przewidywane lata życia

wynoszą 20,43 lata. UN oszacowano jako utracone lata życia spowodowane chorobą, które wyniosły 19,73 lat przy stosowaniu komparatora. Przewidywane lata życia pacjentów leczonych Breyanzi oszacowano na 0,51 (19,93 utraconych lat życia związanych z chorobą), w porównaniu z 0,71 lat dla komparatora.

Oszacowano, że dzięki zastosowaniu ocenianej interwencji pacjent straci ok. 1% przewidywanej długości życia w porównaniu do założonego komparatora. Przedstawione wyniki wskazują na nieznaczne lepsze przeżycie dla komparatora, jednak jak podkreślono wyżej wyniki te są mało wiarygodne ze względu na przedstawione ograniczenia.

3.6 Horizon scanning

Wyszukiwanie w bazie Biomedtracker przeprowadzono w dniu 20.02.2023 r. Jako słowo kluczowe wykorzystano „Diffuse Large B-Cell Lymphoma”. Spośród wyników wyszukiwania wybrano leki, dla których wskazaniem był chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL), należały do CAR-T (chimeric antigen receptors T cell therapy) oraz których badanie nie zostało zawieszono. Wyniki wyszukiwania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Wyniki wyszukiwania w bazie Biomedtracker

Nazwa produktu leczniczego	Substancja czynna	Wiodący podmiot w badaniach klinicznych / Podmiot odpowiedzialny	Cel terapeutyczny	Typ cząsteczki	Faza badania / etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA) określone w bazie Biomedtracker na dzień wyszukiwania	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia QLS (POA) określone w bazie Biomedtracker na dzień wyszukiwania	Data zatwierdzenia / Planowana data zatwierdzenia	Inne informacje, np. planowana data zakończenia badania i data publikacji wyników
KITE-363	–	Gilead Sciences, Inc.	<ul style="list-style-type: none"> • CAR-T • Układ odpornościowy • Komórki macierzyste/inne terapie komórkowe • limfocyty T 	Lek biologiczny	I	5%	1%	–	–
ARI-0001	–	Hospital Clinic de Barcelona	<ul style="list-style-type: none"> • CD19 • CAR-T 	Lek biologiczny	Prace rozwojowe poza USA	–	–	–	–
C-CAR066	–	Cellular Biomedicine Group, Inc.	<ul style="list-style-type: none"> • CAR-T • Układ odpornościowy • Komórki macierzyste/inne terapie komórkowe • CD20 	Lek biologiczny	Prace rozwojowe poza USA	–	–	–	–
GC012F	–	Gracell Biotechnologies Inc.	<ul style="list-style-type: none"> • CAR-T • Układ odpornościowy • CD19 • antygen dojrzewania komórek B (BCMA) 	Lek biologiczny	Prace rozwojowe poza USA	–	–	–	–
CRC01	–	Curocell, Inc.	<ul style="list-style-type: none"> • CD19 • CAR-T 	Lek biologiczny	Prace rozwojowe poza USA	–	–	–	–
Tecartus	brexucabtagene autoleucel	Gilead Sciences, Inc.	<ul style="list-style-type: none"> • CAR-T • Układ odpornościowy 	Lek biologiczny	II	11%	14%	–	–

Nazwa produktu leczniczego	Substancja czynna	Wiodący podmiot w badaniach klinicznych / Podmiot odpowiedzialny	Cel terapeutyczny	Typ cząsteczki	Faza badania / etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA) określone w bazie Biomedtracker na dzień wyszukiwania	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia QLS (POA) określone w bazie Biomedtracker na dzień wyszukiwania	Data zatwierdzenia / Planowana data zatwierdzenia	Inne informacje, np. planowana data zakończenia badania i data publikacji wyników
			<ul style="list-style-type: none"> • Komórki macierzyste/inne terapie komórkowe • limfocyty T • CD19 						
AUTO3NG	–	Autolus Therapeutics plc	<ul style="list-style-type: none"> • CAR-T • Układ odpornościowy • Komórki macierzyste/inne terapie komórkowe • CD19 • CD22 	Lek biologiczny	Przedkliniczne	–	–	–	–
CYAD-221	–	Celyad Oncology SA	<ul style="list-style-type: none"> • CAR-T • Układ odpornościowy • Komórki macierzyste/inne terapie komórkowe • CD19 	Lek biologiczny	Przedkliniczne	–	–	–	–
PMB-CT01	–	PeproMene Bio, Inc.	<ul style="list-style-type: none"> • CAR-T • Czynniki aktywujące komórki B (BAFF)/stymulator limfocytów B (BLyS) • Układ odpornościowy • Komórki macierzyste/inne terapie komórkowe • inne 	Lek biologiczny	Przedkliniczne	–	–	–	–

Źródło: Opracowanie własne Agencji na podstawie danych ze strony: <https://www.biomedtracker.com/indicationreport.cfm?id=3095> [dostęp: 20.02.2023 r.].

4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

4.1 Szacowanie wielkości populacji

4.1.1. Opis metodyki

Oszacowania populacji zostały dokonane w oparciu o informacje zawarte w opracowaniu analitycznym dla leku Polivy (polatuzumab wedotyny) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych w ramach Funduszu Medycznego 2020.²¹

Na podstawie danych z EPAR Polivy oraz statystyk z Głównego Urzędu Statystycznego obliczono populację pacjentów z nawrotnym/opornym DLBCL w Polsce, która wynosi ok. 481 osób/rok. Dodatkowe oszacowania przeprowadzono opierając się na statystykach z Krajowego Rejestru Nowotworów uzyskując wynik 509 osób/rok.

Wg EPAR Beryanzi ok. 30-40% pacjentów z DLBCL nie odpowiada na pierwszą linię leczenia. Do obliczeń uwzględniono górną granicę odsetka pacjentów. Uwzględniając ten odsetek populacja pacjentów opornych na leczenie wynosi 192 (wg EPAR) oraz 203 (wg KRN). Ze względu na brak informacji dotyczących skuteczności kolejnych linii leczenia, wartości te przyjęto jako docelową wielkość szacowanej populacji.

Jako, że lek jest przyjmowany jednorazowo, pacjenci przyjmujący ocenianą technologię nie ulegają kumulacji, w związku z czym liczba osób kwalifikujących się do leczenia lekiem Beryanzi co roku będzie stała.

4.1.2. Wyniki oszacowań

Nowe przypadki rocznie: 200.

Liczba osób leczonych rocznie: 200.

Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku (w okresie stabilnym): 200.

Szacowana populacja w pierwszym roku: 200.

Szacowana populacja w drugim roku: 200.

4.2 Podsumowanie szacowania populacji

Zgodnie z przyjętymi założeniami oszacowania, roczna liczebność populacji docelowej wyznaczona na podstawie opracowania dla leku Polivy wynosi 192 (wg EPAR) i 203 (wg KRN).

Przedstawione oszacowania obarczone są niepewnością ze względu na:

- Brak informacji o odsetku pacjentów nie odpowiadających na kolejne linie leczenia;
- Brakiem aktualnych statystyk dotyczących zachorowalności w ocenianej jednostce chorobowej.

Ze względu na przedstawione ograniczenia, należy mieć na uwadze, że oszacowana liczebność populacji kwalifikującej się do leczenia ocenianą technologią może różnić się od wskazanej w powyższych obliczeniach.

²¹ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Polivy (polatuzumab wedotyny) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych*, Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 016/2020, Warszawa, 19.02.2021 r., str. 27.

5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

5.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących produktu leczniczego Breyanzi we wskazaniu: nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL) po zastosowaniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 14 października 2022 roku, aktualizację przeprowadzono 05.01.2023 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.2 Strategii wyszukiwania. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 10. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po zastosowaniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	Breyanzi (lizokaptagen maraleucel)	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień o najwyższym poziomie wiarygodności	
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

5.2 Opis badań

Do przeglądu systematycznego nie włączono żadnych pierwotnych badań z randomizacją. Na podstawie informacji zawartych w EPAR wyodrębniono dwa badania rejestracyjne dla produktu leczniczego Breyanzi, badanie 017001 (TRANSCEND-NHL-001) fazy 1 oraz badanie JCAR017-BCM-001 (TRANSCENDWORLD) fazy 2. Charakterystykę wymienionych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka badań rejestracyjnych

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
<p>TRANSCEND-NHL-001 NCT02631044 <i>Abramson 2020</i></p> <p><u>Typ badania:</u> Interwencyjne (badanie kliniczne)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Juno Therapeutics, a Subsidiary of Celgene</p>	<p>Otwarte, ciągle, wielokohortowe, nierandomizowane, jednoramienne, wielośrodowe (USA), badanie fazy 1.</p> <p>Projekt badania obejmował grupy ustalania dawki (ang. <i>dose finding</i>, DF), rozszerzania dawki (ang. <i>dose expansion</i>, DE) i potwierdzania dawki (ang. <i>dose confirmation</i>, DC).</p> <p>Grupa DC dla kohorty DLBCL dalej oceniała bezpieczeństwo i skuteczność leku przy zalecanym schemacie.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Czas odciążenia danych: 12.08.2019; aktualizacja 19.06.2020.</p> <p>Mediana okresu obserwacji wynosiła 11,5 miesiąca.</p> <p>Mediana obserwacji dla przeżycia całkowitego dla wszystkich chorych, u których wykonano leukaferozę, wyniosła 18,8 miesiący (95% CI: 15,0; 19,3).</p>	<p>Kohorta DLBCL</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 18 lat. • Nawrotowy lub oporny na leczenie (R/R) chłoniak niezajrzyniczny (ang. <i>non-Hodgkin lymphoma</i>, NHL) z komórek B o następujących histologiach: <ul style="list-style-type: none"> ○ Chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. <i>Diffuse large B-cell lymphoma</i>, DLBCL) bliżej nieokreślony (ang. <i>not otherwise specified</i>, NOS; w tym DLBCL przekształcony z chłoniaka grudkowego i innych chłoniaków o powolnym przebiegu [ang. <i>indolent NHL</i>, iNHL] takich jak: przewlekła białaczka limfocytowa [ang. <i>chronic lymphocytic leukaemia</i>, CLL], chłoniak z małych limfocytów [ang. <i>small lymphocytic lymphoma</i>, SLL], chłoniak strefy brzeżnej [ang. <i>marginal zone lymphoma</i>, MZL] i inne chłoniaki [w tym makroglobulinemia Waldenströma]); ○ Chłoniak o wysokim stopniu złośliwości (ang. <i>high grade lymphoma</i>, HGL) z rearanżacją genów MYC i BCL2 i/lub BCL6 oraz histologią DLBCL; ○ Pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B (ang. <i>primary mediastinal B-cell lymphoma</i>, PMBCL) oraz ○ Chłoniak grudkowy stopnia 3B (ang. <i>follicular lymphoma grade 3B</i>, FL3B). • Uczestnicy badania musieli być leczeni antracykliną i rytuksymabem (lub innym środkiem ukierunkowanym na CD20) oraz wykazywać chorobę R/R po co najmniej 2 liniach terapii lub po autologicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. autologous haematopoietic stem cell transplant, auto-HSCT). • Histologiczne potwierdzenie rozpoznania w momencie nawrotu choroby. • Choroba PET-dodatnia określona według klasyfikacji Lugano. • Status sprawności Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) wynoszący 0 lub 1 (status ECOG wynoszący 2 był również dopuszczalny do czasu zmiany protokołu nr 5). • Odpowiednia czynność narządów, określona jako: <ul style="list-style-type: none"> ○ czynność szp ku kostnego odpowiednia do otrzymania chemioterapii ograniczającej rozprzestrzenianie się chłoniaka (ang. <i>lymphodepleting chemotherapy</i>, LDC); ○ kreatynina w surowicy wynosząca $\leq 1,5 \times$ górna granica normy (ang. <i>upper limit of normal</i>, ULN) dostosowana do wieku lub obliczony klirens kreatyniny (Cockcroft i Gault) wynoszący >30 ml/min/1,73 m²; ○ aminotransferaza alaninowa (ALT) wynosząca $\leq 5 \times$ ULN i bilirubina całkowita wynosząca $<2,0$ mg/dl (lub $<3,0$ mg/dl dla osób z zespołem Gi berta lub limfomatycznym naciekiem wątroby); 	<p><u>Interwencja:</u> JCAR017</p> <p>JCAR017 podawano zgodnie ze schematem dawkowania, do którego przypisano uczestnika. Dopuszczalne w tym badaniu poziomy dawek (ang. <i>dose levels</i>, DL) wynosiły:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DL-1: 25×10^6 komórek T CAR+. • DL1: 50×10^6 komórek T CAR+ (schematy jednodawkowe i dwudawkowe [odpowiednio DL1S i DL1D]) • DL2: 100×10^6 komórek T CAR+ (tyko schemat jednodawkowy [DL2S]) • DL3: 150×10^6 komórek T CAR+ (tyko schemat jednodawkowy [DL3S]) <p>W schemacie jednodawkowym JCAR017 podawano od 2 do 7 dni po zakończeniu chemioterapii limfodeplecyjnej (ang. <i>Lymphodepleting Chemotherapy</i>, LDC).</p> <p>JCAR017 podawano w postaci oddzielnych wlewów dożylnych składających się z komórek T CD8+ CAR+ i CD4+ CAR+ (najpierw podawano składnik JCAR017 CD8+, a następnie składnik JCAR017 CD4+). Uczestnicy byli monitorowani podczas i po każdym dożylnym podaniu składników JCAR017.</p> <p><u>Komparator:</u> Brak</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. <i>objective response rate</i>, ORR) definiowany jako odsetek uczestników z najlepszą odpowiedzią na leczenie (ang. <i>best overall response</i>, BOR) w stopniu całkowitym (ang. <i>complete response</i>, CR) lub częściowym (ang. <i>partial response</i>, PR) według oceny niezależnej komisji (ang. <i>Independent Review Committee</i>, IRC) na podstawie kryteriów Lugano 2014. <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek całkowitych odpowiedzi na leczenie (ang. <i>complete response rate</i>, CRR) zdefiniowany jako odsetek uczestników z BOR w stopniu CR wg oceny IRC w oparciu o kryteria Lugano 2014; • Czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i>, DoR), zdefiniowany jako przedział czasu pomiędzy datą pierwszej udokumentowanej obiektywnej odpowiedzi (CR lub PR) a datą pierwszej obiektywnie udokumentowanej progresji choroby (ang. <i>progressive disease</i>, PD) lub zgonu wg oceny IRC w oparciu o kryteria Lugano 2014; • Przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS), zdefiniowane jako odstęp czasu pomiędzy datą od pierwszego wlewu JCAR017 do PD (według oceny IRC opartej na kryteriach Lugano 2014), lub śmierci; • PFS, zdefiniowane jako stosunek PFS dla ostatniej linii terapii przed JCAR017 do PFS dla badania

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> ○ odpowiednia czynność płuc określona jako duszność stopnia ≤1 wg NCI CTCAE (ang. <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) i wysycenie tlenem (SaO₂) wynoszące ≥92% na wolnym powietrzu; ○ odpowiednia czynność serca określona jako frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. <i>Left ventricular ejection fraction</i>, LVEF) wynosząca ≥40%, oceniona na podstawie echokardiogramu lub badania MUGA (ang. <i>multi-gated acquisition</i>) wykonanego w ciągu 1 miesiąca od ustalenia zakwalifikowania do badania. <ul style="list-style-type: none"> • U uczestników badania, którzy otrzymali wcześniejszą terapię ukierunkowaną na CD19, musiał wystąpić chłoniak CD19-dodatni potwierdzony w biopsji po zakończeniu wcześniejszej terapii ukierunkowanej na CD19. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego (OUN) wyłącznie przez nowotwór złośliwy (uczestnicy z wtórnym zajęciem OUN byli dopuszczeni do badania). • Leczenie alemtuzumabem w ciągu 6 miesięcy od leukaferazy lub leczenie fludarabiną lub kladrybiną w ciągu 3 miesięcy od leukaferazy. • Aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B, zapalenia wątroby typu C lub ludzkim wirusem niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>, HIV) w czasie badania przesiewowego. • Niekontrolowane układowe zakażenie grzybicze, bakteryjne, wirusowe lub inne, pomimo odpowiednich antybiotyków lub innego leczenia w czasie leukaferazy lub podawania JCAR017. • Obecność ostrej lub przewlekłej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. <i>graft-versus-host disease</i>, GVHD). • Występowanie w ciągu ostatnich 6 miesięcy którejkolwiek z następujących schorzeń układu sercowo-naczyniowego w historii: niewydolność serca klasy III lub IV według definicji New York Heart Association (NYHA), angioplastyka serca lub stentowanie, zawał serca, niestabilna dławica piersiowa lub inna klinicznie istotna choroba serca. • Historia lub obecność klinicznie istotnej patologii OUN, takiej jak padaczka, drgawki, niedowład, afazja, udar, ciężkie urazy mózgu, demencja, choroba Parkinsona, choroba mózdzku, organiczny zespół mózgowy lub psychoza. • Przyjęcie terapeutycznych dawek kortykosteroidów (zdefiniowanych jako >20 mg/dobę prednizonu lub jego odpowiednika) w ciągu 7 dni od leukaferazy lub 72 godzin przed podaniem JCAR017. Dozwolone były: fizjologiczna substytucja, steroidy miejscowe i wziewne; Przyjmowanie niskodawkowej chemioterapii (np. winkrystyna, rytuksymab, cyklofosfamid ≤300 mg/m²) podawanej po leukaferazie w celu utrzymania kontroli choroby musiało być przerwane ≥7 dni przed podaniem LDC. Przyjęcie cytotoksycznych chemioterapeutyków nie uznanych za limfotoksyczne w ciągu 1 tygodnia od leukaferazy. Przyjęcie limfotoksycznych środków chemioterapeutycznych w ciągu 2 		<p>JCAR017 według oceny badacza. PFS dla badania JCAR017 opierał się na ocenie badacza. PFS dla ostatniej linii terapii przed JCAR017 był to czas od daty rozpoczęcia ostatniej linii terapii przed JCAR017 do daty progresji choroby lub wyrażenia świadomej zgody, jeśli data progresji była nieznana;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS), zdefiniowane jako odstęp czasu między datą rozpoczęcia leczenia lekiem JCAR017 a datą zgonu; • Pomiar zmian jakości życia związanej ze zdrowiem (ang. <i>Health related Quality of life</i>, HRQoL) ocenianych za pomocą narzędzi EORTC QLQ-C30 i EuroQol 5-dimensions 5-levels (EQ-5D-5L); • Bezpieczeństwo.

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
		<p>tygodni od leukaferazy. Przyjęcie terapii immunosupresyjnej w ciągu 4 tygodni od leukaferazy i podania JCAR017. Przyjęcie doustnych środków chemioterapeutycznych, w tym lenalidomidu i ibrutynibu, były dozwolone, jeśli przed leukaferazą upłynęły co najmniej 3 okresy półtrwania.</p> <ul style="list-style-type: none"> Przeprowadzenie infuzji limfocytów dawcy (ang. <i>Donor lymphocyte infusions</i>, DLI) w ciągu 6 tygodni od podania JCAR017, napromieniania w ciągu 6 tygodni od leukaferazy. Allogeniczny przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. <i>Allogeneic haematopoietic stem cell transplant</i>, allo-HSCT) w ciągu 90 dni od leukaferazy. Przeprowadzenie wcześniejszej terapii CAR-T-cell lub innej genetycznie modyfikowanej terapii T-cell, z wyjątkiem wcześniejszego leczenia JCAR017 w tym protokole dla uczestników otrzymujących ponowne leczenie. <p><u>Liczba pacjentów:</u> Ogółem: 341 Grupa DLBCL: 269</p>		
<p>TRANSCENDWORLD JCAR017-BCM-001 NCT03484702</p> <p><u>Typ badania:</u> Interwencyjne (badanie kliniczne)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Celgene</p>	<p>Otwarte, wieloośrodkowe (Europa + Japonia), wielokohortowe, nierandomizowane, jednoramienne, badanie fazy 2.</p> <p>Pacjenci mogli być włączeni do jednej z 6 następujących kohort w DLBCL nawracającym lub opornym na leczenie po co najmniej 2 wcześniejszych terapiach (3L+ R/R DLBCL): Kohorta 1 rekrutująca uczestników w Europie (EU) oraz Kohorta 3 rekrutująca uczestników w Japonii.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Czas odcięcia danych: 13.09.2019; aktualizacja 19.06.2020.</p>	<p>Kohorty 1 oraz 3</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 18 lat. Stan sprawności wg ECOG (ang. <i>ECOG Performance Status</i>, ECOG PS) równe 0-1 (kohorta 1) lub 0-2 (kohorta 3). Kohorta 1: pacjenci z DLBCL NOS (de novo lub tFL [ang. <i>transformed DLBCL from follicular lymphoma</i>], HGL z rearanżacją genów MYC i BCL2 i/lub BCL6 o histologii DLBCL (ang. <i>double/triple hit lymphoma</i>, chłoniaki z podwójną/potrójną translokacją, DHL/THL) i FL3B wg klasyfikacji WHO 2016 (Swerdlow, 2016), po ≥ 2 liniach terapii obejmującej antracyklinę i rytuksymab (lub inny środek ukierunkowany na CD20). Kohorta 3 (tylko Japonia): pacjenci, którzy spełniali kryteria kwalifikacji do kohorty 1 lub niekwalifikujący się do przeszczepu, obejmowali tych, którzy zostali uznani za niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej (ang. <i>high dose chemotherapy</i>, HDCT) i przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. <i>haematopoietic stem cell transplant</i>, HSCT) ze względu na wiek, stan sprawności lub choroby współistniejące. Uczestnicy musieli spełniać przynajmniej jedno z następujących kryteriów: wiek ≥ 70 lat, ECOG PS ≥ 2, upośledzona czynność płuc (badanie zdolności dyfuzji gazów w płucach [ang. <i>diffusion lung capacity for carbon monoxide</i>, DLCO] $\leq 60\%$), upośledzona czynność serca (LVEF $< 50\%$), upośledzona czynność nerek (klirens kreatyniny [ang. <i>creatinine clearance</i>, CrCl] < 60 mL/min) lub upośledzona czynność wątroby (Aminotransferazy alaninowa [ALT] i asparaginianowa [AST] $> 2 \times$ ULN, bilirubina > 2 mg/dl lub marskość wątroby, Child-Pugh B lub C). 	<p><u>Interwencja:</u> JCAR017</p> <p>JCAR017 podawano w postaci 100×10^6 komórek T CAR+ w dniu 1.</p> <p>JCAR017 podawano w postaci oddzielnych wlewów dożylnych składających się z komórek T CD8+ CAR+ i CD4+ CAR+ (najpierw podawano składnik JCAR017 CD8+, a następnie składnik JCAR017 CD4+). Uczestnicy byli monitorowani podczas i po każdym dożylnym podaniu składników JCAR017.</p> <p><u>Komparator:</u> Brak</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. <i>objective response rate</i>, ORR) definiowany jako odsetek uczestników z najlepszą odpowiedzią na leczenie (ang. <i>best overall response</i>, BOR) w stopniu całkowitym (ang. <i>complete response</i>, CR) lub częściowym (ang. <i>partial response</i>, PR) według oceny niezależnej komisji (ang. <i>Independent Review Committee</i>, IRC) na podstawie kryteriów Lugano 2014. <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Odsetek całkowitych odpowiedzi na leczenie (ang. <i>complete response rate</i>, CRR) zdefiniowany jako odsetek uczestników z BOR w stopniu CR wg oceny IRC w oparciu o kryteria Lugano 2014; Czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i>, DoR), zdefiniowany jako przedział czasu pomiędzy datą pierwszej udokumentowanej

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
	<p>Mediana okresu obserwacji wynosiła 4,9 miesiąca.</p> <p>Mediana obserwacji dla OS w Kohorcie 1 wynosiła 9,53 miesiąca.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z wtórnym zajęciem OUN mogą być włączeni do badania. Histologiczne potwierdzenie rozpoznania przy ostatnim nawrocie choroby. Choroba PET-dodatnia według kryteriów z Lugano (Cheson, 2014). Odpowiednie czynności narządów (zgodnie z badaniem TRANSCEND NHL). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Występowanie jakiegokolwiek istotnego schorzenia, nieprawidłowości laboratoryjnej lub choroby psychicznej, które narażały uczestnika badania na niedopuszczalne ryzyko w przypadku udziału w badaniu. Występowanie jakichkolwiek dolegliwości, które wpływały na zdolność do interpretacji danych z badania. Pacjenci z chłoniakiem z dużych komórek B bogatym w komórki T lub histiocyty, z pierwotnym skórnym chłoniakiem z dużych komórek B, z PMBCL, z DLBCL w podeszłym wieku zakażeni wirusem Epsteina-Barr i z chłoniakiem Burkitta. Leczenie jakimkolwiek wcześniejszym produktem terapii genowej lub terapią ukierunkowaną na CD19. Wcześniejsze lub aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B, zapalenia wątroby typu C lub ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) w wywiadzie. Niekontrolowane ogólnoustrojowe zakażenie grzybicze, bakteryjne, wirusowe lub inne (w tym gruźlica), pomimo zastosowania odpowiednich antybiotyków lub innego leczenia w czasie leukaferezy lub infuzji JCAR017. Obecność ostrej lub przewlekłej GVHD lub aktywnej choroby autoimmunologicznej wymagającej leczenia immunosupresyjnego. Występowanie w ciągu ostatnich 6 miesięcy któregośkolwiek z następujących stanów sercowo-naczyniowych: niewydolność serca NYHA klasa III lub IV, angioplastyka serca lub stentowanie, zawał serca, niestabilna dławica piersiowa lub inna klinicznie istotna choroba serca. Historia lub obecność klinicznie istotnej patologii OUN, takiej jak padaczka, drgawki, afazja, udar, obrzęk mózgu, ciężkie urazy mózgu, demencja, choroba Parkinsona, choroba mózdzku, organiczny zespół mózgowy lub psychoza. Inwazja guza na naczynia żyłne lub tętnicze i/lub zakrzepica żylna (ang. <i>deep venous thrombosis</i>, DVT)/zatorowość płucna (ang. <i>pulmonary embolism</i>, PE) w ciągu 3 miesięcy od podpisania formularza świadomej zgody (ang. <i>Informed Consent Form</i>, ICF) i/lub DVT/PE, które wymagały ciągłej terapeutycznej antykoagulacji. Leki zabronione - patrz kryteria wykluczenia dla badania TRANSCEND NHL powyżej. <p><u>Liczba pacjentów:</u></p>		<p>obiektywnej odpowiedzi (CR lub PR) a datą pierwszej obiektywnie udokumentowanej progresji choroby (ang. <i>progressive disease</i>, PD) lub zgonu wg oceny IRC w oparciu o kryteria Lugano 2014;</p> <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS), zdefiniowane jako odstęp czasu pomiędzy datą od pierwszego wlewu JCAR017 do PD (według oceny IRC opartej na kryteriach Lugano 2014), lub śmierci; Przeżycie wolne od objawów choroby (ang. <i>event-free survival</i>, EFS) zdefiniowane jako odstęp czasu między datą rozpoczęcia leczenia lekiem JCAR017 a datą wystąpienia najwcześniejszego z następujących zdarzeń: zgon z jakiegokolwiek przyczyny, PD wg oceny IRC, rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej; Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS), zdefiniowane jako odstęp czasu między datą rozpoczęcia leczenia lekiem JCAR017 a datą zgonu; Pomiar zmian jakości życia związanej ze zdrowiem (ang. <i>Health related Quality of life</i>, HRQoL) ocenianych za pomocą narzędzi EORTC QLQ-C30, EuroQol 5-dimensions 5-levels (EQ-5D-5L) oraz subskali Funkcjonalnej Oceny Terapii Nowotworowej – Chłoniak "Dodatkowe obawy" (ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subscale</i>, FACT-LymS); Bezpieczeństwo.

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
		Ogółem: 58 Kohorta 1 (Europa): 27 Kohorta 3 (Japonia): 10		

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Breyanzi, str. 60–80.

Charakterystyka badań

Badanie 017001 (TRANSCEND NHL)

Aktywność przeciwnowotworową i bezpieczeństwo produktu leczniczego Breyanzi oceniano w otwartym, wielośrodowym, jednoramiennym badaniu TRANSCEND NHL (017001), z udziałem pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie (R/R) agresywnym chłoniakiem niezmiernym (ang. *non-Hodgkin lymphoma*, NHL) z komórek B.

Do badania zakwalifikowani byli pacjenci w wieku ≥ 18 lat z nieokreślonym inaczej (ang. *not otherwise specified*, NOS) R/R DLBCL, według klasyfikacji WHO 2008, w tym DLBCL w następstwie chłoniaka o powolnym przebiegu (powstałego w wyniku transformacji chłoniaka grudkowego, chłoniaka strefy brzeżnej, przewlekłej białaczki limfocytowej/białaczki z małych limfocytów, makroglobulinemii Waldenströma lub innej choroby) i chłoniakiem z komórek B o wysokim stopniu złośliwości; pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B (PMBCL) i chłoniakiem grudkowym stopnia 3B (FL3B), którzy otrzymali co najmniej dwie linie leczenia lub byli po autologicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych. Pacjenci z innymi podtypami DLBCL nie zostali włączeni do badania i nie określono stosunku ryzyka do korzyści. Badanie obejmowało pacjentów ze stanem sprawności według skali Eastern Cooperative Group (ECOG) ≤ 2 , po wcześniejszym autologicznym i (lub) allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) oraz z wtórnym zajęciem OUN przez chłoniaka. Pacjenci, którzy otrzymali wcześniej leczenie ukierunkowane na antygen CD19, kwalifikowali się do badania, jeśli w dowolnym czasie po leczeniu ukierunkowanym na antygen CD19 w biopsji guza potwierdzono dodatni wynik CD19. Z badania wykluczono pacjentów z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 30 ml/min, aktywnością aminotransferazy alaninowej większą niż 5-krotność górnej granicy normy lub frakcją wyrzutową lewej komory $< 40\%$. Nie było minimalnego wymagania dotyczącego wyników badania morfologii krwi; pacjenci kwalifikowali się do udziału, jeśli w ocenie badacza czynność ich szpiku kostnego była wystarczająca, by podać im chemioterapię limfodeplecyjną.

Spośród 345 pacjentów, których poddano leukaferizie (populacja ITT), dla 298 wytworzono produkt leczniczy Breyanzi w zakresie dawki 44–120 \times 10⁶ żywych limfocytów T z ekspresją receptora CAR, a spośród nich ostatecznie 229 pacjentów otrzymało produkt leczniczy Breyanzi. Liczba pacjentów, u których można było ocenić skuteczność 4 stycznia 2021 r. (najaktualniejszy moment odcięcia danych) wyniosła 216 (populacja oceny skuteczności).

Mediana wieku pacjentów poddanych leczeniu produktem leczniczym Breyanzi wynosiła 62 lata (zakres: 18–82 lata).

Jedenastu pacjentów otrzymało wcześniej leczenie ukierunkowane na antygen CD19, a ich wyniki pod względem skuteczności i bezpieczeństwa stosowania były podobne do wyników w populacji ogólnej. Wszyscy pacjenci mieli ekspresję CD19 przed podaniem infuzji produktu leczniczego Breyanzi.

Leczenie obejmowało chemioterapię limfodeplecyjną (LD), fludarabinę w dawce 30 mg/m² pc./dobę oraz cyklofosfamid w dawce 300 mg/m² pc./dobę przez 3 dni, po czym po upływie 2 do 7 dni podawany był produkt leczniczy Breyanzi. Wśród pacjentów leczonych dawką w zakresie 44–120 \times 10⁶ żywych limfocytów T z ekspresją receptora CAR mediana dawki produktu leczniczego Breyanzi wynosiła 87 \times 10⁶ żywych limfocytów T z ekspresją receptora CAR. Pozwolono na stosowanie leczenia przeciwnowotworowego w celu kontrolowania choroby (terapia pomostowa) pomiędzy aferezą a chemioterapią limfodeplecyjną.

Skuteczność była oceniana na podstawie pierwszorzędowego punktu końcowego, czyli wskaźnika ogólnej odpowiedzi (ang. *overall response rate*, ORR), oraz drugorzędowych punktów końcowych, w tym przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS), wskaźnika całkowitej odpowiedzi (ang. *complete response rate*,

CRR) oraz czasu trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR) w ocenie niezależnej komisji weryfikacyjnej. Mediana czasu obserwacji w ramach badania wynosiła 19,9 miesiąca (zakres: od 0,2 do 45,2 miesiąca).

Badanie JCAR017-BCM-001 (TRANSCEND WORLD)

Badanie TRANSCEND WORLD jest trwającym, wielośrodkowym, jednoramiennym badaniem fazy 2. Celem badania kohorty 1. jest dostarczenie danych klinicznych na temat stosowania produktu leczniczego Breyanzi w Europie w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem z dużych komórek B, definiowanym jako R/R DLBCL (DLBCL NOS [*de novo*], FL po transformacji), chłoniakiem z komórek B o wysokim stopniu złośliwości z rearanżacją genów MYC i BCL2 i (lub) BCL6 z histologią DLBCL, oraz FL3B według klasyfikacji WHO 2016. Pacjenci leczeni wcześniej produktami skierowanymi przeciwko CD19 zostali wyłączeni.

W kohorcie 1 mediana wieku uczestników wynosiła 64,0 lata (zakres: 26 do 73 lat), przy czym 25 (55,6%) uczestników było w wieku ≥ 40 do < 65 lat, a 19 (42,2%) w wieku ≥ 65 do < 75 lat. Wśród badanych przeważały osoby rasy białej oraz mężczyźni (odpowiednio 82,2% i 66,7%). W czasie badania przesiewowego wszyscy oprócz 1 uczestnika (ECOG PS 2) mieli ECOG PS 1 lub 0; 36 (80,0%) uczestników miało DLBCL NOS, z czego 8 (17,8%) uczestników miało tFL, 7 (15,6%) uczestników miało HGBL (DHL/THL), a 1 (2,2%) uczestnik miał FL3B. Dwunastu (26,7%) badanych należało do grupy wysokiego/pośredniego ryzyka według IPI, a 9 (20,0%) do grupy wysokiego ryzyka. Większość badanych (24 [53,3%] badanych) była w stadium IV wg Ann Arbor; 12 (26,7%) badanych było w stadium II, 6 (13,3%) badanych było w stadium I, a 3 (6,7%) badanych było w stadium III.

Do momentu odcięcia danych (4 stycznia 2021 r.) 45 pacjentów w kohorcie 1. zostało poddanych leukaferizie (populacja ITT), a 36 pacjentów otrzymało produkt leczniczy Breyanzi (populacja JCAR017), przy czym mediana czasu obserwacji wynosiła 11,6 miesiąca.

W opisie punktów końcowych zastosowano oznaczenia populacji uczestniczących w badaniu analogiczne jak te wskazane w Tabeli 9.

Ze względu na niską jakość dowodów naukowych, badaniom przyznano poziom F.

5.3 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

Tabela 12. Wyniki wyszukiwania badań oceniających technologię Breyanzi w rejestrze National Institutes of Health – clinicaltrials.gov

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
NIE	A Safety Trial of Lisocabtagene Maraleucel (JCAR017) for Relapsed and Refractory (R/R) B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) in the Outpatient Setting (TRANSCEND-OUTREACH-007) Other Ids: 017007 NCT03744676	2	Aktywne, nie rekrutuje	3	29.11.2018	-	07.12.2023	41	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03744676	-
NIE	Lisocabtagene Maraleucel (JCAR017) as Second-Line Therapy (TRANSCEND-PILOT-017006) NCT03483103	2	Aktywne, nie rekrutuje	2	26.07.2018	24.09.2021	31.12.2022	61	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03483103	23.09.2022
Brak danych	Acalabrutinib + Liso-Cel In R/R Aggressive B-Cell Lymphomas NCT05583149	2	Jeszcze nie rekrutuje	Nie podano	Październik 2022	01.09.2024	01.09.2029	27	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05583149	-

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
Brak danych	NKTR-255 in Combination With CAR-T Cell Therapy for the Treatment of Relapsed or Refractory Large B-cell Lymphoma NCT05359211	1b	Rekrutuje	Nie podano	20.10.2022	31.01.2024	31.12.2024	24	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05359211	-
TAK	A Study to Compare the Efficacy and Safety of JCAR017 to Standard of Care in Adult Subjects With High-risk, Transplant-eligible Relapsed or Refractory Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphomas (TRANSFORM) NCT03575351	3	Aktywne, nie rekrutuje	Nie podano	23.10.2018	-	08.12.2023	184	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03575351	-
NIE	Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of JCAR017 in B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (TRANSCEND-NHL-001) NCT02631044	1	Aktywne, nie rekrutuje	Nie podano	06.01.2016	-	10.05.2024	385	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02631044	-
TAK	Study Evaluating Safety and Efficacy of JCAR017 in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) NCT03331198	1/2	Aktywne, nie rekrutuje	Nie podano	27.11.2017	-	15.09.2026	188	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03331198	-
NIE	Trial to Determine the Efficacy and Safety of JCAR017 in Adult Participants With Aggressive B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma (TRANSCENDWORLD) NCT03484702	2	Aktywne, nie rekrutuje	Nie podano	05.06.2018	-	14.01.2024	112	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03484702	-
NIE	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of JCAR017 in Adult Subjects With Relapsed or Refractory Indolent B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) (TRANSCEND FL) NCT04245839	2	Rekrutuje	Nie podano	14.07.2020	-	17.01.2025	188	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04245839	-

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: <https://clinicaltrials.gov/> [dostęp: 25.10.2022].

PODSUMOWANIE

W wyniku wyszukiwania badań klinicznych oceniających technologię medyczną Breyanzi (lizokaptagen maraleucel) w rejestrze National Institutes of Health – clinicaltrials.gov odnaleziono 9 badań w tym 2 badania rejestracyjne: NCT03575351 dotyczące nawracającego/opornego chłoniaka nie-Hodgkina oraz

NCT03331198 dotyczące przewlekłej białaczki limfocytowej i chłoniaków z małych limfocytów. Dla większości odnalezionych badań, wyniki nie zostały jeszcze opublikowane. Rezultaty zostały przedstawione jedynie dla badania TRANSCEND-PILOT-017006, jednak prace badawcze nadal trwają.

5.4 Ocena jakości badań

5.4.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of Bias Tool 2.0 w przypadku badań RCT lub z wykorzystaniem skali NICE w przypadku badań jednoramiennych.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości badań wyodrębnionych z EPAR.

Tabela 13. Ocena jakości badania TRANSCEND-NHL-001 wg NICE

Oceniana domena	Wynik oceny
Czy badanie było wieloośrodkowe?	TAK
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	TAK
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	TAK
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	TAK
Czy badanie było prospektywne?	TAK
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	NIE
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	TAK
Czy przeprowadzono analizę wyników w podgrupach?	TAK

Źródło: Opracowanie własne na podstawie European Medicines Agency, *CHMP assessment report Breyanzi*, EMA/134759/2022, 27 January 2022.

Tabela 14. Ocena jakości badania TRANSCENDWORLD wg NICE

Oceniana domena	Wynik oceny
Czy badanie było wieloośrodkowe?	TAK
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	TAK
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	TAK
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	TAK
Czy badanie było prospektywne?	TAK
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	NIE
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	TAK
Czy przeprowadzono analizę wyników w podgrupach?	TAK

Źródło: Opracowanie własne na podstawie European Medicines Agency, *CHMP assessment report Breyanzi*, , EMA/134759/2022, 27 January 2022.

WNIOSKI:

Oba badania uzyskały 7 punktów na osiem możliwych (7 odpowiedzi „TAK”) w związku z czym zostały ocenione jako badania dobrej jakości. Odpowiedź „NIE” uzyskano w pytaniu dotyczącym sposobu przeprowadzenia rekrutacji. Jako badania jednoramienne, bez komparatora, mają niższą wartość naukową aniżeli wyniki z badań porównawczych z użyciem podwójnie ślepej próby które są rekomendowane zarówno przez EMA jak i FDA.

5.4.2. Opis komparatora

W badaniach rejestracyjnych nie uwzględniono istotnych komparatorów.

Badania rejestracyjne są badaniami jednoramiennymi fazy 1 oraz fazy 2.

Nie odnaleziono żadnych badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania terapii CAR-T. W związku z brakiem badań uwzględniających istotne dla ocenianej technologii komparatory Analitycy Agencji odstępują od wykonania porównań pośrednich w ramach niniejszej, szybkiej oceny.

5.4.3. Opis punktów końcowych

Badanie TRANSCEND-NHL-001

Punkty końcowe odnoszące się do:

- Śmiertelności:
 - Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS).
- Jakości życia:
 - Jakość życia związana ze zdrowiem (ang. *Health Related Quality of Life*, HRQoL).
- Wyleczenia:
 - Wskaźnik całkowitej odpowiedzi na leczenie (ang. *complete response rate*, CRR).
- Zastępczych punktów końcowych:
 - Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR);
 - Przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS);
 - Czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DoR).
- Bezpieczeństwa:
 - Odsetek uczestników, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane (AEs).

Badanie TRANSCENDWORLD

Punkty końcowe odnoszące się do:

- Śmiertelności:
 - Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS).
- Jakości życia:
 - Jakość życia związana ze zdrowiem (ang. *Health Related Quality of Life*, HRQoL).
- Wyleczenia:
 - Wskaźnik całkowitej odpowiedzi na leczenie (ang. *complete response rate*, CRR).
- Zastępczych punktów końcowych:
 - Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR);
 - Przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS);
 - Przeżycie wolne od objawów choroby (ang. *event-free survival*, EFS);
 - Czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DoR).
- Bezpieczeństwa:
 - Odsetek uczestników, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane (AEs).

Brak grupy kontrolnej w badaniach rejestracyjnych powoduje, że wnioskowanie o istnieniu korzyści klinicznych ocenianego leczenia jest obciążone znaczną niepewnością i uniemożliwia ich ilościowe określenie bez odniesienia do danych historycznych lub porównania z naturalnym przebiegiem choroby, jednak metody te również nie pozwalają na uzyskanie dowodów o jakości porównywalnej z randomizowanym badaniem kontrolowanym.

5.4.4. Ocena innych elementów jakości badania

Wszyscy uczestnicy badania TRANSCEND NHL pochodzili z USA, natomiast uczestnicy kohorty 1 w badaniu TRANSCEND WORLD pochodzili z Europy. Większy odsetek uczestników otrzymywał terapię przeciwnowotworową w celu kontroli choroby przed rozpoczęciem przyjmowania JCAR017 w badaniu TRANSCEND WORLD (kohorta 1) w porównaniu z badaniem TRANSCEND NHL (77,8% vs 59,1%). Dane dla kohorty 1 z badania TRANSCEND WORLD uważa się za szczególnie istotne dla pacjentów z UE, ponieważ uczestnicy pochodzą z Europy i są leczeni produktem otrzymywanym w wyniku tego samego procesu produkcyjnego, który jest proponowany do stosowania w UE.

5.4.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

Tabela 15. Ograniczenia badań rejestracyjnych zidentyfikowane przez Agencję

TRANSCEND-NHL-001	TRANSCENDWORLD
<ul style="list-style-type: none">• Badanie jednoramienne – brak komparatora;• Badanie prowadzone metodą otwartej próby;	<ul style="list-style-type: none">• Badanie jednoramienne – brak komparatora;• Badanie przeprowadzone metodą otwartej próby;

TRANSCEND-NHL-001	TRANSCENDWORLD
<ul style="list-style-type: none"> • Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie, natomiast przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji choroby były drugorzędowymi punktami końcowymi; • Badanie I fazy; 	<ul style="list-style-type: none"> • Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był odsetek odpowiedzi na leczenie, jednakże przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji choroby były drugorzędowymi punktami końcowymi; • Badanie II fazy; • Krótki czas trwania obserwacji; • Niska liczebność populacji badanej;

Źródło: Opracowanie własne.

5.4.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

Ograniczenia danych do modelowania zidentyfikowane przez Agencję:

- Badania rejestracyjne były badaniami jednoramiennymi – brak komparatora;
- Krótki okres trwania obserwacji badania TRANSCENDWORLD;
- Niska liczebność populacji badanej w badaniu TRANSCENDWORLD;
- Badania rejestracyjne były badaniami 1 oraz 2 fazy.

5.5 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Zidentyfikowano 2 badania rejestracyjne dla produktu Breyanzi w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL) po zastosowaniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego. Były to jednoramiennie, wieloośrodkowe, wielokohortowe, otwarte badania kliniczne fazy 1 oraz 2.

Jakość badań TRANSCEND-NHL-001 oraz TRANSCENDWORLD oceniono na wysoką (ocena 7/8) na podstawie skali NICE dla badań jednoramiennych. Szczegółową ocenę badań przedstawiają: Tabela 13 oraz Tabela 14.

Do głównych ograniczeń wyodrębnionych badań rejestracyjnych należą przede wszystkim: brak komparatora, prowadzenie badań metodą otwartej próby oraz krótki okres obserwacji i niska liczebność badanych w badaniu TRANSCENDWORLD.

W badaniach rejestracyjnych skuteczność leczenia oceniano na podstawie odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie oraz czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), CRR, PFS, EFS (tylko w badaniu TRANSCENDWORLD), a także OS.

Biorąc pod uwagę zalecenia wytycznych klinicznych, istnieje niepewność związana z brakiem bezpośredniego porównania ocenianej technologii do innych opcji terapeutycznych. Brak grupy kontrolnej powoduje, że wnioskowanie o istnieniu korzyści klinicznych ocenianego leczenia jest obarczone znaczną niepewnością i uniemożliwia ich ilościowe określenie bez odniesienia do danych historycznych lub porównania z naturalnym przebiegiem choroby, jednak metody te również nie pozwalają na uzyskanie dowodów o jakości porównywalnej z randomizowanym badaniem kontrolowanym.

Ze względu na niską jakość dowodów naukowych, badaniom przyznano poziom F.

Wymienione ograniczenia w znacznym stopniu mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.

6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

W celu oceny zastosowania produktu leczniczego Breyanzi w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po zastosowaniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego, przeprowadzono dwa badania kliniczne: 017001 (TRANSCEND NHL) i JCAR017-BCM-001 (TRANSCEND WORLD). Oba badania były otwarte i wieloośrodkowe, przy czym badanie 017001 było badaniem fazy I, natomiast badanie JCAR017-BCM-001 było badaniem fazy II.

6.1 Ocena skuteczności klinicznej

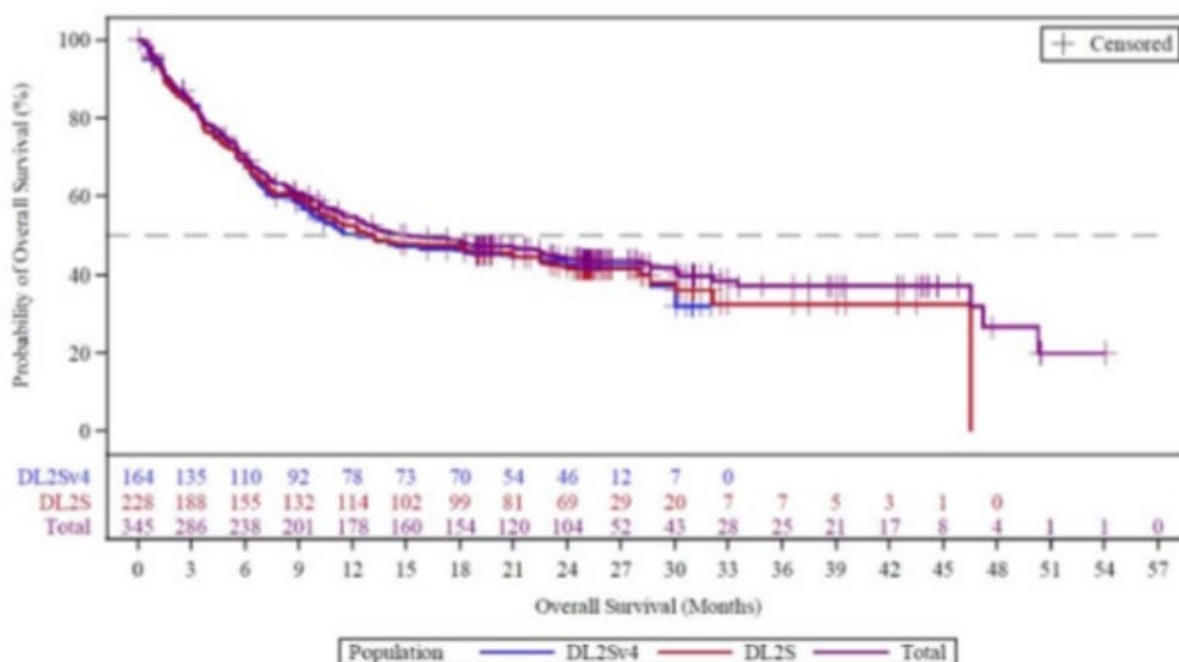
Analiza przeżycia

Badanie TRANSCEND NHL (data odcięcia danych [ang. cut-off date, COD]: 19.06.2020 r.)

Przeżycie całkowite (OS) nie stanowiło pierwszorzędowego punktu końcowego w niniejszym badaniu.

Mediana OS według IRC dla Populacji ITT wynosiła 13,2 miesiąca (95% CI: 9,8; 22,6).

Mediana OS według IRC dla Populacji DL2Sv4 (uczestnicy przyjmujący produkt leczniczy o docelowym komercyjnym sposobie produkcji i dawce wyłonionej w toku badania jako najoptymalniejsza, podawanej uczestnikom badania II fazy) wynosiła 12,4 miesiąca (95% CI: 9,2; 28,6).



DL2S = Dose Level 2, Single Dose; DL2Sv4 = Dose Level 2, Single Dose, manufacturing process version 4.
Data cutoff date: 19 Jun 2020

Rys. 1. Badanie TRANSCEND NHL – przeżycie całkowite (OS) dla Populacji ITT (data odcięcia danych: 19.06.2020)

Źródło: EPAR Breyanzi str. 101.

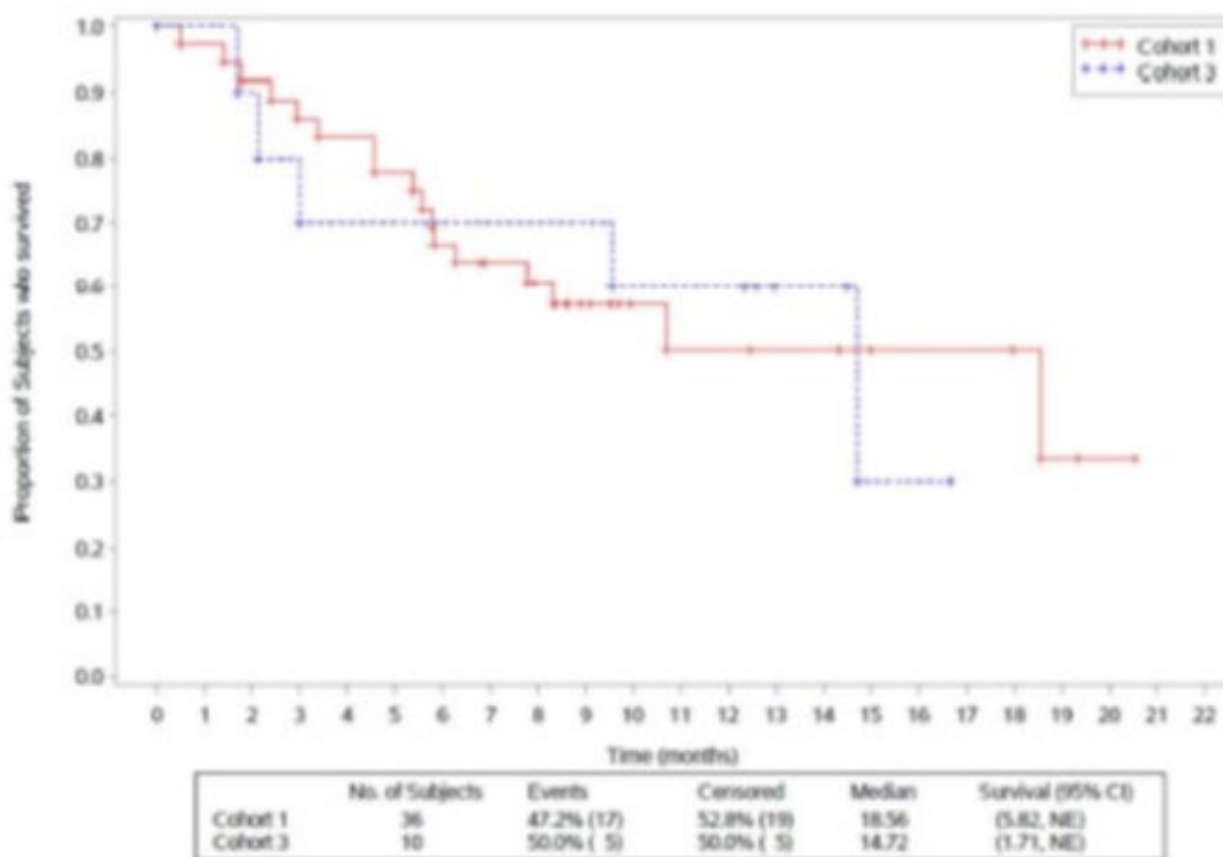
TRANSCEND WORLD

Przeżycie całkowite nie stanowiło pierwszorzędowego punktu końcowego w niniejszym badaniu.

Wartość mediany OS:

- Dla COD 04.01.2021:
 - Mediana OS w kohorcie 1 ITT według IRC wynosiła 13,50 miesiąca (95% CI: 7,29; 23,33) z medianą czasu obserwacji 16,56 miesiąca.
 - Mediana OS w kohorcie 1 JCAR017 według IRC wynosiła 14,98 miesiąca (95% CI: 5,48; nie osiągnięto) z medianą czasu obserwacji 15,05 miesiąca.
- Dla COD 19.06.2020:

- o Mediana OS w kohorcie 1 JCAR017 według IRC wynosiła 18,56 miesiąca (95%CI: 5,82, nie osiągnięto), z medianą czasu obserwacji 9,53 miesięcy.



CI = confidence interval; NE = not evaluable.
Data cutoff date: 19 Jun 2020.

Rys. 2. Badanie TRANSCEND WORLD - całkowite przeżycie (OS) dla kohorty 1 JCAR017 (data odcięcia danych: 19.06.2020).

Źródło: EPAR Breyanzi str. 97.

Tabela 16. Badanie TRANSCEND WORLD – prawdopodobieństwo OS w wybranych punktach czasowych (COD: 04.01.2021)

Czas [miesiące]	Prawdopodobieństwo OS [% (SE)]
≥ 6	66,7 (7,86)
≥ 12	55,3 (8,33)
≥ 18	46,4 (9,12)
≥ 24	25,8 (12,60)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: EPAR Breyanzi str.104 – 105.

Analiza jakości życia

Do opisu zmian w jakości życia (ang. *health related quality of life*, HRQoL) wykorzystano kwestionariusz EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L oraz specyficzny kwestionariusz FACT-LymS. Zgodnie z informacjami zawartymi w EPAR Breyanzi w formularzu EORTC QLQ-C30 zmiana o co najmniej 10 punktów w skali punktowej była uznawana za istotną klinicznie natomiast w przypadku formularza EQ-5D-5L wymagana była zmiana w zakresie od $\geq 0,08$ do $\leq -0,1$ punktu w skali do uznania jej za klinicznie znaczącą. Dla formularza FACT-LymS minimalna znacząca różnica (ang. *minimum important difference*, MID) dla wyniku FACT-LymS wynosi od 3 do 5 punktów. Nie ma ustalonych wartości istotnych klinicznie dla FACT-LymS dlatego wartość MID równa 3 (+3 dla poprawy i -3 dla pogorszenia) zastosowano zarówno jako MID, jak i RD.

Badanie TRANSCEND NHL

Wśród 269 osób leczonych w badaniu TRANSCEND NHL, 181 osób (67%) poddano ocenie w skali EORTC QLQ-C30, zwanej dalej PRO (EORTC QLQ-C30) Evaluable Population, a 186 osób (69%) oceniono w skali EQ-5D-5L, zwanej dalej PRO (EQ-5D-5L) Evaluable Population.

Analiza średnich zmian w stosunku do wartości wyjściowej w analizie EORTC QLQ-C30 wykazała, że pacjenci doświadczyli poprawy w zakresie ogólnego stanu zdrowia, począwszy od miesiąca 2 po infuzji, oraz w zakresie zmęczenia (począwszy od miesiąca 9 po infuzji). Pozostałe wyniki domen HRQoL pozostały stabilne do miesiąca 18.

W odniesieniu do EQ-5D-5L, na początku, średnie wyniki indeksu zdrowia i EQ-VAS wynosiły odpowiednio 0,8 i 68,3. Wskaźniki zgodności, oparte na PRO (EQ-5D-5L) Evaluable Population, wynosiły 65,6% osób, które były poddawane obserwacji w miesiącu 9 i 65,8% osób, które były poddawane obserwacji w miesiącu 18. Średnie wyniki wskaźnika użyteczności zdrowotnej EQ-5D-5L zmniejszyły się 1 miesiąc po infuzji JCAR017, po czym nastąpiły wahania wyników w miesiącach 2 i 3, a następnie poprawa od miesiąca 6 do miesiąca 18 w porównaniu z wartością wyjściową. Średnie wyniki EQ-VAS były wyższe od miesiąca 1 do miesiąca 18 w porównaniu z wartością wyjściową.

Badanie TRANSCEND WORLD

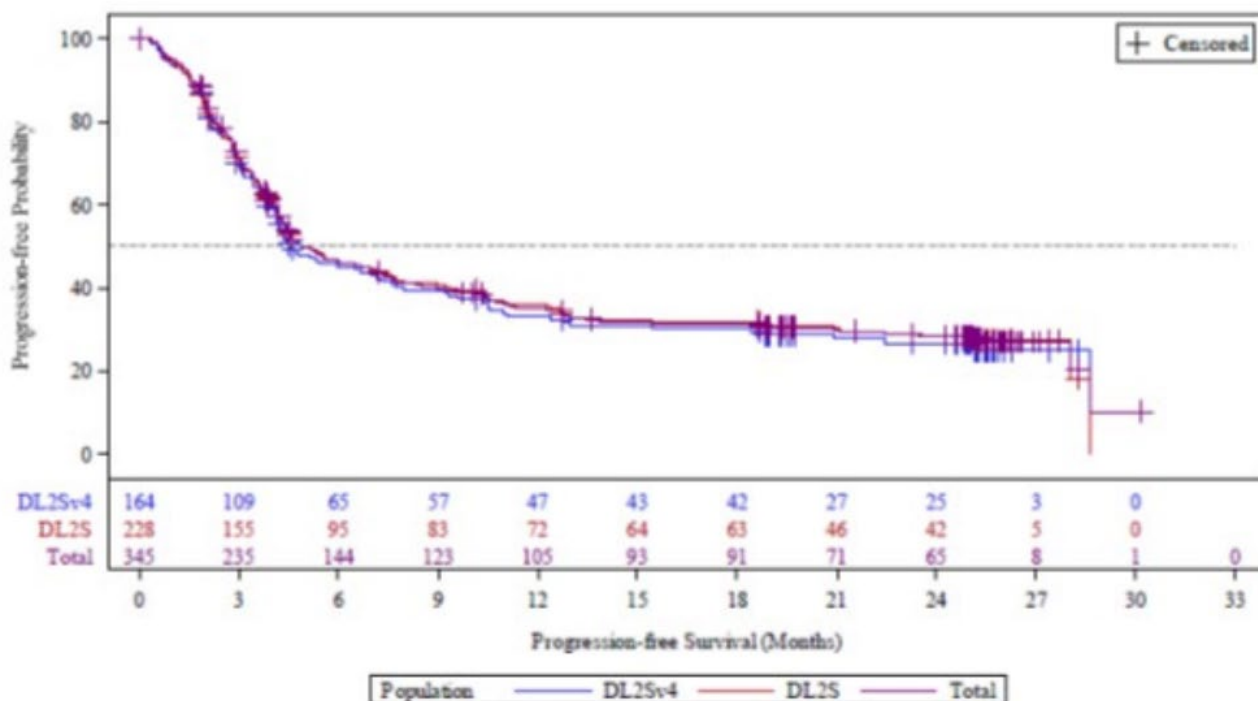
Uczestnicy badania mieli ogólnie porównywalne wyniki w podstawowych domenach EORTC QLQ-C30 w porównaniu z populacją ogólną skorygowaną pod względem wieku i płci, z wyjątkiem domeny zmęczenia, w której uczestnicy badania byli granicznie istotnie gorsi. Wyniki analiz na poziomie grupy wskazały, że te domeny były ogólnie utrzymywane w czasie po leczeniu produktem JCAR017, z tendencją do poprawy w ciągu pierwszych 60-90 dni. Dla FACT-LymS wyniki były ogólnie podobne do podstawowych domen EORTC QLQ-C30, z klinicznie znaczącą poprawą obserwowaną w 60. dniu. Obserwowano trend niewielkiego i stopniowego pogorszenia po dniu 90. Należy wziąć pod uwagę, że dane od uczestników doświadczających progresji choroby i (lub) zdarzeń niepożądanych związanych z kolejnymi terapiami przeciwnowotworowymi, nadal były włączane do analizy.

Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Badanie TRANSCEND NHL (COD: 19.06.2020)

Mediana PFS według IRC dla Populacji ITT wyniosła 5,0 miesięcy (95%CI: 4,3; 7,3)

Mediana PFS według IRC dla Populacji DL2Sv4 wyniosła 4,5 miesiąca (95%CI: 4,1; 7,1).



DL2S = Dose Level 2, Single Dose; DL2Sv4 = Dose Level 2, Single Dose, manufacturing process version 4; EMA = European Medicines Agency; IRC = Independent Review Committee.

Data cutoff date: 19 Jun 2020

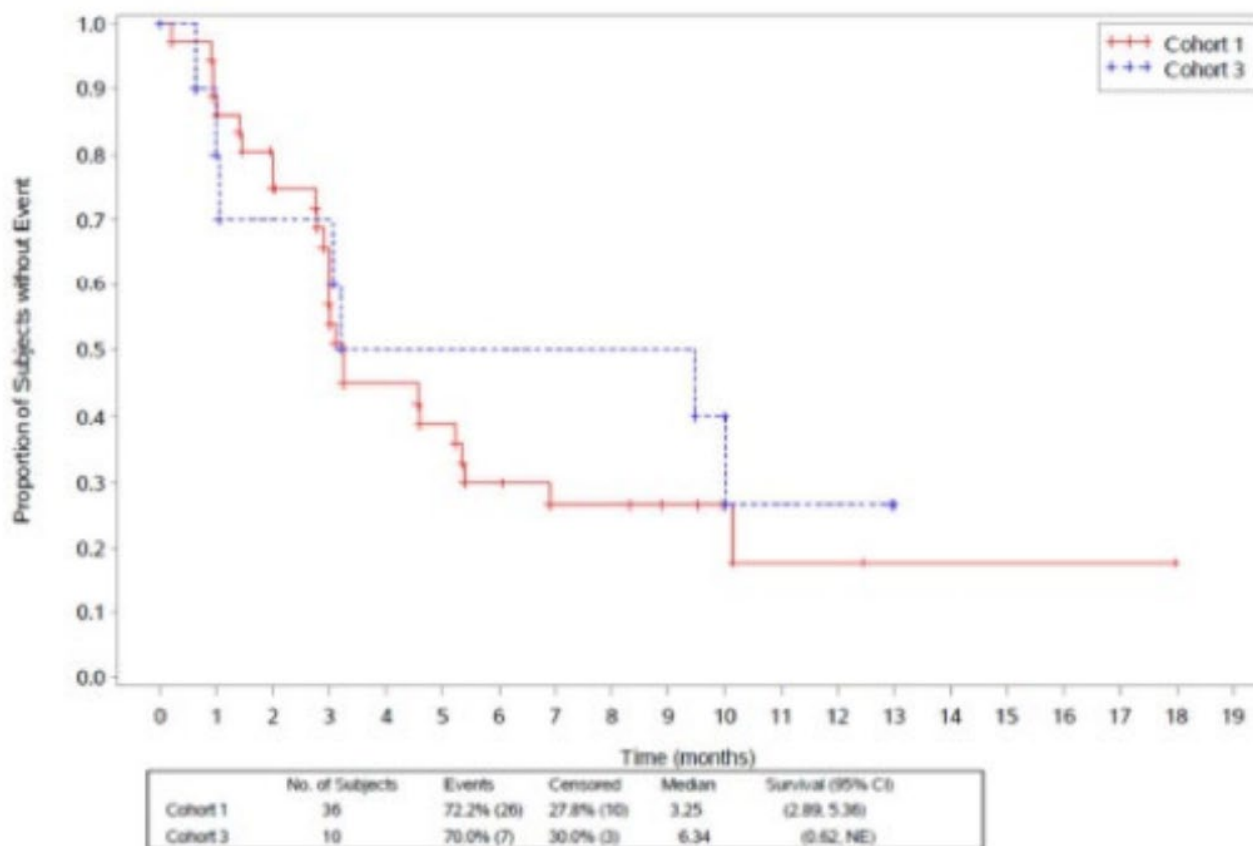
Rys. 3. Badanie TRANSCEND NHL – przeżycie wolne od progresji (PFS) dla Populacji ITT (COD: 19.06.2020).

Źródło: EPAR Breyanzi str. 100.

Badanie TRANSCEND WORLD (data odcięcia danych: 04.01.2021)

Mediana PFS według IRC w kohorcie 1 ITT wyniosła 4,63 miesiąca (95%CI: 4,17; 6,44) z medianą czasu obserwacji 16,39 miesiąca.

Mediana PFS według IRC w kohorcie 1 JCAR017 wyniosła 3,25 miesiąca (95%CI: 2,96; 5,39) z medianą czasu obserwacji 12,29 miesiąca.



CI = confidence interval; EMA = European Medicines Agency; IRC = Independent Review Committee; NE = not evaluable.

Data cutoff date: 19 Jun 2020.

Rys. 4. Badanie TRANSCEND WORLD – przeżycie wolne od progresji (PFS) ocenione przez niezależny komitet wg kryteriów EMA dla kohorty 1 JCAR017 (data odcięcia danych: 19.06.2020).

Źródło: EPAR Breyanzi str. 91.

Wskaźnik przeżycia wolnego od progresji (wskaźnik PFS)

Badanie TRANSCEND NHL (COD: 12.08.2019)

Mediana wskaźnika PFS w Populacji oceny skuteczności, zdefiniowana jako stosunek PFS na ostatniej linii terapii przed JCAR017 do PFS przy terapii JCAR017, według oceny badacza, wyniosła 0,65 miesiąca przy zastosowaniu zasad cenzurowania EMA. Współczynnik PFS przy zastosowaniu reguł cenzurowania FDA był zgodny z tym przy zastosowaniu reguł cenzurowania EMA.

Przeżycie wolne od zdarzenia (EFS)

Badanie TRANSCEND WORLD (COD: 19.06.2020)

Mediana EFS w ocenie IRC w kohorcie 1 JCAR017 wyniosła 3,07 miesiąca (95%CI: 2,60; 6,90).

Mediana EFS w ocenie badaczy, przy użyciu kryteriów EMA, w kohorcie 1 JCAR017 została uznana za zbliżoną: 2,99 miesiąca (95%CI: 2,60; 5,22).

Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR)

Badanie TRANSCEND NHL (COD: 04.01.2021)

ORR stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu.

Ogólną odpowiedź, zgodnie z oceną IRC, w Populacji ITT (N=298) stwierdzono u 179 uczestników, co stanowi 60,1% (95% CI: 54,3; 65,7) wszystkich uczestników w grupie.

Całkowitą odpowiedź, zgodnie z oceną IRC, w Populacji oceny skuteczności (N=216) stwierdzono u 157 uczestników, co stanowi 72,7% (95% CI: 66,2; 78,5) wszystkich uczestników w grupie.

Tabela 17. Badanie TRANSCEND NHL – wskaźniki odpowiedzi

Punkt końcowy	Populacja poddana leukaferzie (ITT) (N=298)		Populacja oceny skuteczności (N=216)	
	[n (%)]	[95% CI]	[n (%)]	[95% CI]
Wskaźnik ogólnej odpowiedzi (ORR)	179 (60.1)	54.3; 65.7	157 (72.7)	66.2; 78.5
Wskaźnik całkowitej odpowiedzi (CR)	128 (43.0)	37.3; 48.8	115 (53.2)	46.4; 60.0
Wskaźnik częściowej odpowiedzi (PR)	51 (17.1)	13.0; 21.9	42 (19.4)	14.4; 25.4

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: EPAR Breyanzi str. 102.

Badanie TRANSCEND WORLD

ORR stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu.

Ogólną odpowiedź, zgodnie z oceną IRC, w kohorcie 1 ITT stwierdzono u 25 uczestników, co stanowi 55,6% (95% CI: 40,0; 70,4) wszystkich uczestników w grupie.

Ogólną odpowiedź, zgodnie z oceną IRC, w kohorcie 1 JCAR017 stwierdzono u 22 uczestników, co stanowi 61,1% (95% CI: 43,5; 76,9) wszystkich uczestników w grupie.

Wskaźnik całkowitej odpowiedzi (CRR)

Badanie TRANSCEND NHL (COD: 04.01.2021)

CRR według IRC w badaniu traktowano jako kluczowy drugorzędowy punkt końcowy.

Całkowitą odpowiedź, zgodnie z oceną IRC, w Populacji ITT (N=298) stwierdzono u 128 uczestników, co stanowi 43,0% (95% CI: 37,3; 48,8) wszystkich uczestników w grupie.

Całkowitą odpowiedź, zgodnie z oceną IRC, w Populacji oceny skuteczności (N=216) stwierdzono u 115 uczestników, co stanowi 53,2% (95% CI: 46,4; 60,0) wszystkich uczestników w grupie.

Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi (całkowitej [ang. *complete response*, CR] lub częściowej [ang. *partial response*, PR]) w populacji oceny skuteczności wynosiła 1,0 miesiąc (zakres: 0,7 do 8,9 miesiąca). Mediana czasu do wystąpienia CR wynosiła 1,0 miesiąc (zakres: 0,8 do 12,5 miesiąca). Czas trwania odpowiedzi był dłuższy u pacjentów, którzy osiągnęli CR, w porównaniu z pacjentami, u których najlepszą odpowiedzią była PR. Spośród 115 pacjentów, którzy osiągnęli CR, u 82 (71%) remisja trwała co najmniej 6 miesięcy, a u 72 (63%) remisja trwała co najmniej 12 miesięcy.

Badanie TRANSCEND WORLD (COD: 04.01.2021)

CRR według IRC w badaniu traktowano jako kluczowy drugorzędowy punkt końcowy.

Całkowitą odpowiedź, zgodnie z oceną IRC, w kohorcie 1 ITT stwierdzono u 14 uczestników, co stanowi 31,1% (95% CI: 18,2; 46,6) wszystkich uczestników w grupie.

Całkowitą odpowiedź, zgodnie z oceną IRC, w kohorcie 1 JCAR017 stwierdzono u 12 uczestników, co stanowi 33,3% (95% CI: 18,6; 51,0) wszystkich uczestników w grupie.

Wskaźnik CR w kohorcie 1 JCAR017 w ocenie badaczy wyniósł 36,1% (95%CI: 20,8; 53,8).

Czas trwania odpowiedzi (DOR)

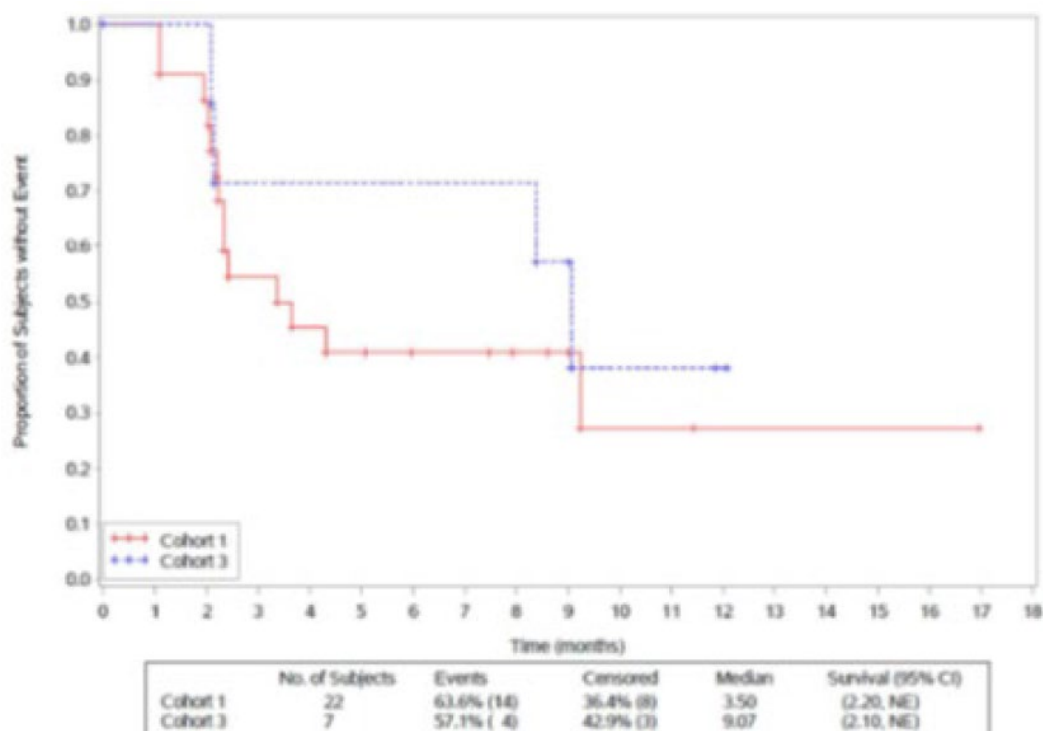
Badanie TRANSCEND NHL (COD: 04.01.2021)

Mediana DOR według IRC dla Populacji ITT wynosiła 16,8 miesiąca (95%CI: 8,0; nie osiągnięto).
 Mediana DOR według IRC dla Populacji oceny skuteczności wynosiła 20,2 miesiąca (95%CI: 8,2; nie osiągnięto).

Badanie TRANSCEND WORLD (COD: 04.01.2021)

Mediana DOR według IRC w kohorcie 1 ITT wynosiła 3,35 miesiąca (95%CI: 2,23; 11,27) z medianą czasu obserwacji 14,09 miesiąca.

Mediana DOR według IRC w kohorcie 1 JCAR017 wynosiła 3,50 miesiąca (95%CI: 2,20; 11,27) z medianą czasu obserwacji 11,37 miesiąca.



Rysunek 4. Badanie TRANSCEND WORLD – czas trwania odpowiedzi (DOR) ocenione przez niezależny komitet wg kryteriów EMA dla kohorty 1 JCAR017 (data odcięcia danych: 19.06.2020).

Źródło: EPAR Breyanzi str. 89.

Analiza wrażliwości

Badanie TRANSCEND NHL

Analizy wrażliwości pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych skuteczności w badaniu TRANSCEND NHL przeprowadzono w oparciu o: grupę poddaną leukaferizie, grupę analityczną PP (per protocol), histologię choroby określoną na podstawie głównego przeglądu patologicznego, odpowiedź określoną przez badacza. Uczestnik badania w grupie poddanej leukaferizie, który nie otrzymał preparatu komórkowego, został uznany za niepodlegający ocenie (tj. za niereagującego na leczenie) dla analizy wrażliwości ORR i CR.

Analizy wrażliwości dla DOR, PFS i EFS: analizy wrażliwości przeprowadzono w badaniu TRANSCEND NHL bez cenzurowania HSCT i zgodnie z wytycznymi EMA (EMA, 2012), bez cenzurowania nowej terapii przeciwnowotworowej, HSCT i braku co najmniej 2 kolejnych zaplanowanych ocen choroby.

Analiza porównania pośredniego

W EPAR Breyanzi oraz w publikacji Maloney 2020²² dokonano porównania ocenianej technologii z innymi preparatami z grupy CAR-T. Pod uwagę wzięto wyniki z badania ZUMA-1 dla leku axicabtagene ciloleucl, badanie JULIET dla leku tisagenlecleucl oraz badanie TRANSCEND NHL dla leku lizokaptagen maraleucl.

²² D.G. Maloney et al., *Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) of Lisocabtagene Maraleucl (liso-cel) Vs Axicabtagene Ciloleucl (axi-cel) and Tisagenlecleucl in Relapsed/ Refractory (R/R) Large B-Cell Lymphoma (LBCL)*, 2020 by the American Society of Hematology, Blood (2020) 136 (Supplement 1) : 18.

Tabela 18. Charakterystyka analizowanych badań

Technologia	Badanie	Data odcięcia ^a	Mediana obserwacji w miesiącach (zakres)	Analizowana grupa	Liczebność
Wyniki skuteczności					
Liso-cel	TRANSCEND NHL	19.06.2020	NA	DLBCL Efficacy Set	257
Tisagenlecleucel – ORR, CRR	JULIET	08.12.2017	NA	Efficacy Analysis Set	93
Tisagenlecleucel – PFS, OS	JULIET	08.12.2017	14 (0,1–26) ^b	Safety Set/ Full Analysis Set	111
Axi-cel	ZUMA-1	11.08.2018	27,1 (IQR 25,7–28,8) ^c	Phase 2 mITT Set	101
Wyniki bezpieczeństwa					
Liso-cel	TRANSCEND NHL	19.06.2020	19,1 (0,2–45,2) ^d	DLBCL Treated Set	270
Tisagenlecleucel	JULIET	08.12.2017	14 (0,1–26) ^b	Safety Set/ Full Analysis Set	111
Axi-cel	ZUMA-1	11.08.2018	27,4 (NA) ^c	Phase 1+2 Safety Analysis Set	108

Liso-cel – lizokaptagen maraleucel, ORR- wskaźnik obiektywnych odpowiedzi, CRR- wskaźnik całkowitych odpowiedzi, PFS- przeżycie wolne od progresji, OS- przeżycie całkowite, Axi-cel- axicabtagene ciloleucel, mITT- zmodyfikowana analiza w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem, DLBCL- Chłoniaki rozlane z dużych komórek B.

a-wzięto pod uwagę datę odcięcia z najkompletniejszymi danymi

b-mediana obserwacji została obliczona od momentu infuzji do daty odcięcia

c-nie zaraportowano sposobu obliczenia mediany obserwacji

d-mediana czasu obserwacji została zdefiniowana jako (data zakończenia badania – data pierwszej dawki + 1)/30,4375; jeśli pacjent kontynuował badanie data odcięcia była traktowana jako data zakończenia badania w celu przeprowadzenia obliczeń.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Breyanzi s. 135.

Analizy dokonano metodą MAIC (ang. *matching-adjusted indirect comparison*). Jest to metoda porównania pośredniego, której celem jest zniesienie heterogeniczności klinicznej wynikającej z odmiennej charakterystyki populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego. Zniesienie heterogeniczności badań ma na celu wiarygodniejsze porównanie interwencji²³.

Dane poszczególnych pacjentów (ang. *individual patient data*, IPD) z badania TRANSCEND NHL zostały dopasowane do rozkładu granicznego (np. średnia, wariancja) czynników klinicznych wśród pacjentów z badań ZUMA-1 i JULIET. Pacjenci z badania TRANSCEND zostali usunięci z zestawu IPD, jeśli nie spełniali kryteriów kwalifikacji określonych w badaniu porównawczym dla każdego MAIC. IPD dla pacjentów, którzy pozostali w zbiorze danych TRANSCEND NHL, były ważone przy użyciu metody momentów, modelu propensity score. Definicje cech wyjściowych i wyników były dostosowane do tych w ZUMA-1 lub JULIET. Kluczowe czynniki prognostyczne (zidentyfikowane na podstawie literatury, danych TRANSCEND NHL i 5 niezależnych ekspertów klinicznych) zostały dostosowane zbiorczo w sposób stopniowy według kolejności. Kluczowe dopasowane i skorygowane zmienne w 1 lub obu porównaniach obejmowały: histologię choroby, stan sprawności Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS), zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (OUN), wcześniejsze wszystkie choroby nowotworowe, wcześniejsze allogeniczne/autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT), obciążenie guza, międzynarodowy wskaźnik rokowniczy (IPI, ang. International Prognostic Index score), odpowiedź na ostatnią terapię, duża masa guza i wiek. Oceniano wyniki skuteczności u chorych bez terapii pomostowej; protokoły leczenia ZUMA-1 i TRANSCEND NHL różniły się jednak pod względem stosowania terapii pomostowej (nieodzwolonej w ZUMA-1) i czasu oczekiwania na dostępność produktu (mediana, odpowiednio, 17 vs 24 dni).

Przedmiotem zainteresowania była skuteczność (wskaźniki obiektywnej i całkowitej odpowiedzi [ORR/CRR], przeżycie całkowite [OS] i przeżycie wolne od progresji [PFS]) oraz bezpieczeństwo (zespół uwalniania cytokin [CRS] wg kryteriów Lee, zdarzenia neurologiczne [NE], afazja, encefalopatia, zakażenia, hipogammaglobulinemia i przedłużona cytopenia).

Tabela 19. Podsumowanie wyników analizy MAIC dla lizokaptagen maraleucel i tisagenlecleucel

Parametr	Tisagenlecleucel Badanie JULIET	Liso-cel Badanie TRANSCEND NHL
----------	------------------------------------	-----------------------------------

²³ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Porównania pośrednie w analizach klinicznych ocenianych przez AOTMiT – przegląd i opis zastosowanych metod*, Dział Refundacji, Warszawa, sierpień 2019, s.8.

Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi		
N lub ESS ^a	93	164
ORR, %	51,6	74,7
Iloraz szans (95%CI)	–	2,77 (1,63; 4,73)
Wartość p	–	< 0,001
Wskaźnik całkowitych odpowiedzi		
N lub EES ^a	93	200,1
CRR, %	39,8	56,0
Iloraz szans (95%CI)	–	1,92 (1,17; 3,17)
Wartość p	–	0,010
Czas wolny od progresji		
N lub EES ^a	111	149,3
Mediana PFS w miesiącach (95%CI)	2,8 (2,3; 4,2) ^b	6,7 (3,5; nie osiągnięto)
HR (95%CI)	–	0,66 (0,47; 0,92)
Wartość p	–	0,013
Przeżycie całkowite		
N lub EES ^a	111	180,0
Mediana OS w miesiącach (95%CI)	11,7 (7,2; nie osiągnięto) ^b	28,9 (19,9; nie osiągnięto)
HR (95%CI)	–	0,66 (0,46; 0,93)
Wartość p	–	0,019

Liso-cel – lizokaptagen maraleucel, MAIC – matching-adjusted indirect comparison, N – wielkość populacji, ESS – populacja oceny skuteczności, ORR – wskaźnik obiektywnych odpowiedzi, CI – przedział ufności, OS – przeżycie całkowite, IPD – indywidualne dane pacjentów.

a-N dla badania Juliet, ESS dla badania TRANSCEND NHL

b-medianę uzyskano z pseudo-IPD na podstawie digitalizowanej krzywej Kaplana-Meiera.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Breyanzi s.136.

Tabela 20. Podsumowanie wyników analizy MAIC dla lizokaptagen maraleucel i axicabtagene ciloleucel

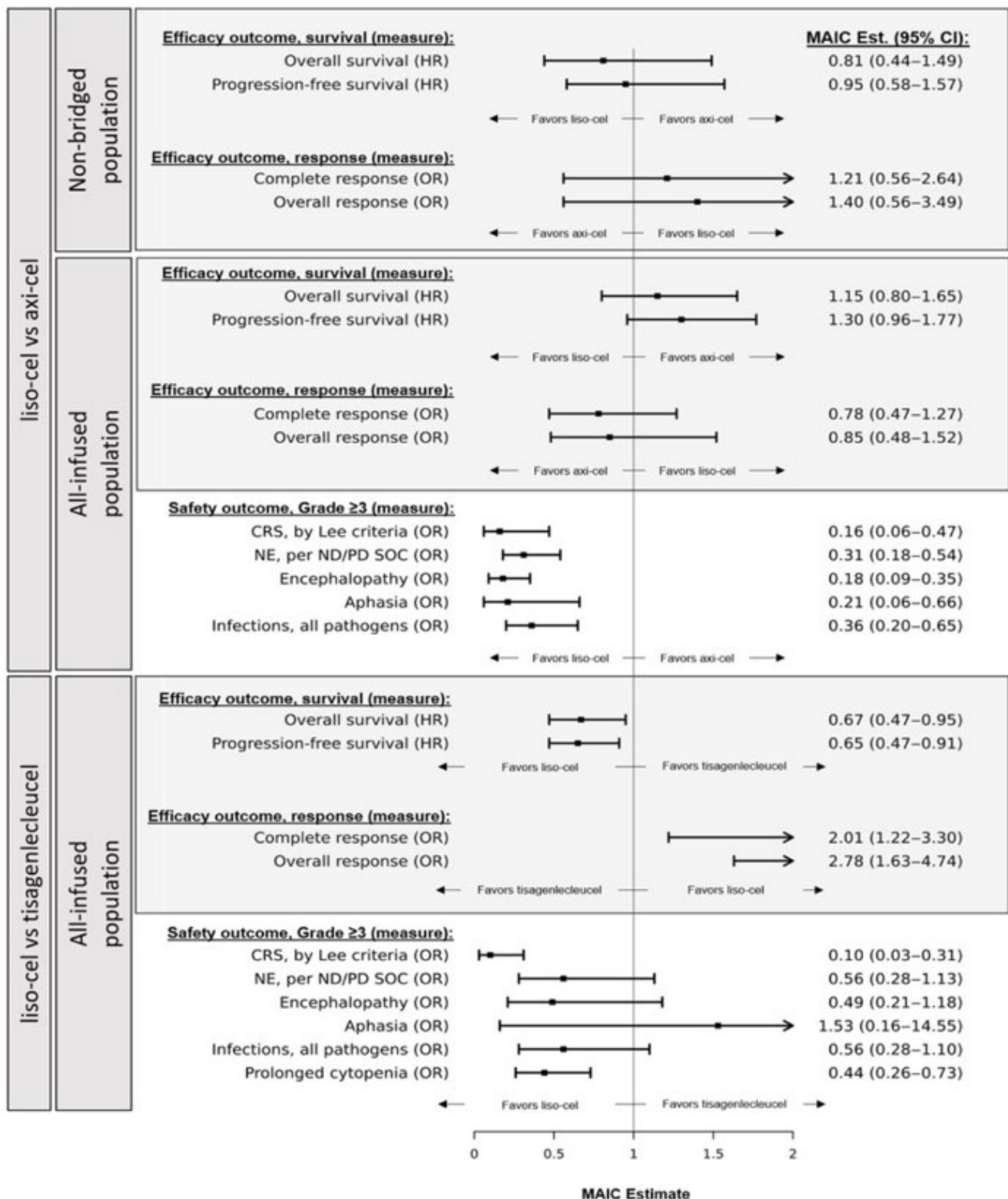
Parametr	Axi-cel Badanie ZUMA-1	Liso-cel Badanie TRANSCEND NHL
Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi		
N lub ESS ^a	101	42,1
ORR, %	74,3	80,1
Iloraz szans (95%CI)	–	1,40 (0,56; 3,50)
Wartość p	–	<0,473
Wskaźnik całkowitych odpowiedzi		
N lub EES ^a	101	39,6
CRR, %	54,5	59,2
Iloraz szans (95%CI)	–	1,21 (0,56; 2,64)
Wartość p	–	0,627
Czas wolny od progresji		
N lub EES ^a	101	40,0
Mediana PFS w miesiącach (95%CI)	5,8 (3,4; 15,0) ^b	6,3 (3,0; nie osiągnięto)
HR (95%CI)	–	0,94 (0,57; 1,55)
Wartość p	–	0,818
Przeżycie całkowite		
N lub EES ^a	101	38,3
Mediana OS w miesiącach (95%CI)	Nie osiągnięto (12,8; nie osiągnięto) ^b	48,5 (11,6; nie osiągnięto)
HR (95%CI)	–	0,78 (0,44; 1,42)
Wartość p	–	0,421

Liso-cel – lizokaptagen maraleucel, MAIC – matching-adjusted indirect comparison, N – wielkość populacji, ESS – populacja oceny skuteczności, ORR – wskaźnik obiektywnych odpowiedzi, CI – przedział ufności, OS – przeżycie całkowite, IPD – indywidualne dane pacjentów.

a-N dla badania ZUMA-1, ESS dla badania TRANSCEND NHL

b-medianę uzyskano z pseudo-IPD na podstawie digitalizowanej krzywej Kaplana-Meiera.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Breyanzi s.138.



Rysunek 5. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa wg analizy MAIC

Źródło: D.G. Maloney et al., *Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) of Lisocabtagene Maraleucel (liso-cel) Vs Axicabtagene Ciloleucel (axi-cel) and Tisagenlecleucel in Relapsed/ Refractory (R/R) Large B-Cell Lymphoma (LBCL)*, 2020 by the American Society of Hematology, Blood (2020) 136 (Supplement 1) : 18.

Porównując badanie TRANSCEND NHL do badania JULIET, po zniesieniu heterogeniczności, bezwzględne wartości mediany OS w miesiącach wynosiły odpowiednio 28,9 (95% CI: 19,9; nie osiągnięto) i 11,7 (95% CI: 7,2; nie osiągnięto). Ponieważ nie osiągnięto górnych granic przedziałów ufności, nie można stwierdzić czy przedziały te na siebie nachodzą, zatem nie można ocenić czy istnieją różnice pomiędzy porównywanymi terapiami.

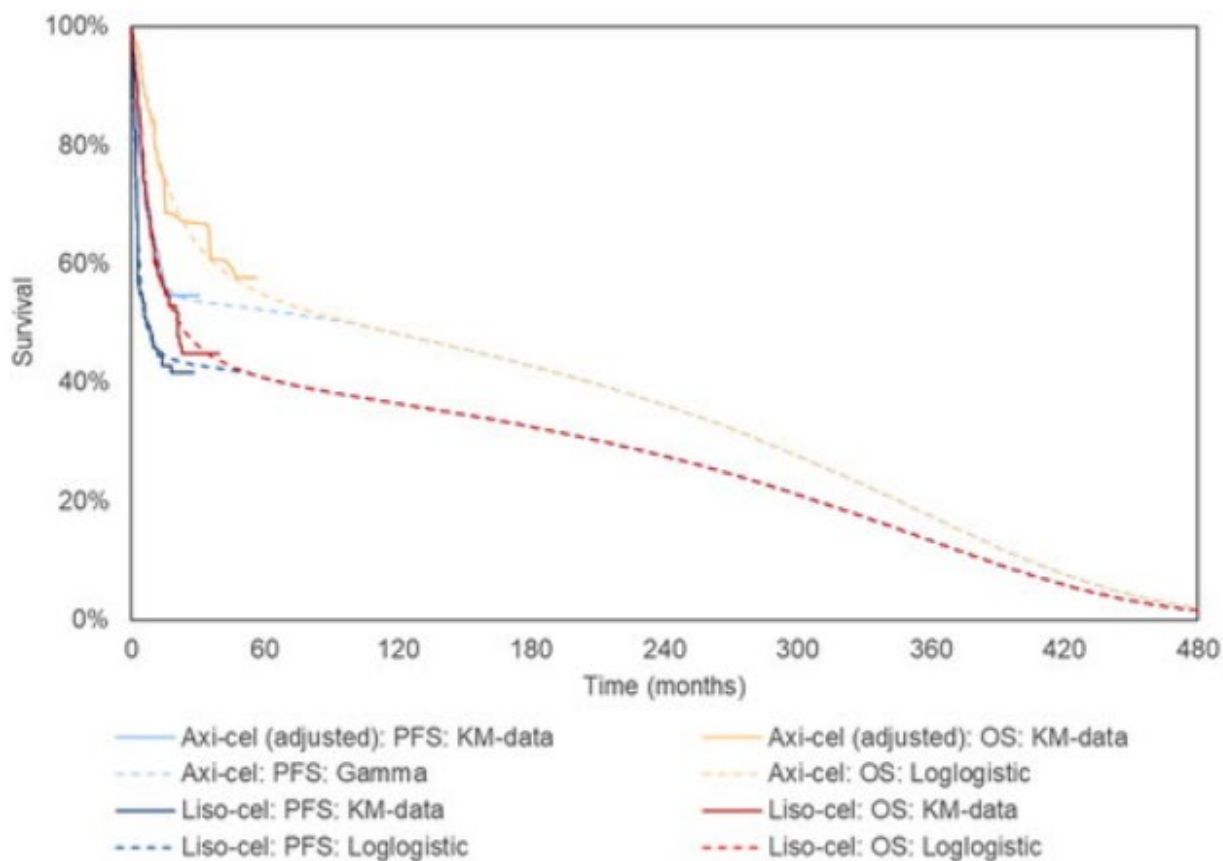
Natomiast w przypadku PFS wartości mediany w miesiącach wynosiły odpowiednio 6,7 (3,5; nie osiągnięto) i 2,8 (2,3; 4,2). Liso-cel wykazał się wyższymi wynikami w zakresie ORR/CRR oraz charakteryzował się dłuższym OS/PFS niż tisagenlecleucel. Iloraz szans OR (95% CI) dla ORR i CRR uzyskanych przy zastosowaniu liso-celu vs tisagenlecleucel wynosiły odpowiednio 2,78 (1,63; 4,74) i 2,01 (1,22; 3,30); HR (95% CI) dla OS i PFS wynosiły odpowiednio 0,67 (0,47; 0,95) i 0,65 (0,47; 0,91). Skorygowane wyniki dotyczące bezpieczeństwa wykazały ogólnie porównywalne profile z niższymi OR (95% CI) dla CRS wszystkich stopni i stopnia ≥ 3 w przypadku liso-celu vs. tisagenlecleucel: odpowiednio 0,53 (0,32-0,89) i 0,10 (0,03-0,31).

W badaniach TRANSCEND NHL oraz ZUMA-1, po zniesieniu heterogeniczności, bezwzględne wartości mediany OS w miesiącach wynosiły odpowiednio 48,5 (95% CI: 11,6; nie osiągnięto), natomiast w przypadku axi-cel mediana OS nie została osiągnięta (12,8; nie osiągnięto). Ze względu na brak górnych granic przedziałów ufności, nie można stwierdzić, czy istnieją różnice między poszczególnymi terapiami. Natomiast w przypadku PFS wartości mediany w miesiącach wynosiły odpowiednio 6,3 (95% CI: 3,0; nie osiągnięto) i 5,8 (95% CI: 3,4; 15,0). Wyniki skuteczności były porównywalne pomiędzy badaniami: ilorazy szans (ORs [95% CI]) dla ORR i CRR w przypadku liso-celu vs axi-cel wynosiły odpowiednio 0,85 (0,48; 1,52) i 0,78 (0,47; 1,27); hazardy (HRs [95% CI]) dla OS i PFS wynosiły odpowiednio 1,15 (0,80; 1,65) i 1,30 (0,96; 1,77). W przypadku ograniczenia do pacjentów bez terapii pomostowej, różnice pomiędzy badaniami pozostały nieistotne statystycznie. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa wykazały korzystny profil bezpieczeństwa dla liso-celu, z istotnie statystycznie niższym prawdopodobieństwem wystąpienia CRS, zdarzeń neurologicznych (w tym afazji i encefalopatii) oraz zakażeń w porównaniu z axi-cel. OR (95% CI) dla CRS wszystkich stopni i stopnia ≥ 3 w przypadku liso-celu vs axi-cel wynosiły odpowiednio 0,06 (0,03; 0,13) i 0,16 (0,06; 0,47); OR dla wszystkich stopni i stopni ≥ 3 zdarzeń neurologicznych wynosiły odpowiednio 0,21 (0,13; 0,35) i 0,31 (0,18; 0,54).

Wyniki analizy MAIC sugerują, że liso-cel może zapewnić bardziej zrównoważony ogólny profil skuteczności i bezpieczeństwa w leczeniu R/R LBCL, z lepszą skutecznością w porównaniu z tisagenlecleucel i lepszym bezpieczeństwem w porównaniu z axi-cel. Wyniki te jednak obciążone są dużą dozą niepewności ze względu na ograniczenia wynikające z zastosowanej metody porównawczej.

Dodatkowo w analizie ekonomicznej Oluwole 2022 przedstawiono na wspólnym wykresie krzywe dla OS i PFS dla axi-celu i liso-celu. Krzywa dla axi-celu przebiega wyżej niż dla liso-celu oraz krzywe te się nie krzyżują. Można zatem sądzić, że oceniana technologia tj. Breyanzi (liso-cel) nie przewyższa skutecznością, refundowanego w ramach programu lekowego w tym samym wskazaniu, axi-celu (Yescarta). Tutaj również autorzy posłużyli się metodą porównania pośredniego MAIC, zatem analiza ta będzie charakteryzowała się wyżej wspomnianymi ograniczeniami i również należy ją interpretować z dużą ostrożnością.

Aby potwierdzić istniejące różnice pomiędzy terapiami należałoby przeprowadzić badanie RCT.



Rysunek 6. Krzywe ekstrapolowane i krzywe Kaplan–Meiera dla OS i PFS dla axi-cel i liso-cel

Źródło: O. Oluwole et al., *Cost-effectiveness of axicabtagene ciloleucl versus lisocabtagene maraleucl for adult patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma after two or more lines of systemic therapy in the US*, JOURNAL OF MEDICAL ECONOMICS 2022, VOL. 25, NO. 1, 541–551.

6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

W rozdziale opisano najważniejsze wyniki związane z bezpieczeństwem zastosowania lizokaptagenu maraleucelu na podstawie zebranych dowodów naukowych.

Ocena bezpieczeństwa produktu leczniczego zgodnie w EPAR Breyanzi:

Zgodnie z danymi zawartymi w EPAR Breyanzi ocena bezpieczeństwa produktu leczniczego opierała się głównie na zbiorczych wynikach bezpieczeństwa 349 uczestników leczonych produktem JCAR017, we wszystkich schematach dawkowania, z 4 trwających badań, zgodnie z poniższą tabelą.

Tabela 21. Przegląd badań uwzględnionych w podsumowaniu bezpieczeństwa klinicznego

Badanie	Faza	Data rozpoczęcia	Data odcięcia danych	Uczestnicy poddani działaniu JCAR017
TRANSCEND NHL	1	06.01.2016	12.08.2019	269
TRANSCEND WORLD	kohorta 1	05.06.2018	13.09.2019	27
	kohorta 3			10
017007	2	29.11.2018	01.08.2019	17
JCAR017-BCM-002	1/2	28.11.2017	01.08.2019	26
Łączna liczba uczestników poddanych działaniu JCAR017				349

Źródło: opracowanie własne na podstawie EPAR Breyanzi s. 156

Wszyscy uczestnicy, którzy ukończyli leczenie i 2-letnią obserwację lub którzy przerwali badanie z jakiegokolwiek powodu, zostali zachęcani do wzięcia udziału w długoterminowym badaniu GC-LTFU-001 w celu oceny długoterminowego bezpieczeństwa i przeżycia do 15 lat po infuzji.

Komentarz analityków:

Badanie GC-LTFU-001 w bazie ClinicalTrials oznakowane jest numerem identyfikacyjnym NCT03435796. Rozpoczęto się 19.06.2018, zakończenie przewidywane jest na 30.11.2036. Badanie to opisane jest jako badanie fazy 2 i fazy 3. Na dzień 21.10.2022 rekrutacja uczestników jest otwarta.

Dodatkowo należy nadmienić, że badanie JCAR017-BCM-002²⁴, które wzięto pod uwagę oceniając bezpieczeństwo, dotyczyło pacjentów, którym podawano ocenianą technologię w skojarzeniu z innymi lekami a nie w monoterapii.

Tabela 22. Status uczestnictwa pacjentów w badaniach uwzględnionych w podsumowaniu bezpieczeństwa klinicznego

Status uczestnictwa	TRANSCEND NHL n (%) ^a	TRANSCEND WORLD		017007 n (%) ^a	BCM-002 n (%) ^a	Łącznie n (%) ^a
		kohorta 1 n (%) ^a	kohorta 3 n (%) ^a			
Uczestnicy poddani leukaferizie	344(100)	43 (100)	14 (100)	28 (100)	33 (100)	462 (100)
Uczestnicy poddani chemioterapii limfodeplecyjnej	298 (86,6)	35 (81,4)	12(85,7)	17 (60,7)	27 (81,8)	389 (84,2)
Uczestnicy poddani infuzji JCAR017						
Liczba uczestników	269 (78,2)	27 (62,8)	10 (71,4)	17 (60,7)	26 (78,8)	349 (75,5)
Badanie w toku	103 (29,9)	15 (34,9)	7 (50,0)	17 (60,7)	16 (48,5)	158 (43,2)
Ukończone badanie (24 miesiące)	35 (10,2)	0	0	0	0	35 (7,6)
Przerwane badanie	131 (38,1)	12 (27,9)	3 (21,4)	0	10 (30,3)	156 (33,8)
Przyczyna przerwania badania	Śmierć	121 (35,2)	6 (14,0)	1 (7,1)	0	8 (24,2)
	Utracona obserwacja	2 (0,6)	0	0	0	2 (0,4)
	Inne	1 (0,3)	3 (7,0)	0	0	1 (3,0)

²⁴ <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03435796>, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03310619?term=JCAR017-BCM-002&draw=2&rank=1> [dostęp: 21.10.2022].

Status uczestnictwa	TRANSCEND NHL n (%) ^a	TRANSCEND WORLD		017007 n (%) ^a	BCM-002 n (%) ^a	Łącznie n (%) ^a
		kohorta 1 n (%) ^a	kohorta 3 n (%) ^a			
Wycofanie zgody	7 (2,0)	3 (7,0)	2 (14,3)	0	1 (3,0)	13 (2,8)
Uczestnicy wyrażający zgodę na długoterminową obserwację						
Liczba uczestników	23 (6,7)	0	0	0	0	23 (5,0)

^aProcenty przedstawione w tabeli odnoszą się do liczby uczestników danego badania poddanych leukaferizie.

Źródło: opracowanie własne na podstawie EPAR Breyanzi s.156-157

W EPAR w kontekście bezpieczeństwa klinicznego opisane zostały zaobserwowane zgony oraz poważne działania niepożądane:

- Zgon

Autorzy wskazali, że zgony po leczeniu produktem JCAR017 były spowodowane głównie progresją choroby.

W przedstawionej powyżej zbiorczej populacji 349 uczestników, 119 ze 143 zgonów zgłoszonych po pierwszym leczeniu JCAR017 było spowodowane progresją choroby, 16 było spowodowane zdarzeniami niepożądanymi, 5 było spowodowane nieznanymi przyczynami, a 3 były spowodowane innymi przyczynami (udar niezwiązany z badaniem, zapalenie płuc i rozproszone niedokrwienie wewnątrzbrzuszne, z których wszystkie dotyczyły uczestników badania TRANSCEND NHL).

- Zgony z powodu zdarzeń niepożądanych stopnia 5

Z powodu zdarzeń niepożądanych stopnia 5 po pierwszym leczeniu JCAR017 16 z 349 uczestników (4,6%) zmarło. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *Treatment-emergent Adverse Events*, TEAEs) stopnia 5 zostały zgłoszone u 11 z 349 uczestników (3,2%).

- Najczęstsze zdarzenia niepożądane

- Zespół uwalniania cytokin (CRS)

Spośród 349 przebadanych osób u 145 (41,5%) wystąpił CRS dowolnego stopnia, a jedynie niewiele z tych zdarzeń miało stopień ≥ 3 (8 z 349 badanych; 2,3%).

- Neurotoksyczność (NT)

Częstość występowania TEAEs należących do kategorii zaburzeń układu nerwowego i zaburzeń psychicznych wg SOC (ang. *system organ class*) wynosiła 248 z 349 badanych (71,1%). 3 najczęstsze zdarzenia neurotoksyczności z kategorii szczególnego zainteresowania to ból głowy (95 z 349 badanych; 27,2%); encefalopatia (91 z 349 badanych; 26,1%); i zawroty głowy (72 z 349 badanych; 20,6%).

- Poważne zdarzenia niepożądane

W badanej zbiorczej populacji 349 pacjentów, działania niepożądane zostały zgłoszone u 154 z 349 uczestników (44,1%) i występowały najczęściej w SOCs zaburzeń układu odpornościowego (17,5%), zaburzeń układu nerwowego (15,5%) oraz zakażeń i infekcji (10,3%).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa (ChPL Breyanzi)

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi dowolnego stopnia były: neutropenia (67%), niedokrwistość (48%), CRS (39%), zmęczenie (38%) i małopłytkowość (37%).

Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były: CRS (17%), encefalopatia (11%), zakażenie nieokreślonym patogenem (6%), neutropenia (4%), małopłytkowość (4%), afazja (4%), gorączka (4%), zakażenie bakteryjne (4%), majaczenie (4%), drżenie (4%), gorączka neutropeniczna (3%) i niedociśnienie tętnicze (3%).

Do najczęstszych działań niepożądanych stopnia 3. lub wyższego należały: neutropenia (63%), niedokrwistość (35%), małopłytkowość (29%), leukopenia (21%), zakażenie nieokreślonym patogenem (9%) oraz gorączka neutropeniczna (8%).

W poniższej tabeli podano zgłoszone działania niepożądane. Działania te wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA i częstości występowania. Częstość występowania jest określona jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 23. Działania niepożądane stwierdzone u pacjentów leczonych produktem leczniczym Breyanzi

Klasyfikacja układów i narządów (ang. <i>system organ class, SOC</i>)	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenia nieokreślonym patogenem Bakteryjne choroby zakaźne
	Często	Wirusowe choroby zakaźne Grzybicze choroby zakaźne
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Neutropenia Niedokrwistość Małopłytkowość Leukopenia
	Często	Gorączka neutropeniczna Limfopenia Hipofibrynogenemia Pancytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo często	Zespół uwalniania cytokin Hipogammaglobulinemia
	Niezbyt często	Limfohistiocytoza hemofagocytarna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Hipofosfatemia
	Niezbyt często	Zespół rozpadu guza
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	Bezsenność Majaczenie
	Często	Niepokój
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy Encefalopatia Zawroty głowy Drżenie
	Często	Afazja Neuropatia obwodowa Zaburzenia widzenia Ataksja Zaburzenia smaku Zespół mózdkowy Zaburzenia naczyniowo-mózgowe Drgawki
	Niezbyt często	Paraliż twarzy Obrzęk mózgu
Zaburzenia serca	Bardzo często	Częstoskurcz
	Często	Zaburzenia rytmu serca Kardiomiopatia
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Niedociśnienie tętnicze Nadciśnienie tętnicze
	Często	Zakrzepica
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Kaszel Duszność
	Często	Wysięk płucny Niedotlenienie Obrzęk płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności Zaparcia Biegunka Ból brzucha Wymioty
	Często	Krwotok z przewodu pokarmowego
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często	Ostre uszkodzenie nerek

Klasyfikacja układów i narządów (ang. <i>system organ class, SOC</i>)	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Zmęczenie Gorączka Obrzęk
	Często	Dreszcze
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często	Reakcja związana z infuzją

Źródło: ChPL Breyanzi s. 14 – 16.

Komunikaty bezpieczeństwa dotyczące leku Breyanzi:

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Breyanzi oznaczony jest symbolem czarnego, odwróconego trójkąta, co oznacza konieczność okresowego raportowania danych o bezpieczeństwie jego stosowania.

W ChPL przedstawiono Plan Zarządzania Ryzykiem (ang. *Risk Management Plan, RMP*), który obejmuje następujące czynności: podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać: na żądanie Europejskiej Agencji Leków; w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Szczegółowe zobowiązania do wykonania po wprowadzeniu do obrotu, udzielonego w procedurze dopuszczenia warunkowego, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24. Zobowiązania do wypełnienia przez podmiot odpowiedzialny po wprowadzeniu produktu leczniczego Breyanzi do obrotu.

Opis	Termin
W celu dalszej oceny spójności jakości produktu i wyników klinicznych podmiot odpowiedzialny przedłoży analizę serii i odpowiednie dane dotyczące bezpieczeństwa klinicznego i skuteczności z co najmniej trzydziestu (30) partii gotowego produktu leczniczego Breyanzi stosowanego w leczeniu pacjentów objętych nieinterwencyjnym badaniem opartym na wtórnym wykorzystaniu danych z istniejących rejestrów, zgodnie z ustalonym protokołem. Na podstawie tych danych podmiot odpowiedzialny powinien również przedstawić ocenę potrzeby zmiany specyfikacji produktu końcowego. Raporty okresowe należy dostarczyć po około 15 partiach, a wszelkie istotne wyniki wykraczające poza trend należy bezzwłocznie zgłaszać.	Okresowe raporty do przedłożenia zgodnie z RMP. Sprawozdanie końcowe: 31 grudnia 2026 r.
Nieinterwencyjne badanie bezpieczeństwa stosowania po wydaniu pozwolenia (ang. non-interventional post-authorisation safety study, PASS): W celu dalszego scharakteryzowania długotrwałego bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Breyanzi u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL, PMBCL, FL3B po zastosowaniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego podmiot odpowiedzialny przeprowadzi badanie prospektywne i przedłoży jego wyniki w oparciu o dane z rejestru, zgodnie z ustalonym protokołem.	Okresowe raporty do przedłożenia zgodnie z RMP. Sprawozdanie końcowe: III kwartał 2043.
W celu dalszego scharakteryzowania długotrwałej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Breyanzi w leczeniu pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL, PMBCL, FL3B po zastosowaniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć dane z obserwacji obejmujące 24 miesiące po infuzji produktu leczniczego Breyanzi (dotyczące populacji włączonej do badania i poddawanej leczeniu), prowadzonej w ramach badania TRANSCEND NHL.	IV kwartał 2022
W celu dalszego scharakteryzowania długotrwałej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Breyanzi w leczeniu pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL, PMBCL, FL3B po zastosowaniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć dane z obserwacji obejmujące 24 miesiące po infuzji produktu leczniczego Breyanzi (dotyczące populacji włączonej do badania i poddawanej	IV kwartał 2022

Opis	Termin
leczeniu) prowadzonej w ramach badania TRANSCEND WORLD w kohorcie 1.	

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Breyanzi s. 34.

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) na dzień 14.02.2023 r., nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Breyanzi.

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS, na dzień 14.02.2023 r.) dla produktu leczniczego Breyanzi odnaleziono informacje na temat 143 przypadków wystąpienia zdarzeń niepożądanych w latach 2021-2022.

Tabela 25. Występowanie zdarzeń niepożądanych o osób przyjmujących produkt leczniczy Breyanzi

Produkt leczniczy/ substancja czynna	2021	2022
Liczba przypadków wystąpienia zdarzeń niepożądanych (w tym liczba poważnych zdarzeń niepożądanych)	53	90
Liczba przypadków wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych (w tym liczba zgonów)	45	75
Liczba zgonów	10	19

Źródło: opracowanie własne na podstawie bazy FAERS, <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/7a47a261-d58b-4203-a8aa-6d3021737452/state/analysis> (dostęp: 14.02.2023).

Zgodnie z danymi z bazy FAERS zarówno w roku 2021 (N=53), jak i w roku 2022 (N=90), najczęstsze grupy działań niepożądanych stanowiły zaburzenia układu nerwowego (2021: 27 przypadków, 2022: 44 przypadki), zaburzenia układu immunologicznego (2021: 22 przypadki, 2022: 44 przypadki) oraz zaburzenia ogólne i dolegliwości w miejscu podania (2021: 15 przypadków, 2022: 31 przypadków).

W bazie VigiAccess prowadzonej przez WHO, na dzień 14.02.2023 r. odnaleziono 216 zgłoszenia o działaniach niepożądanych. Najczęściej odnotowywano:

- Zaburzenia układu nerwowego (18%, 89), w tym: neurotoksyczność (37), zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu immunologicznego (21)
- Zaburzenia układu odpornościowego (15%, 70), w tym: zespół uwalniania cytokin (67), limfohistiocytoza hemofagocytarna (4)
- Zaburzenia ogólne oraz stany w miejscu podania (9%, 45), w tym: gorączka (19), zmęczenie (13), dreszcze (5);
- Infekcje i zakażenia (9%, 44), w tym: zapalenie płuc (12).

Komentarz analityków:

Przy interpretacji danych z bazy VigiAccess należy wziąć pod uwagę, że zaledwie 1% (2/216) powyższych doniesień o zdarzeniach niepożądanych dotyczyło pacjentów europejskich, natomiast pozostałe 99% - amerykańskich.

Podsumowanie:

Ocena bezpieczeństwa przeprowadzona została na podstawie European Public Assessment (EPAR) dotyczącego leku Breyanzi oraz Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Breyanzi. Przedstawione wyniki opisane w EPAR obejmowały 4 badania: 2 opisane w niniejszym raporcie oraz dodatkowe 2 z czego jedno, JCAR017-BCM-002, dotyczyło terapii skojarzonej preparatu Breyanzi z innymi lekami.

Leczenie produktem Breyanzi zostało przerwane przed zakończeniem badania u 33,8% uczestników badań klinicznych stanowiących podstawę oceny bezpieczeństwa klinicznego analizowanego produktu leczniczego (z datą docięcia dla każdego z badań wskazaną w Tabeli 22. Status uczestnictwa pacjentów w badaniach uwzględnionych w podsumowaniu bezpieczeństwa klinicznego). U 4,3% uczestników przerwanie przyjmowania produktu leczniczego nastąpiło z przyczyn innych niż śmierć.

W odniesieniu do bezpieczeństwa, profil toksyczności JCAR017 jest zgodny ze znanym już działaniem leków z grupy anty-CD19 CAR T-cell. Ważne zidentyfikowane zagrożenia oraz potencjalne zidentyfikowane zagrożenia dla Breyanzi są podobne do tych, które zidentyfikowano dla tej klasy produktów. Najczęstsze zdarzenia

niepożądane tj. zespół uwalniania cytokin (CRS) i neurotoksyczność (NT) były na ogół niskiego stopnia i ustępowały.

Profil zgłaszanych działań niepożądanych w FAERS i VigiAccess zbliżony jest do profilu zgłoszonych działań niepożądanych w EPAR i ChPL.

6.3 Podsumowanie siły interwencji

Z uwagi na brak grupy kontrolnej w badaniach 017001 (TRANSCEND NHL) i JCAR017-BCM-001 (TRANSCEND WORLD) nie jest możliwe wiarygodne obliczenie inkrementalnego efektu zdrowotnego ocenianej technologii w postaci QALYG lub LYG w związku z czym szacunki te są obarczone dużą niepewnością.

Wyniki uzyskane w badaniach rejestracyjnych różniły się między sobą, należy jednak podkreślić, że badania te różniły się wielkością badanej populacji (badanie TRANSCEND WORLD=36, badanie TRANSCEND NHL=216) oraz czasem obserwacji. W zakresie przeżycia całkowitego dłuższą medianą OS charakteryzowało się badanie TRANSCEND WORLD. Mediana OS w badaniu TRANSCEND NHL dla populacji oceny skuteczności wynosiła 12,4 miesiąca natomiast w badaniu TRANSCEND WORLD wynosiła 14,98 miesiąca. Z kolei wskaźnik obiektywnych i całkowitych odpowiedzi był korzystniejszy dla badania TRANSCEND NHL. Dotychczasowe wyniki wskazują, że ORR i CRR w populacji oceny skuteczności (badanie TRANSCEND NHL) wynosiły odpowiednio 72,7% oraz 53,2%, a w kohorcie 1 JCAR017 61,1% i 33,3% (badanie TRANSCEND WORLD). Czas trwania odpowiedzi (DoR) w badaniu TRANSCEND NHL wyniósł 20,2 miesiąca z medianą czasu obserwacji 19,9 miesiąca natomiast w badaniu TRANSCEND WORLD 3,5 miesiąca z medianą czasu obserwacji 11,37 miesiąca. Brak osiągnięcia górnej granicy przedziałów dla tego punktu końcowego świadczy o niedojrzałości wyników oraz krótkim okresie obserwacji co utrudnia wnioskowanie na temat skuteczności ocenianej interwencji i możliwości uzyskania trwałej, całkowitej odpowiedzi.

Brak grupy kontrolnej i brak randomizacji uniemożliwiają wiarygodną interpretację wyników dotyczących jakości życia oraz skuteczności ocenianej technologii. Ograniczeniem jest również zbyt krótki okres obserwacji, ze względu na wciąż trwające badanie. Wnioskowanie o obecności bądź braku efektu leczenia oraz przybliżone jego oszacowanie na podstawie porównania wyników badań TRANSCEND NHL i TRANSCEND WORLD z danymi historycznymi lub z naturalnym przebiegiem choroby jest obarczone znaczną niepewnością.

7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

PODJĘTO NATOMIAST PRÓBĘ PRZYBLIŻENIA OSZACOWAŃ EFEKTYWNOŚCI KOSZTOWEJ OCENIANEJ TECHNOLOGII PRZY NAJKORZYSTNIEJSZYCH DLA NIEJ ZAŁOŻENIACH.

7.1 Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

7.1.1. Założenia

- Lek przyjmowany jest zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL: „Dawka docelowa wynosi 100×10^6 żywych limfocytów T z ekspresją receptora CAR (i obejmuje dwa składniki: składnik z komórkami CD4+ i składnik z komórkami CD8+ w docelowym stosunku 1:1) w zakresie $44-120 \times 10^6$ żywych limfocytów T z ekspresją receptora CAR”.
- Z uwagi na brak informacji w bazie EURIPID na temat produktu leczniczego Breyanzi, dane o cenie leku zaczerpnięto ze strony <https://www.drugs.com/price-guide/breyanzi> [dostęp: 01.09.2023]: dawka 1 zawiesiny kosztowała 470 939,53 USD. Do obliczeń przyjęto jedyną odnaniezoną cenę.
- W kosztach terapii uwzględniono jedynie koszt leku, nie uwzględniono kosztów dodatkowych.
- Jako komparatory z dostępnych opcji terapeutycznych w Polsce wyłoniono aksykabtagen cyloleucelu (Yescarta) oraz tisagenlecleucel (Kymriah).
- Podanie produktu głównego oraz komparatorów jest jednorazowe.

7.1.2. Dane wejściowe i wyniki

Tabela 26. Dane wejściowe i wyniki

Założenie	Wartość	Źródło
Średni kurs NBP za 1 USD [PLN]	4,401	https://www.nbp.pl/ [stan na dzień 09.01.2023]
Dawka zalecana na podanie	Pojedyncza infuzja	ChPL Breyanzi, Yescarta, Kymriah
Poziom zmniejszenia wielkości dawki na podanie po raz pierwszy	Nie dotyczy	ChPL Breyanzi
Poziom zmniejszenia wielkości dawki na podanie po raz drugi	Nie dotyczy	ChPL Breyanzi
Cykl leczenia [lata]	Infuzja jednorazowa, produkt leczniczy Breyanzi utrzymuje się we krwi obwodowej do 2 lat	ChPL Breyanzi
Liczba podań w cyklu leczenia [szt.]	1	ChPL Breyanzi
Cena za infuzję Breyanzi [PLN]	2 046 893	https://www.drugs.com/price-guide/breyanzi [dostęp: 09.01.2023]
Cena za infuzję Yescarta [PLN]	1 478 048,80	Obwieszczenie MZ z dnia 21.12.22
Cena za infuzję Kymriah [PLN]	1 442 448,00	Obwieszczenie MZ z dnia 21.12.22

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

7.2 Model farmakoekonomiczny

7.2.1. Założenia

Założenia dotyczące części klinicznej:

- W związku z brakiem komparatora przyjęto założenie, że terapia ta stanowi ostatnią linię leczenia. W grupie hipotetycznego komparatora nieleczonych choroba postępuje w sposób ciągły, czyli PFS wynosi 0. Założono, że okres PFS w grupie leku badanego oznacza czas wstrzymania postępu choroby,

co stanowi wartość zysku zdrowotnego. Wobec braku danych przyjęto, że jakość życia w okresie PFS nie jest obniżona w stosunku do populacji generalnej. Przyjęto założenie, że po okresie wstrzymania choroby progresja u osób leczonych przebiega w analogiczny sposób, jak u osób nieleczonych (założenie to jest na korzyść interwencji – stan pacjenta w kolejnych liniach leczenia pogarsza się i należy liczyć się z szybszym przebiegiem choroby).

- Założono, że w grupie hipotetycznego komparatora nie następuje zatrzymanie choroby – PFS=0 i LY=0.
- Przy takich założeniach PFS=LYG.
- Wartość oczekiwaną czasu do progresji estymowano z wykorzystaniem danych dotyczących wartości PFS w kilku punktach czasowych i przy założeniu rozkładu Weibulla.
- Parametry rozkładu Weibulla (α , β) wyznaczono metodą minimalizacji sumy kwadratów błędów (przy pomocy dodatku do programu Microsoft Excel – Solver). Na ich podstawie oszacowano wartość oczekiwaną PFS w horyzoncie dożywotnym, którą przyjęto za korzyść zdrowotną wyrażoną w LY.

Założenia dotyczące części ekonomicznej:

- Zgodnie z ChPL Breyanzi założono, że lek będzie przyjmowany jednorazowo.
- Cena produktu leczniczego 2 046 893 PLN pochodzi z portalu drugs.com.
- Nie uwzględniano innych kosztów dodatkowych, takich jak np. koszty leczenia działań niepożądanych terapii, koszty hospitalizacji czy koszty leczenia wstępnego. Ze względu na wysoką cenę leku, inne koszty dodatkowe stanowią niewielką część kosztów całkowitych, co ma niewielki wpływ na ocenę sumaryczną.

Założenia dla analizy wrażliwości:

- Zakres niepewności przyjęto na podstawie podanych w badaniu wartości 95% przedziału ufności dla wartości PFS w poszczególnych punktach czasowych.
- W ramach analizy wrażliwości oszacowano minimalny i maksymalny koszt terapii, z uwzględnieniem +/- 20% ceny podstawowej ocenianej technologii.

7.2.2. Dane wejściowe

Tabela 27. Prawdopodobieństwo PFS w wybranych punktach czasowych

Punkt czasowy		Prawdopodobieństwo PFS		
Miesiące	Lata	%	5%CI	95%CI
0	0,00	100%	100%	100%
1	0,08	89%		
2,89	0,24		50%	
3	0,25	57%		
5,4	0,45			50%
6	0,50	30%		
9	0,75	27%		
12	1,00	18%		

Źródło: EPAR Breyanzi str.90.

7.2.3. Wyniki

W poniższej tabeli (Tabela 28) oszacowano wielkość efektu zdrowotnego uzyskanego wskutek zastosowania ocenianej technologii przy powyższych założeniach na korzyść interwencji.

Tabela 28. Oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny

Wariant	Interwencja [LY]	Hipotetyczny komparator [LY]	LYG
Optymistyczny (górną granicą 95% CI)	0,35	0	0,35
Oczekiwany	0,51	0	0,51
Pesymistyczny (dolną granicą 95% CI)	0,64	0	0,64

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Poniżej zaprezentowano oszacowanie rocznych kosztów terapii lekiem Breyanzi, w wariantach +/- 20% ceny podstawowej ocenianej technologii oraz kosztów uzyskania spodziewanego efektu zdrowotnego, odpowiadającemu oszacowanej wartości oczekiwanej PFS zgodnie z powyższymi założeniami. Z racji jednorazowego zastosowania leku, koszty terapii będą stałe, niezależnie od rozpatrywanego horyzontu czasowego.

Tabela 29. Oszacowanie rocznych kosztów terapii

Wariant	Interwencja [PLN]	Hipotetyczny komparator [PLN]	Różnica kosztów [PLN]
Minimalny (-20% podstawowej ceny leku)	1 637 515	0	1 637 515
Średni (cena podstawowa leku)	2 046 893	0	2 046 893
Maksymalny (+20% podstawowej ceny leku)	2 445 272	0	2 445 272

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Poniższa tabela przedstawia oszacowanie inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów i jego porównanie z aktualnym progmem efektywności kosztów, wynoszącym 175 926 PLN.

Tabela 30. Oszacowanie inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów

Współczynnik efektywności kosztów dla stałego efektu zdrowotnego (wartość oczekiwana PFS=LYG) przy zmianie kosztów			Współczynnik efektywności kosztów dla stałego kosztu (oczekiwany koszt) przy zmianie efektów zdrowotnych (wartość oczekiwana PFS=LYG)				
Horyzont dożywotni	ICER [PLN/LYG]	ICER/próg	Horyzont dożywotni	ICER [PLN/LYG]	ICER/próg	Korzyść zdrowotna za 3 PKB	% ceny leku – efektywne kosztowo
Dla minimalnego kosztu	3 217 241	18,3	Dla optymistycznego LYG	3 176 414	18,1	–	–
Dla oczekiwanego kosztu	4 021 550	22,9	Dla oczekiwanego LYG	4 021 550	22,9	0,04	4%
Dla maksymalnego kosztu	4 825 861	27,4	Dla pesymistycznego LYG	5 891 203	33,5	–	–

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Podsumowanie:

Przy założeniu, że okres PFS w grupie interwencji oznacza czas wstrzymania postępu choroby, co stanowi wartość zysku zdrowotnego, a w grupie hipotetycznego komparatora nieleczonych choroba postępuje w sposób ciągły, czyli PFS wynosi 0, przyjęto, że oszacowana oczekiwana wartość PFS dla ocenianej technologii jest równa LYG.

W związku z powyższym oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia w horyzoncie dożywotnim wyniósł:

- w wariancie oczekiwanym: 0,51 LYG;
- w wariancie optymistycznym: 0,64 LYG (górną granicę 95% CI);
- w wariancie pesymistycznym: 0,35 LYG (dolną granicę 95% CI).

Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER w horyzoncie dożywotnim wyniósł ok. 4 mln PLN/LYG, przekraczając próg opłacalności kosztowej prawie 23 razy (4% ceny efektywne kosztowo).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono dla różnych wariantów inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów. ICER zależny od zmiany kosztów dla stałego oczekiwanego efektu zdrowotnego mieścił się w zakresie ok. 3,2 – 4,8 mln PLN/LYG w horyzoncie dożywotnim i przekraczał aktualny próg efektywności kosztowej o ok. 18 – 27 razy.

ICER zależny od zmiany efektów zdrowotnych przy założeniu stałego oczekiwanego kosztu mieścił się w zakresie ok. 3,2 mln – 5,9 mln PLN/LYG w horyzoncie dożywotnim (próg przekroczony ok. 18 – 34 razy).

Dla porównania w oszacowaniach dla CADTH wskaźnik ICUR przedstawiony przez wnioskodawcę wynosił 127 679 CAD/QUALY (≈412 671 PLN/QALY) dla efektu zdrowotnego 3,32 QUALYs. W ocenie CADTH nie można

określić szacunkowej efektywności kosztowej dla Breyanzi w porównaniu do chemioterapii ratunkowej lub innych terapii CAR-T z powodu ograniczonych dowodów klinicznych.

Komentarz analityków:

Zestawienie kosztów:

- Ze względu na brak dowodów na wyraźną wyższość ocenianej interwencji, przyjęto, że skuteczność Breyanzi jest podobna do skuteczności pozostałych leków z grupy CAR-T tj. Yescarta oraz Kymriah,
- Każdy z wymienionych leków wymaga zastosowania leukaferazy, chemioterapii pomostowej oraz premedykacji zatem założono, że koszty te będą podobne.
- Z uwagi na powyższe założenie podjęto się jedynie analizy minimalizacji kosztów (ang. cost-minimisation analysis, CMA).
- W wyniku analizy minimalizacji kosztów wybrany powinien być lek, który przy zbliżonych efektach terapeutycznych będzie charakteryzował się niższym kosztem całkowitym.

Tabela 31. Zestawienie wyników analizy ekonomicznej

Parametr	Oceniana technologia	Komparator	Różnica
	1	2	3=1-2
Koszt pojedynczej infuzji [PLN]	2 046 893	1 478 048,80 (Yescarta)	568 844,20
	2 046 893	1 442 448,00 (Kymriah)	604 445,00

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

PODSUMOWANIE:

Zgodnie z danymi pochodzącymi z portalu drugs.com jednostkowa cena za podanie leku wynosi ok. 2 mln PLN. Jako, że lek jest podawany jednorazowo, cena ta jest równa kosztom terapii na jednego pacjenta.

Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER w horyzoncie dożywotnym wyniósł ok. 4 mln PLN/LYG, przekraczając próg opłacalności kosztowej prawie 23 razy (4% ceny efektywne kosztowo) dla LYG wynoszącego 0,51.

Analiza minimalizacji kosztów, pokazała, że oceniana technologia wypada drożej od pozostałych, refundowanych już, leków należących do grupy CAR-T. W stosunku do Yescarty oraz do Kymriah oceniany preparat jest droższy o około 600 tys. Biorąc pod uwagę ten sam mechanizm działania leków oraz brak udowodnionej wyższości leku Breyanzi pod względem skuteczności i bezpieczeństwa nad dwoma wymienianymi wyżej lekami, w ocenie Agencji cena ocenianej interwencji powinna być zbliżona do pozostałych technologii z grupy CAR-T.

7.3 Przegląd opublikowanych analiz HTA

Wyszukiwanie opracowań HTA przeprowadzono w dniu 04.10.2022 r., aktualizację wykonano 05.01.2023 r. przy zastosowaniu następujących słów kluczowych: „breyanzi”, „lisocabtagene maraleucel”. Wyszukiwaniem objęto strony internetowe następujących agencji i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

Tabela 32. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
<p>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2022</p> <p>Kanada</p> <p>https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/PG0258%20Breyanzi%20Final%20CADTH%20Rec-Final.pdf</p>	<p><u>Populacja:</u> Dorośli z R/R LBCL, u których nie powiodły się co najmniej 2 wcześniejsze linie leczenia.</p> <p><u>Leczenie:</u> Lizokaptagen maraleucel (liso-cel; Breyanzi)</p> <p><u>Typ analizy:</u> Analiza użyteczności kosztów (ang. cost-utility analysis)</p> <p><u>Horyzont czasowy:</u> Dożywotni (50 lat)</p> <p><u>Perspektywa analizy:</u> Kanadyjski płatnik publiczny</p> <p><u>Źródła danych klinicznych:</u> Dane dotyczące skuteczności klinicznej pochodziły z badań TRANSCEND (liso-cel), JULIET (tisa-cel), ZUMA-1 (axi-cel) lub SCHOLAR-1 (chemioterapia ratunkowa).</p> <p>Względna skuteczność oceniano na podstawie porównania naiwnego oraz na podstawie 3 par niezakotwiczonych skorygowanych współczynników porównania pośredniego (ang. <i>matching-adjusted indirect comparison</i>, MAIC).</p> <p><u>Próg opłacalności:</u> 50 tys. CAD</p> <p><u>Dyskontowanie:</u> b.d.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • aksykabtagen cyloleucel (axi-cel; Yescarta) • tisagenlecleucel (tisa-cel; Kymriah); • chemioterapia ratunkowa zdefiniowana jako koszyk schematów chemioterapii obejmujący GDP (gemcytabina-deksametazon-cisplatyna), DHAP (cytarabina-deksametazon-cisplatyna), ICE (karboplatyna-etopozyd-ifosfamid), monoterapię gemcytabiną i dostny cyklofosfamid-etopozyd 	<p><u>Analiza firmy:</u> <u>Efekty zdrowotne:</u> 3,32 QUALYs <u>Koszty inkrementalne:</u> 423 404 CAD (≈1 368 484 PLN) ICUR: 127 679 CAD/QUALY (≈412 671 PLN/QUALY*) Koszt na jedno podanie leku: 501 900 CAD. W porównaniu do chemioterapii ratunkowej:</p> <p>Tisa-cel jest zdominowany (wyższy ICUR i mniejsza skuteczność) przez chemioterapię ratunkową i liso-cel. Axi-cel jest zdominowany (droższy i mniej skuteczny) przez liso-cel.</p> <p><u>Reanaliza CADTH:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Z powodu ograniczeń w dowodach klinicznych i przedłożonym modelu, CADTH nie mógł określić szacunkowej efektywności kosztowej dla scenariusza podstawowego dla liso-celu w stosunku do chemioterapii ratunkowej lub innych terapii CAR-T. • CADTH przeprowadził szereg analiz rozpoznawczych, które wskazały, że wyniki modelu są bardzo wrażliwe na założenia dotyczące leczenia wstępnego, porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwa oraz wartości użyteczności stanu zdrowia. W tych analizach eksploracyjnych koszty ICER dla liso-celu wahały się od 115 000 CAD za QALY do ponad 13 milionów CAD za QALY. • Chociaż sponsor sugerował, że liso-cel będzie związany z wpływem na budżet 3 183 747 CAD w 3-letnim horyzoncie czasowym, na podstawie reanalizy CADTH, refundacja liso-celu dla wskazanej populacji może wiązać się ze zwiększeniem budżetu o 655 908 CAD w pierwszym roku, 4 014 550 CAD w roku drugim oraz 2 208 224 CAD w roku trzecim, co daje całkowity 3-letni koszt inkrementalny wynoszący 6 878 682 CAD przy uwzględnieniu perspektywy programu lekowego.

*Obliczone zgodnie ze średnim kursem walut Narodowego Banku Polskiego na dzień 18.01.2023 r. (1 CAD = 3,2321 PLN).

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie stron internetowych podanych w tabeli.

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej produktu leczniczego Breyanzi (lizokaptagen maraleucel) we wskazaniu u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), po zastosowaniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 04.10.2022 r., aktualizację przeprowadzono 05.01.2023 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku strategii wyszukiwania.

W wyniku zastosowanej strategii wyszukiwania odnaleziono 12 publikacji. Do przeglądu systematycznego włączono 2 analizy, ponieważ dotyczyły budżetu i ekonomii. Charakterystykę metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
<p>Oluwole 2022 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35443867/</p>	<p><u>Populacja:</u> dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym (r/r) chłoniakiem z dużych komórek B (LBCL) po dwóch lub więcej liniach terapii systemowej</p> <p><u>Leczenie:</u> aksykaptagen cyloleucel (axi-cel)</p> <p><u>Komparator:</u> lizokaptagen maraleucel (liso-cel)</p> <p><u>Typ analizy:</u> Analiza użyteczności kosztów (ang. <i>cost-utility analysis</i>)</p> <p><u>Horyzont czasowy:</u> 45 lat (dożywotni?)/ 2-letni dla analizy z użyciem krzywych Kaplana-Meiera</p> <p><u>Perspektywa analizy:</u> płatn k USA</p> <p><u>Stopa dyskontowa:</u> 3%</p> <p><u>Źródła danych:</u> Wyniki badania ZUMA-1 oraz TRANSCEND.</p>	<p>aksykaptagen cyloleucel (axi-cel) vs. lizokaptagen maraleucel (liso-cel)</p>	<p><u>Analiza podstawowa:</u> W scenariuszu podstawowym axi-cel wiązał się z wyższym QALY (7,76 vs. 5,94) i wyższymi kosztami całkowitymi (611 440 vs. 597 174 USD) niż liso-cel, oraz 7 843 USD/QALY zysku. Koszty inkrementalne dla axi-celu (14 266 USD) były w dużej mierze spowodowane wyższymi kosztami rutynowej opieki (18 596 USD) z powodu dłuższego przeżycia i hospitalizacji (10 993 USD), ale częściowo zniwelowane przez niższe koszty zakupu CAR-T (-\$11 300) i opieki terminalnej (-\$4 025).</p> <p><u>Analiza wrażliwości:</u> Koszty nabycia leku CAR-T miały największy wpływ na wyniki analizy wrażliwości.</p> <p>Krzywa akceptowalności wykazała, że prawdopodobieństwo opłacalności axi-cel w porównaniu z liso-cel wynosiło 93%, 98% i 98% przy progach gotowości do zapłaty (ang. <i>willingness-to-pay</i>, WTP) wynoszących odpowiednio 50 000, 100 000 i 150 000 USD. Średni probabilistyczny koszt/QALYg axi-celu w porównaniu z liso-celem został oszacowany na 20 724 USD (95% CI: dominacja axi-celu; 80 080 USD).</p>
<p>Cummings 2022 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35689726/</p>	<p><u>Populacja:</u> dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym (r/r) chłoniakiem z dużych komórek B (LBCL)</p> <p><u>Leczenie:</u> aksykaptagen cyloleucel (axi-cel)</p> <p><u>Komparator:</u> lizokaptagen maraleucel (liso-cel) oraz tisagenlecleucel (tisa-cel)</p> <p><u>Typ analizy:</u> analiza kosztów i korzyści (ang. <i>cost-benefit analysis</i>)</p> <p><u>Horyzont czasowy:</u> dożywotni</p> <p><u>Perspektywa analizy:</u> płatn k USA</p> <p><u>Stopa dyskontowa:</u> 3%</p> <p><u>Źródła danych:</u> Wyniki badań klinicznych ZUMA-1, TRANSCEND, JULIET</p>	<p>aksykaptagen cyloleucel (axi-cel) vs. lizokaptagen maraleucel (liso-cel) oraz tisagenlecleucel (tisa-cel)</p>	<p><u>Analiza podstawowa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku analizy podstawowej całkowite koszty dla axi-celu okazały się wyższe niż dla liso-celu (637 tys. USD vs. z 621 tys. USD) i tisa-celu (631 tys. USD vs. z 577 tys. USD). Koszty po trzech miesiącach od infuzji we wszystkich terapiach wynosiły od 57 do 59 tys. USD. Całkowite QALY dla axi-celu również były wyższe niż dla liso-celu (7,7 vs. 5,9) i tisa-celu (7,2 vs. 5,0) z zyskanymi kosztami inkrementalnymi za QALY wynoszącymi 9 tys. USD w porównaniu z liso-cel i 25 tys. USD w porównaniu z tisa-cel. W analizie podstawowej inkrementalna korzyść finansowa netto wyniosła 255 tysięcy USD (95% CI: 181; 326 tys. USD) dla axi-celu w porównaniu z liso-celem, oraz 280 tys. USD (95% CI: 200; 353 tys. USD) w porównaniu z tisa-celem. Dłuższe przeżycie z axi-celem wiązało się z wyższymi kosztami w całym okresie życia. We wszystkich scenariuszach (np. zróżnicowane proporcje pacjentów ambulatoryjnych, częstości występowania CRS), axi-cel był efektywniejszy kosztowo w porównaniu z obydwojoma komparatorami przy maksymalnej gotowości do zapłaty wynoszącej poniżej 26 tys. USD/QALY, co wynikało z większego przyrostu przeżycia i jakości życia w przypadku axi-celu. Ponieważ koszty inkrementalne związane z axi-celem są stosunkowo małe w porównaniu z QALY uzyskanymi przez pacjentów, ICUR dla axi-celu w porównaniu z komparatorami były

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
			<p>znacznie niższe od progu 150 tys. dolarów za QALY, zastosowanego do oceny względnej efektywności kosztowej axi-celu (8 946 USD w porównaniu z liso-celalem i 24 506 USD w porównaniu z tisa-celalem).</p> <p><u>Analiza wrażliwości:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W obu porównaniach (axi-cel vs. liso-cel i axi-cel vs. tisa-cel) jednokierunkowe analizy wrażliwości wskazały, że stopa dyskontowa świadczeń zdrowotnych, koszty pozyskania komórek CAR T oraz użyteczność dla okresu przedprogresyjnego podzielonych krzywych przeżycia, mają największy wpływ na inkrementalną korzyść pieniężną netto (ang. <i>incremental net monetary benefit</i>, INMB). Jednak w żadnym przypadku zmiana jednego parametru nie powoduje spadku wyników poniżej 0\$; INMB wskazał, że axi-cel jest bardziej opłacalny niż pozostałe terapie CAR T cell we wszystkich jednokierunkowych analizach wrażliwości. • Probabilistyczna analiza wrażliwości wskazuje, że wyniki są odporne na QALY o wartości znacznie niższej niż 150 000 USD zastosowane w przypadku podstawowym. Wyniki faworyzowałyby liso-cel, gdyby QALY był wyceniony na \$8750 lub mniej; wyniki faworyzowałyby tisa-cel, gdyby QALY był wyceniony na \$24,500 lub mniej. Wyniki faworyzowałyby również tisa-cel, ale nie liso-cel, gdyby horyzont czasowy był ograniczony do 1 roku.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie stron internetowych podanych w tabeli.

WNIOSKI:

W ocenie CADTH nie można określić szacunkowej efektywności kosztowej dla liso-celu w porównaniu do chemioterapii ratunkowej lub innych terapii CAR-T z powodu ograniczonych dowodów klinicznych. Wyniki analizy ekonomicznej zaproponowanej przez wnioskodawcę przedstawiają efekt zdrowotny na poziomie 3,32 QUALYs, natomiast mediana dla OS z badania TRANSCEND NHL wynosiła 12,4 miesiąca (95% CI: 9,2; 28,6), zatem wiarygodność uzyskanego QUALY może budzić pewne wątpliwości. Podobne zastrzeżenia można mieć do odnalezionych analiz ekonomicznych, w których również przedstawione QUALYs przewyższają wyniki dla median OS uzyskanych z badań.

7.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Breyanzi (lizokaptagen maraleucel) we wskazaniu: dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po zastosowaniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>

- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 04.10.2022 r., aktualizację wykonano 05.01.2023 r. przy zastosowaniu następujących słów kluczowych „breyanzi” oraz „lizokaptagen maraleucel”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację refundacyjną pozytywną warunkowo wystawioną przez CADTH. Dodatkowo ocena przeprowadzana przez NICE została zawieszona. W Niemczech są w trakcie oceniania, natomiast w Szwecji dopiero planowana jest ocena leku Breyanzi. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34.Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego

Organizacja	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
<p>National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2021 Wielka Brytania https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10477</p>	<p>W leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B.</p>	Zawieszona	<p>W związku z informacjami otrzymanymi od firmy, NICE zdecydował o zawieszeniu oceny w bieżącym programie prac.</p>
<p>Gemeinsamer Bundesausschusse (G-BA) 2022 Niemcy https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/869/</p>	<p>Chłoniak rozlany z dużych komórek B, pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B i chłoniak pęcherzykowy w stopniu 3B (choroby onkologiczne).</p>	Tymczasowo zawieszona	<p>Procedura oceny korzyści produktu leczniczego Breyanzi została tymczasowo zawieszona na okres 6 tygodni i 4 dni ze względu na pojawienie się nowych informacji o właściwej terapii porównawczej. Ocena świadczeń przez IQWiG ma być opublikowany na stronie internetowej G-BA w dniu 16 stycznia 2023 r. Podejmowanie decyzji zaplanowano na początek kwietnia 2023 r.</p>
<p>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2022 Kanada https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/PG0258%20Breyanzi%20-%20Final%20CADTH%20Rec-Final.pdf</p>	<p>W leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem dużych komórek B po 2 lub więcej liniach leczenia systemowego, w tym z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) nieokreślonym w inny sposób, pierwotnym chłoniakiem z dużych komórek B w śródpiersiu, chłoniakiem z dużych komórek B o wysokim stopniu złośliwości, i DLBCL wywodzącego się z chłoniaka grudkowego.</p>	Pozytywna warunkowo	<p>Breyanzi powinno być refundowane wyłącznie w leczeniu pacjentów, którzy mają DLBCL i otrzymali co najmniej 2 wcześniejsze linie leczenia, które według oceny specjalisty nie przyniosły efektu lub przestały działać.</p> <p>Breyanzi powinien być refundowany tylko wtedy, gdy pacjenci nie byli wcześniej leczeni terapią wykorzystującą zmodyfikowane (chimeryczne) limfocyty T (CAR-T) i są w stosunkowo dobrym stanie zdrowia, aby tolerować leczenie oraz pod warunkiem, że będzie on przepisywany i podawany przez specjalistów i wyszkolony personel w specjalnych ośrodkach. Również koszt leku Breyanzi powinien zostać obniżony.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dowody z badania klinicznego wykazały, że Breyanzi wiąże się z klinicznie istotną odpowiedzią na leczenie i może potencjalnie wydłużyć przeżycie. • Breyanzi stanowiłby skuteczną alternatywną opcję o potencjalnie innym profilu działań niepożądanych dla pacjentów z LBCL, którzy potrzebują terapii CAR-T. • Na podstawie przeprowadzonej przez CADTH oceny dowodów ekonomicznych, Breyanzi nie stanowi korzystnej wartości dla systemu opieki zdrowotnej przy publicznej cenie katalogowej. Komitet Ekspertów

Organizacja	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
			ustalił, że nie ma wystarczających dowodów, aby uzasadnić większy koszt leku Breyanzi w porównaniu z innymi dostępnymi terapiami CAR-T (Kymriah lub Yescarta). <ul style="list-style-type: none"> Na podstawie publicznych cen katalogowych szacuje się, że Breyanzi będzie kosztować publiczne plany lekowe ok. 6,8 mln CAD w ciągu najbliższych 3 lat. Rzeczywisty wpływ na budżet jest jednak niepewny.
Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) 2022 Szwecja https://www.tlv.se/lakemedelsforetag/klin_inklakemedelsuppdraget/planerade_halsoekonomiska_bedomningar.html	W leczeniu chłoniaków z komórek B.	Planowana ocena	-

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie stron internetowych podanych w tabeli.

W rekomendacji warunkowo pozytywnej zwraca się głównie uwagę na potencjalne korzyści w zakresie bezpieczeństwa i skuteczność stosowanego leku, jednakże Komitet Ekspertów podkreślił, że nie ma wystarczających dowodów, aby uzasadnić większy koszt leku Breyanzi w porównaniu z innymi dostępnymi terapiami CAR-T (Kymriah lub Yescarta). Jak dotąd nie odnaleziono rekomendacji negatywnych dla produktu leczniczego Breyanzi. W Szwecji oraz w Niemczech ocena zostanie dopiero przeprowadzona.

7.5 Podsumowanie oceny ekonomicznej

Przeprowadzone analizy wskazują, że oszacowany koszt leku Breyanzi dla jednego pacjenta wynosi ok. 2 mln PLN.

Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER w horyzoncie dożywotnim wyniósł ok. 4 mln PLN/LYG, przekraczając próg opłacalności kosztowej prawie 23 razy (4% ceny efektywne kosztowo) dla LYG wynoszącego 0,51.

Odnaleziono jedną analizę ekonomiczną agencji HTA – CADTH. W oszacowaniach wskaźnik ICUR przedstawiony przez wnioskodawcę wynosił 127 679 CAD/QUALY (dla efektu zdrowotnego 3,32 QUALYs). W ocenie CADTH nie można określić szacunkowej efektywności kosztowej dla Breyanzi w porównaniu do chemioterapii ratunkowej lub innych terapii CAR-T z powodu ograniczonych dowodów klinicznych. Wyniki analizy ekonomicznej zaproponowanej przez wnioskodawcę przedstawiają efekt zdrowotny na poziomie 3,32 QUALYs, natomiast mediana dla OS z jednoramiennego badania TRANSCEND NHL wynosiła 12,4 miesiąca (95% CI: 9,2; 28,6), zatem wiarygodność uzyskanego QUALY może budzić pewne wątpliwości. Dodatkowo Komitet Ekspertów wskazuje brak uzasadnienia dla tak wysokiej ceny dla ocenianej technologii.

Podobne zastrzeżenia można mieć do odnalezionych analiz ekonomicznych, w których również przedstawione QUALYs przewyższają wyniki dla median OS uzyskanych z badań.

Ze względu na brak badań RCT można sądzić, że nie ma istotnych różnic pod względem skuteczności i bezpieczeństwa pomiędzy ocenianą technologią a pozostałymi preparatami CAR-T. Zatem w ocenie Agencji, niezrozumiała jest cena leku Breyanzi, przewyższająca dostępne komparatory. Cena najtańszego komparatora (Kymriah) wynosi 1 442 448,00 PLN i jest niższa o około 600 tys. od Breyanzi.

8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

- Badania I i II fazy.
- Brak komparatora.
- Niezaślepiena próba.
- Krótki okres obserwacji pacjentów objętych badaniem (badanie niezakończone).
- Dane bez uwzględnienia grupy kontrolnej nie dostarczają wystarczających informacji o wpływie leczenia na jakość życia pacjentów.

8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*)

Badanie nie było przeprowadzone w warunkach polskich.

8.3. Niepewność dodatkowych danych

Oszacowania dotyczące liczebności populacji docelowej warunkowane są szeregiem założeń, na które wpływają dodatkowo źródła danych pozyskanych dla celów analizy. Przedstawiona liczebność populacji może nie odwzorowywać rzeczywistego zapotrzebowania w zakresie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.

W raporcie EMA przedstawiono wyniki porównania pośredniego metodą MAIC leku Breyanzi z preparatami z tej samej grupy leków, jednak z uwagi na charakter porównania i wynikającego z niego liczne ograniczenia, przedstawione wyniki należy interpretować z dużą ostrożnością.

8.4. Niepewność założeń modelu ekonomicznego

Podjęto się próby obliczenia wartości LYG oraz modelowania ICER/ICUR jednak ze względu na istotne ograniczenia przedstawione w raporcie, wyniki te są obciążone dużą niepewnością.

Dodatkowo przedstawiono oszacowania kosztu leczenia 1 pacjenta w porównaniu z wyłoniętymi, refundowanymi już, komparatorami.

8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

Podjęto się próby obliczenia wartości LYG oraz modelowania ICER/ICUR jednak ze względu na istotne ograniczenia przedstawione w raporcie, wyniki te są obciążone dużą niepewnością.

Dodatkowo przedstawiono oszacowania kosztu leczenia 1 pacjenta w porównaniu z wyłoniętymi, refundowanymi już, komparatorami.

8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

Wnioskowanie dotyczące analizowanej technologii obciążone jest wysoką niepewnością - poczynając od wyników analizy klinicznej, poprzez oszacowanie populacji docelowej, po założenia i wyniki oszacowań kosztu stosowania w perspektywie jednego pacjenta i grupy docelowej przyjęto szereg założeń warunkujących pewne ograniczenia wnioskowania.

9. ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH

9.1. Populacja docelowa

Dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL) po zastosowaniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego.

9.2. Wskaźniki oceny efektywności

Wskaźnikami oceny efektywności powinny być mierniki analogiczne do punktów końcowych opisanych w badaniach rejestracyjnych TRASCEND NLH oraz TRASCEND WORLD, mających bezpośrednie lub prawdopodobne przełożenie na przeżycie pacjenta. Kluczowe znaczenie mają:

- Śmiertelność: przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) zdefiniowane jako czas od leczenia lekiem JCAR017 do daty zgonu
- Jakość życia: HRQoL – jakość życia związana ze zdrowiem oceniana na podstawie stanu zdrowia pacjenta przy użyciu narzędzia EORTC QLQ-C30, skali analogowej EQ-5D-5L oraz podskali FACT-LymS.
- Inne punkty końcowe:
 - Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR) zdefiniowany jako odsetek uczestników z najlepszą odpowiedzią całkowitą (ang. *best overall response*, BOR) w postaci odpowiedzi całkowitej (ang. *complete response*, CR) lub odpowiedzi częściowej (ang. *partial response*, PR).
 - Wskaźnik całkowitych odpowiedzi (ang. *complete response rate*, CRR) zdefiniowany jako odsetek uczestników z najlepszą odpowiedzią całkowitą (ang. *best overall response*, BOR) o wartości CR.
 - Przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS), zdefiniowane jako czas od pierwszej infuzji JCAR017 do progresji choroby lub zgonu.
 - Czas odpowiedzi (ang. *duration of response*, DoR) zdefiniowany jako czas od pierwszej odpowiedzi (CR lub PR) do PD lub zgonu.

9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne

Oczekiwane korzyści zdrowotne przedstawiono dla kohorty 1 z badania rejestracyjnego JCAR017-BCM-001 (TRASCEND WORLD), które jest badaniem II fazy. Uczestnikami kohorty 1 byli Europejczycy, a interwencję stanowił produkt leczniczy produkowany w ten sam sposób, w jaki producent zamierza go produkować komercyjnie. Przedstawiono wyniki dla Populacji ITT wspomnianego badania.

- Przeżycie całkowite zgodnie z efektem wykazany w badaniu: mediana OS – 15 mcy.
- Przeżycie wolne od progresji choroby zgodnie z efektem wykazany w badaniu: mediana PFS – 3,25 mca.
- Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi: odsetek pacjentów z najlepszą ogólną odpowiedzią (ang. *best overall response*, BOR) w postaci CR lub PR – 60%.
- Wskaźnik całkowitej odpowiedzi: odsetek pacjentów z BOR o wartości CR – 30%.
- Brak obniżenia jakości życia w stosunku do stanu wyjściowego lub jego polepszenie.
- Czas trwania odpowiedzi na leczenie zgodny z efektem wykazany w badaniu – mediana DOR – 3,5 mca.

10. PIŚMIENNICTWO

Badania pierwotne i wtórne	
Abramson 2020	J.S. Abramson et al., <i>Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study</i> , Lancet. 2020 Sep 19;396(10254):839-852. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31366-0. Epub 2020 Sep 1.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
CADTH 2022	The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, <i>CADTH Reimbursement Recommendation Lisocabtagene Maraleucel (Breyanzi)</i> , July 2022 Volume 2 Issue 7.
Cummings Joyner 2022	A.K. Cummings Joyner et al., <i>Cost-Effectiveness of Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy in Patients with Relapsed or Refractory Large B Cell Lymphoma: No Impact of Site of Care</i> . Advances in Therapy volume 39, pages 3560–3577 (2022).
ESMO 2015	H. Tilly et al., <i>Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up</i> . Annals of Oncology26 (Supplement 5): v116–v125, 2015doi:10.1093/annonc/mdv304.
GBA 2022	Der Gemeinsame Bundesausschuss, <i>Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lisocabtagen maraleucel (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom und follikuläres Lymphom Grad 3B, nach ≥ 2 Vortherapien)</i> , https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/869/ [dostęp: 10.11.2022].
NCCN 2022	National Comprehensive Cancer Network, <i>NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) B-Cell Lymphomas</i> , Version 5.2022 — July 12, 2022.
NICE 2016	The National Institute for Health and Care Excellence, <i>Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management</i> . Published: 20 July 2016.
NICE 2021	National Comprehensive Cancer Network, <i>Lisocabtagene maraleucel for treating relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma [ID1444]</i> , https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10477 [dostęp: 10.11.2022].
Oluwole 2022	O.O. Oluwole et al., <i>Cost-effectiveness of axicabtagene ciloleucel versus lisocabtagene maraleucel for adult patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma after two or more lines of systemic therapy in the US</i> . Journal of medical economics 2022, Vol. 25, No. 1, 541–551.
PTOK 2020	K. Warzocha, <i>Chłoniaki rozlane z dużych komórek B</i> . 2020 r.
TLV 2022	Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, <i>Planerade hälsoekonomiska bedömningar</i> https://www.tlv.se/lakemedelsforetag/kliniklakemedelsuppdraget/planerade-halsoekonomiska-bedomningar.html [dostęp: 10.11.2022].
Pozostałe publikacje	
AOTMIT 2019	N. Szwarc, A. Kaczorek-Juszkiewicz, A. Ka barczyk, <i>Porównania pośrednie w analizach klinicznych ocenianych przez AOTMiT – przegląd i opis zastosowanych metod</i> . Dział Refundacji (Reimbursement Division), Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (Agency for Health Technology Assessment and Tariff System), Warszawa, sierpień 2019 r.
AWA Yescarta	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wniosek o objęcie refundacją leku Yescarta (axicabtagene ciloleucel) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie aksykabtagenem cyloleucel chorych na chłoniaki z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)”</i> , Analiza Weryfikacyjna, Nr: OT.4331.53.2020, Warszawa, 26 lutego 2021
ChPL Breyanzi	Charakterystyka Produktu Leczniczego Breyanzi.
COMP Breyanzi	European Medicines Agency, <i>Orphan designation withdrawal assessment report, Breyanzi</i> . 4 April 2022. EMADOC-1700519818-808606.
Clinical Trials	https://clinicaltrials.gov/ [dostęp: 25.10.2022].
DLBCL ICD-10-CM 2022	https://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/C00-D49/C81-C96/C83-/C83.3 [dostęp: 10.11.2022].
EPAR Breyanzi	European Medicines Agency, <i>Assessment report. Breyanzi International non-proprietary name: lisocabtagene maraleucel. Procedure No. EMEA/H/C/004731/0000</i> . 27 January 2022. EMA/134759/202t.
FAERS 2023	FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard, https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard [dostęp: 14.02.2023].
GBD 2019	http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool [dostęp: 21.12.2022].
ICD-11	https://icd.who.int/browse11/l-m/en [dostęp: 14.02.2023].
IQWiG 2023	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), https://www.iqwig.de/download/a22-90_lisocabtagen-maraleucel_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf [dostęp: 14.02.2023].
Karwicka 2020	K. Karwicka et al., <i>Innowacyjna terapia CAR-T w leczeniu nowotworów hematologicznych — wybrane aspekty genetyczne i immunologiczne</i> , Hematologia 2020, tom 11, nr 3, 166–182.
KRN 2019	Wojciechowska U. , Didkowska J. i in., <i>Nowotwory złośliwe w Polsce w 2019 roku</i> , Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy. Dostępne na stronie http://onkologia.org.pl/publikacje/ [dostęp: 10.11.2022].

Maloney 2020	D.G. Maloney et al., <i>Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) of Lisocabtagene Maraleucel (liso-cel) Vs Axicabtagene Ciloleucel (axi-cel) and Tisagenlecleucel in Relapsed/ Refractory (R/R) Large B-Cell Lymphoma (LBCL)</i> , 2020 by the American Society of Hematology, Blood (2020) 136 (Supplement 1) : 18.
Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r.
Opinia 154_2020	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Opinia nr 154/2020 z dnia 20 listopada 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: oporny, nawrotowy chłoniak z dużych komórek B (ICD-10: C83), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej</i> , Warszawa, 2020.
Opinia 5_2020	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Opinia nr 5/2020 z dnia 15 stycznia 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Kymriah (tisagenlecleucel) we wskazaniu: nawrotowy, oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużej komórki B (ICD-10: C85.7), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych</i> , Warszawa, 2020.
ORP 2_2018	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Opinia Rady Przejrzystości nr 2/2018 z dnia 8 stycznia 2018 roku w sprawie substancji czynnej oksalipatyna we wskazaniach pozarejestacyjnych: chłoniak rozlany z dużych komórek B – DLBCL (ICD-10 C83, C85.7), chłoniak grudkowy – transformacja w DLBCL (ICD-10 C82, C83, C85.7), przewlekła białaczka limfocytowa/chłoniak z małych limfocytów B – Zespół Richtera (ICD-10 C91, C85.7, C83), chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7), pozawęzłowy chłoniak z komórek T/NK typu nosowego i inne z komórek T (ICD-10 C84), chłoniak Hodgkina (ICD-10 C81)</i> , Warszawa, 2018.
ORP 25_2022	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>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</i> , Warszawa, 2022.
ORP 312_2020	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Opinia Rady Przejrzystości nr 312/2020 z dnia 16 listopada 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: oporny, nawrotowy chłoniak z dużych komórek B (ICD-10: C83)</i> , Warszawa, 2020.
ORP 35_2021	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Opinia Rady Przejrzystości nr 35/2021 z dnia 22 lutego 2021 roku w sprawie technologii lekowych ocenianych pod kątem uwzględnienia na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności</i> , Warszawa, 2021.
ORP 6_2020	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Opinia Rady Przejrzystości nr 6/2020 z dnia 13 stycznia 2020 r. w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Kymriah (tisagenlecleucel) we wskazaniu: nawrotowy, oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużej komórki B (ICD-10: C85.7)</i> , Warszawa, 2020.
ORPHAcode	https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=8749&Disease_Search_diseaseGroup=diffuse-large-B-cell-lymphoma&Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Diffuse-large-B-cell-lymphoma&title=Diffuse%20large%20B-cell%20lymphoma&search=Disease_Search_Simple [dostęp: 08.02.2023]
Rek 11_2021	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 11/2021 z dnia 5 lutego 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Kymriah (tisagenlecleucel) w ramach programu lekowego: „Leczenie tisagenlecleucelem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)”</i> , Warszawa, 2021.
Rek 27_2021	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 27/2021 z dnia 12 marca 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Yescarta (axicabtagene ciloleucel) w ramach programu lekowego: „Leczenie aksykabtagenem cyloleucel chorych na chłoniaki z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)”</i> , Warszawa, 2021.
Rek 55_2021	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 55/2021 z dnia 28 maja 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją leku Polivy (polatuzumab vedotyny) w ramach programu lekowego: „Leczenie opornego/nawrotowego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) (ICD-10 C83)”</i> , Warszawa, 2021.
SRP 11_2021	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 11/2021 z dnia 1 lutego 2021 roku w sprawie oceny produktu leczniczego Kymriah (tisagenlecleucelum) w ramach programu lekowego: „Leczenie tisagenlecleucelem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)”</i> , Warszawa, 2021.
SRP 27_2021	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 27/2021 z dnia 8 marca 2021 roku w sprawie oceny leku Yescarta (axicabtagene ciloleucel) w ramach programu lekowego: „Leczenie aksykabtagenem cyloleucel chorych na chłoniaki z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)”</i> , Warszawa, 2021.
SRP 55_2021	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 55/2021 z dnia 24 maja 2021 roku w sprawie oceny leku Polivy (polatuzumabum vedotinum) w ramach programu lekowego: „Leczenie opornego/nawrotowego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) (ICD-10 C83)”</i> , Warszawa, 2021.
URPL 2023	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, https://urpl.gov.pl/pl/search/node/breyanzi [dostęp: 14.02.2023].
Vigiaccess 2023	https://www.vigiaccess.org/ [dostęp: 14.02.2023].

11. ZAŁĄCZNIKI

11.1. Fragmenty EPAR

Disease or condition

Breyanzi is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL) and follicular lymphoma grade 3B (FL3B), after two or more lines of systemic therapy.

Epidemiology

Non-Hodgkin lymphomas comprise a heterogeneous group of malignancies with several histological and molecular subtypes. Approximately 80% to 85% of all NHL cases are categorised as B-cell lymphomas, which include both aggressive (ie, rapidly growing) and indolent (ie, slow growing) forms. Diffuse large B-cell lymphomas represent the most common NHL subtype worldwide, accounting for at least 30% of all adult NHL cases (Chao, 2013) and 37% of B-cell lymphomas worldwide (Hunt, 2008; Martelli, 2013). Between 2011 and 2012, the annual age-adjusted incidence rates of DLBCL were between 3 to 4 per 100,000 persons in Europe and 6.9 per 100,000 persons in the US (Teras, 2016; Tilly, 2015; Sant, 2010). Incidence varies by ethnicity, with Caucasian Americans having higher rates than Blacks, Asians, and American Indian or Alaska Natives, in order of decreasing incidence (Morton, 2006; Shirley MH, 2013). The incidence of DLBCL is known to increase with age, with approximately half of all cases occurring in adults aged ≥ 65 years (median age 67 years) (Howlader, 2019). DLBCL not otherwise specified (NOS) can occur as de novo disease and can also arise as a transformation from other indolent forms of B-cell lymphoma including follicular lymphoma (FL), chronic lymphocytic leukaemia (CLL), small lymphocytic lymphoma (SLL), Waldenström's macroglobulinaemia (WM), and marginal zone lymphoma (MZL).

Relative to DLBCL, other large B-cell lymphoma subtypes are less common. Primary large B cell lymphoma of the mediastinum (PMBCL) and FL3B comprise 3% and 1% of all NHL cases, respectively (Mottok, 2019; Dreyling, 2016; NCCN, 2019; Salaverria, 2011; Swerdlow, 2016; Vitolo, 2016). These subtypes represent an important subgroup of the R/R large B-cell lymphoma population and are typically grouped with and treated in the same way as DLBCL. Estimated incidence in the EU is 3.8/100,000/year and is increasing with age (Sant, 2010; Tilly, 2015).

Secondary CNS lymphoma refers to cases where there is secondary CNS involvement from DLBCL, which have an especially poor prognosis (Tilly, 2015). Secondary CNS lymphoma is an infrequent but almost always fatal complication of lymphomas.

Biologic features and pathogenesis

The molecular pathogenesis of DLBCL is a complex, multistep process leading to the replication of a malignant clone of germinal or post-germinal B cell origin. While some steps in this pathway have been elucidated, many remain unknown.

- DLBCL is a heterogeneous clinicopathologic entity that includes tumours derived from germinal centre B cells or post-germinal centre B cells (also called activated B cells);
- Tumour cells in DLBCL generally express pan B cell antigens (CD19, CD20, CD22, CD79a). The majority has genetic abnormalities, but there is no single cytogenetic change that is typical or diagnostic.
- The majority of DLBCL tumours demonstrates translocations or mutations that result in the increased expression of the B cell lymphoma 6 (BCL6) gene. Overexpression of BCL6 leads to downregulation of target genes, including the TP53 tumour suppressor gene, which prevents the cells from undergoing apoptosis in response to DNA damage;
- Up to 20% of DLBCL demonstrate mutations or deletions of the TP53 tumour suppressor gene. In addition, TP53 transcription is at least partially controlled by the BCL6 gene. Downregulation of TP53 expression or expression of mutant p53 products results in a loss of the normal growth-limiting activities of this gene. Newer data suggest negative prognostic impact of p53 mutations or deletions in DLBCL (Schiefer, 2015).
- Other mechanisms important in the pathogenesis of a minority of DLBCL include aberrant somatic hypermutation, BCL2 activation, and MYC overexpression, evasion of host immunity, and altered tumour cell motility/trafficking;
- Primary large B cell lymphoma of the mediastinum (PMBL) is a variant of DLBCL arising in the mediastinum from the thymic (medullary) B cell. The pathogenesis of PMBL is largely unknown, but may be more similar to that of classical Hodgkin lymphoma than that of DLBCL, and appears to involve

activation of JAK-STAT and NF-KB signaling as well as acquisition of genetic lesions that allow the tumour cells to escape from immune surveillance.

A specific high-risk group is High-Grade Lymphoma (HGL) with concurrent chromosomal rearrangements of MYC and the anti-apoptotic oncogene BCL2 and/or BCL6, referred to as double-hit lymphoma (DHL) or triple-hit lymphoma (THL). The 2016 revision of the WHO classification for lymphoma has included these lymphomas, which occur in < 10% of cases of DLBCL, into a new category of lymphoma, termed HGL with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements (Swerdlow, 2016). Double-hit lymphomas represent approximately 5% of de novo cases of DLBCL with very poor OS of ≤ 12 months when treated with R-CHOP (Camicia, 2015).

Clinical presentation, diagnosis and stage/prognosis

Patients with DLBCL typically present with a rapidly enlarging symptomatic mass, most usually nodal enlargement in the neck or abdomen, or, in the case of primary mediastinal large B cell lymphoma, the mediastinum, but may present as a mass lesion anywhere in the body. Extranodal involvement is common among those presenting with stage I/II disease [Hui D, 2010]. Systemic "B" symptoms (i.e., fever, weight loss, drenching night sweats) are observed in approximately 30 percent of patients, and the serum lactate dehydrogenase (LDH) is elevated in over one-half (Armitage JO, 1998). Approximately 60 percent of patients will present with advanced stage DLBCL (usually stage III or IV disease) while 40 percent have more localised disease, usually defined as that which can be contained within one irradiation field (Armitage JO, 1998). The bone marrow is involved in up to 30 percent of cases, but may be of a discordant histologic type, such as follicular lymphoma (Sehn LH, 2011), in as many as half of those cases. In up to 40 percent of cases, the disease arises in extranodal extramedullary tissues [Moller MB, 2004]. The most common site of primary extranodal disease is the stomach/gastrointestinal tract, but the disease can arise in virtually any tissue (Alives A, 2002; Munch-Petersen HD, 2015). Conversely, primary nodal disease may secondarily involve the liver, kidneys, lung, bone marrow, and central nervous system. DLBCL also can be locally highly invasive, leading to compression of vessels (eg, superior vena cava syndrome) or airways (eg, tracheo-bronchial compression), involvement of peripheral nerves, and destruction of bone (eg, cord compression), requiring urgent attention. DLBCL is an AIDS-defining malignancy. When compared with lymphoma in the HIV-negative population, systemic lymphoma in the HIV-positive population has been associated with more frequent B symptoms (ie, fever, weight loss, night sweats), extranodal disease, involvement of unusual locations (eg, body cavity, rectum, soft tissue), and advanced stage at diagnosis.

Pre-treatment evaluation determines the extent of the disease and provides information about the individual's comorbidities that are likely to affect treatment options. In addition to a history and physical examination, it is practice performing laboratory studies, unilateral bone marrow biopsy, and imaging (PET) in all patients. A molecular risk assessment should be performed in all cases to help determine prognosis and direct therapy. This includes both an evaluation of MYC, BCL2, and BCL6 status (by immunohistochemistry or fluorescence in situ hybridisation [FISH]) and an evaluation of cell of origin. Using this information, an individual case may be subclassified as one of the following:

- Germinal centre B cell (GCB) DLBCL – Cases with GCB DLBCL without MYC and BCL2 gene rearrangements. These patients have a relatively good prognosis following standard therapy with R-CHOP;
- Activated B cell (ABC) DLBCL or non-GCB DLBCL – Cases with non-GCB DLBCL, without double hit DLBCL, have high relapse rates and a poor prognosis following treatment with R-CHOP;
- Double hit DLBCL – Cases with MYC translocation plus gene rearrangement of BCL2, BCL6 (or both) have a poor prognosis with standard therapy;
- Double expressor DLBCL – There are limited data regarding the treatment of the larger population of patients with double expressor DLBCL (immunohistochemistry identifies co-expression of MYC and BCL2, but gene rearrangements are not present or were not evaluated).

Management

Following current standard of care first-line therapy with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone (R-CHOP) immune-chemotherapy, approximately 50% to 60% of patients achieve a long-term response and will be cured of the disease (Tilly, 2015). The remainder of patients are either refractory to first-line treatment or relapse after a period of treatment response (Raut, 2014; Tilly, 2015). Early relapses (≤1 year) and late relapses (>5 years) may also occur, with incidence rates of 10-15 and 3%, respectively. The prognosis of patients with R/R DLBCL is poor, with a life expectancy of 12 months with currently available therapies; approximately 37% of DLBCL patients die within 5 years of diagnosis (Friedberg, 2011; Howlader, 2019; Raut, 2014). High-dose immunotherapy followed by autologous stem cell transplantation (ASCT) is the standard treatment for patients with relapsed/refractory (RR) DLBCL that are 60% of patients are ineligible for transplant, presenting a therapeutic challenge (Zhang J, 2018). The prognosis of patients who fail salvage chemotherapy

and/or ASCT or are not eligible to ASCT due to age or comorbidity, is unsatisfactory and durable responses with additional chemotherapy are anecdotal (Van Den Neste et al, 2017).

Patients with large B-cell lymphoma whose disease progresses after 2 or more lines of systemic therapy are unlikely to benefit from additional chemoimmunotherapy (Zelenetz, 2019). A variety of chemotherapy-based and monoclonal antibody-based regimens have been explored as salvage regimens for patients with 3L+ large B-cell lymphoma, but none is considered standard of care. Regimens currently in use in this setting include rituximab alone or in combination with other agents, cytotoxic chemotherapy agents, and lenalidomide (Chao, 2013). In a study of the most commonly used salvage regimens, bendamustine and rituximab (BR), in patients with R/R DLBCL after at least one prior therapy, an overall response rate (ORR) of 45% and complete response (CR) rate of 15.5% were reported. The median duration of response (DOR) was 17.3 months and the median progression-free survival (PFS) was 3.6 months (Vacirca, 2014). A retrospective analysis of pooled DLBCL patients whose disease was refractory to the last chemotherapy-containing regimen received, or relapsed within 12 months after auto-ASCT (SCHOLAR-1 study) demonstrated an ORR of 26%, a CR rate of 7%, and a median overall survival (OS) of 6.3 months (Crump, 2017).

For patients who have chemoresistant disease (i.e., inadequate response to salvage chemoimmunotherapy) or relapse after autologous transplant, allogeneic HCT and chimeric antigen receptor T (CAR-T) cell therapy are appropriate options. Allogeneic HCT can achieve durable responses but is associated with substantial treatment-related mortality and graft-versus-host disease.

The treatment landscape for R/R large B-cell lymphoma recently changed with the marketing authorisation of 2 CAR T-cell products, axicabtagene ciloleucel (Yescarta®) (Yescarta Summary of Product Characteristics [SmPC], 2020) and tisagenlecleucel (Kymriah®) (Kymriah SmPC, 2020), and conditional marketing authorisation of the CD79b-directed antibody-drug conjugate polatuzumab vedotin (Polivy™) (Polivy SmPC, 2020). In addition, pixantrone (Pixurvi®) (Pixurvi SmPC, 2020), an anthraquinone-based inhibitor of topoisomerase II, was conditionally authorised initially in 2012 then received full approval in 2020 for the broad indication of R/R aggressive B-cell NHL. CAR T-cell treatments, in particular, have shown to induce long-lasting remissions in up to 30% - 50% of subjects, at the cost of a non-negligible toxicity (Locke, 2019; Schuster, 2019). However, the registrational studies for axicabtagene ciloleucel and tisagenlecleucel did not allow enrolment of patients with specific comorbidities such as prior allo-HSCT, secondary CNS involvement by lymphoma, and reduced renal function. The axicabtagene ciloleucel study excluded patients with an immediate need for anticancer therapy for disease control. Overall, these studies excluded patients who are part of a greater population with unmet medical need. Despite these new products, current evidence suggests there remains a substantial unmet need for therapies that demonstrate a combination of compelling and durable efficacy with favourable safety in 3L+ large B-cell lymphoma, particularly in less common NHL subtypes (eg, PMBCL, DLBCL transformed from indolent lymphoma other than FL, and FL3B) and in other populations excluded or under-represented in the clinical studies of recently approved products.

In summary, DLBCL patients who progress or who do not respond after 2 lines of treatment have a poor prognosis (Van Den Neste, 2016; van Imhoff, 2017). While the treatment landscape has changed with the approval of two CAR T-cell products, Yescarta and Kymriah, there remains an unmet need for therapies that have favorable benefit/risk profile in 3L+ LBCL, particularly in less common NHL subtypes and in other populations excluded from the registrational trials of the recently approved products.

11.2. Strategie wyszukiwania

Tabela 35. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline via PubMed

Search number	Query	Results
#3	(#1) AND (#2)	12
#2	(lisocabtagene maraleucel) OR (Breyanzi)	75
#1	(((((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)	1 629 499

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 36. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Breyanzi w bazie Medline via PubMed

Search number	Query	Results
#4	#1 AND #2 AND #3	22
#3	"diffuse large B-cell lymphoma" OR "diffuse large B cell lymphoma" OR DLBCL	29 841
#2	"lisocabtagene maraleucel" OR "lisocabtagene maraleucel" OR Breyanzi	75
#1	"randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized" OR "placebo" OR "clinical trials as topic" OR "randomly" OR "trial"	2 01 2491

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 37. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Breyanzi w bazie Embase via Ovid

Search number	Query	Results
#9	#6 AND #7 AND #8	93
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	2 830 501
#7	(diffuse large B-cell lymphoma or diffuse large B cell lymphoma or DLBCL).af.	40 693
#6	(lisocabtagene maraleucel or lisocabtagene maraleucel or Breyanzi).af.	460
#5	clinical trials.af.	487 798
#4	placebo.af.	510 150
#3	controlled clinical trial.af.	496 076
#2	randomized controlled trial.af.	1 002 544
#1	"random*".af.	2 133 905

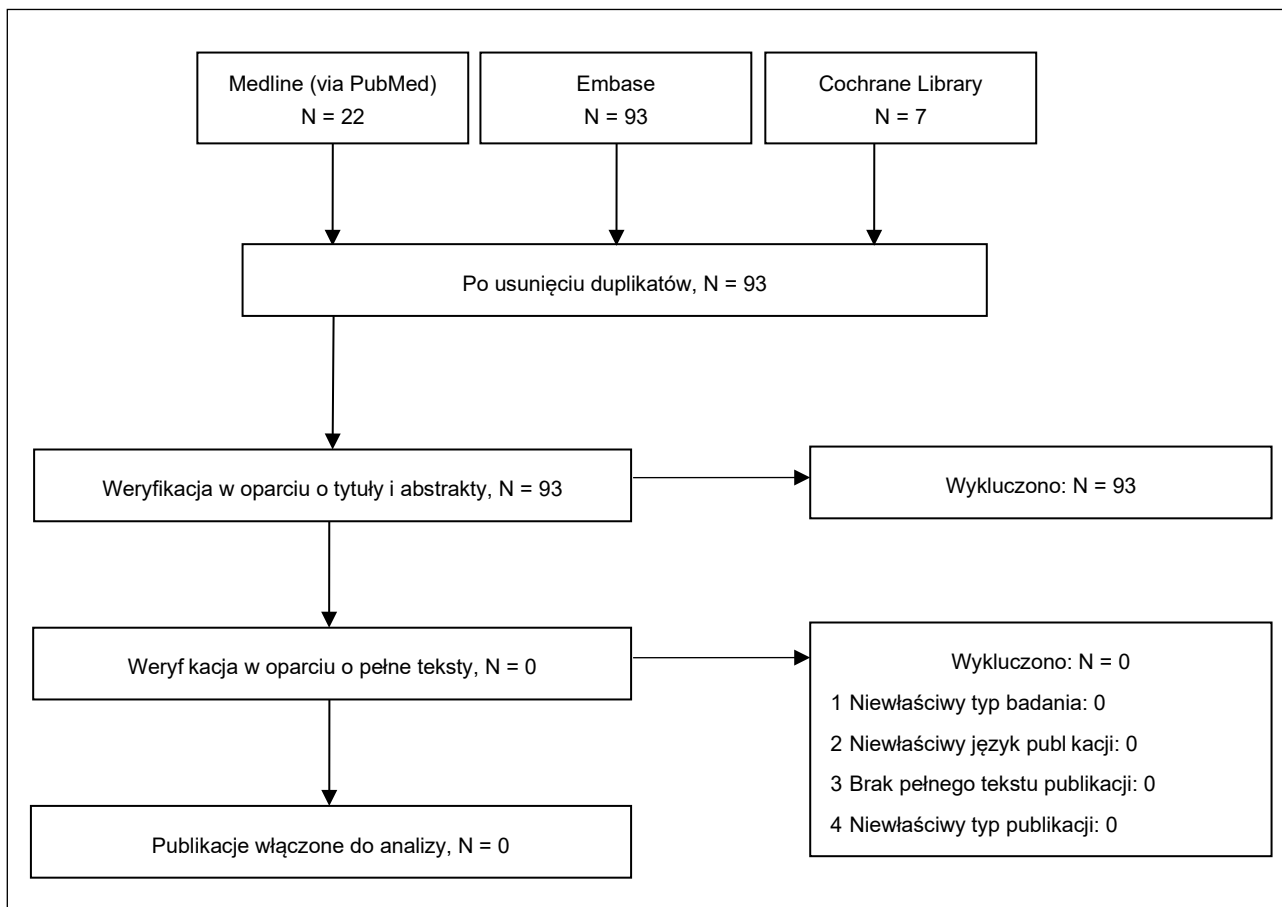
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 38. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Breyanzi w bazie Cochrane Library

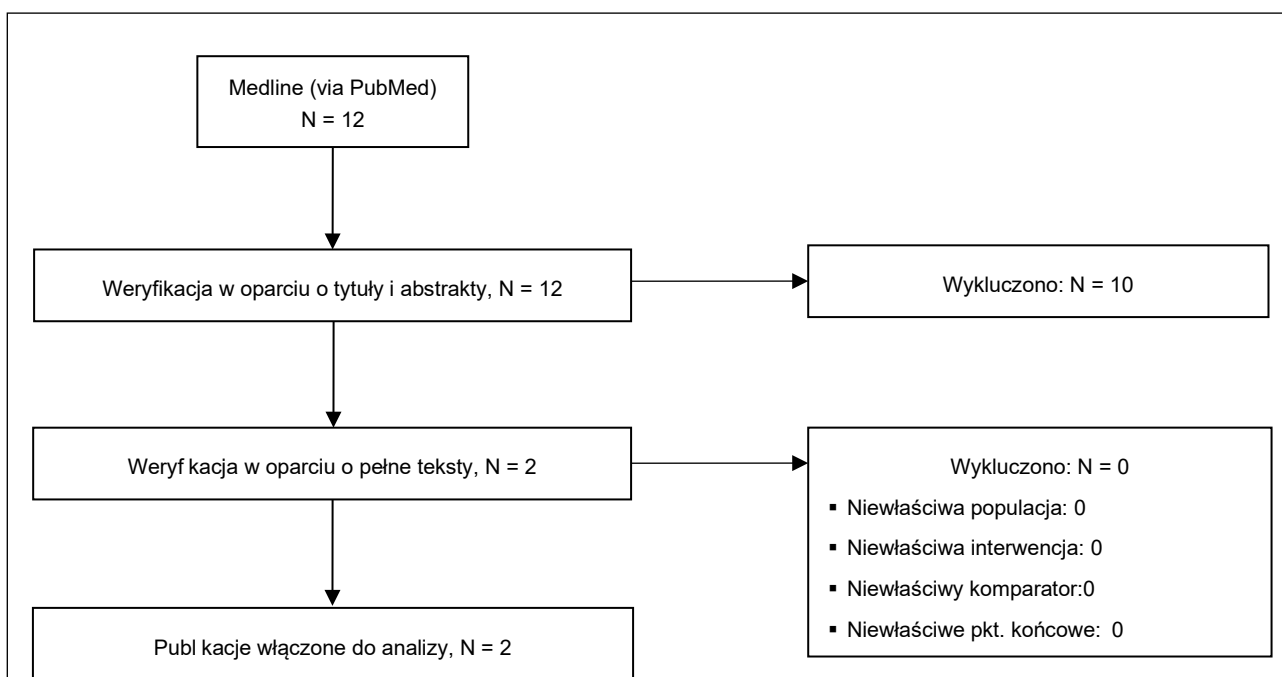
Search number	Query	Results
#3	#1 AND #2	7
#2	("diffuse large B-cell lymphoma" OR "diffuse large B cell lymphoma" OR DLBCL):ti,ab,kw	1 675
#1	("lisocabtagene maraleucel" OR "lisocabtagene maraleucel" OR Breyanzi):ti,ab,kw	10

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.3. Diagramy selekcji publikacji



Rysunek 7. Diagram selekcji publikacji dla doniesień naukowych dot. leku Breyanzi



Rysunek 8. Diagram selekcji publikacji dla analiz ekonomicznych dot. leku Breyanzi