



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Tecartus

we wskazaniu:

W leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona(ang. Bruton's tyrosine kinase, BTK)

Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego

Data ukończenia: 26.08.2021

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	2
Wykaz wybranych skrótów	3
Kluczowe informacje / podsumowanie	4
Przedmiot analizy	4
Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	4
Ocena wielkości populacji docelowej	4
Ocena siły interwencji.....	4
Ocena jakości dowodów naukowych.....	4
Ocena niepewności wnioskowania.....	5
Podsumowanie	5
1 Przedmiot analizy	7
1.1 Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego.....	7
1.2 Dodatkowe informacje.....	8
2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	8
2.1 Opis stanu klinicznego	9
2.2 Obciążenie chorobą na podstawie GBD	9
2.3 Technologie alternatywne	11
2.4 Technologie alternatywne wg EMA.....	11
2.5 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	11
2.6 Opcje terapeutyczne finansowane w Polsce	12
3 Ocena populacji docelowej	13
4 Ocena siły interwencji	13
5 Szacowanie LYG	17
6 Zagraniczne rekomendacje refundacyjne	17
7 Ocena niepewności wnioskowania	18
8 Dodatkowe informacje	18
9 PIŚMIENNICTWO	19

Wykaz wybranych skrótów

AE	Zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
DALY	Lata życia skorygowane niesprawnością (ang. <i>Disability Adjusted Life-Years</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	Raport EMA (ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
EUR	Euro – nazwa waluty wprowadzonej w większości państw Unii Europejskiej
GBD	<i>Global Burden of Disease</i>
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, <i>ICD-10-CM International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> , wykorzystywana przez NFZ
IHME	ang. <i>Institute for Health Metrics and Evaluation</i>
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (ang. <i>Intention To Treat Analysis</i>)
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142)
LZ	Lecznictwo zamknięte
LYG	Zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>Overall Survival</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>Progression-Free Survival</i>)
QALY	Lata życia skorygowane jakością (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)
QALYG	Dodatkowe lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality-Adjusted Life Years Gained</i>)
RCT	Badanie z randomizacją (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RDTL	Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych
RoB 2.0	Cochrane Risk of Bias Tool 2.0
RMST	ang. <i>restricted mean survival time</i>
Rpz	Kategoria dostępności produktu leczniczego: wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.
YLL	Utracone lata życia (ang. <i>Years of Life Lost</i>)

Kluczowe informacje / podsumowanie

Przedmiot analizy

Tecartus (autologiczne limfocyty T zmodyfikowane genetycznie ex vivo przy użyciu wektora retrowirusowego kodującego chi mer owy receptor antygenowy (ang. chimeric antigen receptor, CAR) anty-CD19 zawierający mysz jednołańcuchowy zmienny fragment (ang. single chain variable fragment, scFv) anty-C19 powiązany z domeną kostymulującą CD28 i domeną sygnalizacyjną CD3-zeta.) we wskazaniu: leczenie nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczą u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona(ang. Bruton's tyrosine kinase, BTK).

Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Ocena wielkości populacji docelowej

Wielkość populacji docelowej wynosi 470 (313-626) pacjentów.

Ocena siły interwencji

Skuteczność produktu leczniczego Tecartus oceniano u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie MCL, którzy uprzednio otrzymywali chemioterapię zawierającą antracyklinę lub bendamustynę, przeciwciała anty-CD20 oraz inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (BTKi) (ibrutinib lub akalabrutynib) oceniano w otwartym, wieloośrodkowym, niekontrolowanym badaniu fazy II (ZUMA-2). Pacjenci kwalifikujący się do udziału mieli także progresję choroby po ostatnim leczeniu lub chorobę oporną na ostatnie leczenie. Do badania włączono łącznie 74 pacjentów, którzy następnie przeszli leukaferazę. KTE-X19 wyprodukowano dla 71 (96%) pacjentów, a 68 (92%) otrzymało infuzję produktu Tecartus w docelowej dawce 2 x 10⁶ komórek CAR T anty-CD19 / kg. Populacja ITT zdefiniowana była jako wszyscy pacjenci, których poddano leukaferazie. W trakcie badania oceniano przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji, jakość życia, czas trwania odpowiedzi oraz najlepszą obiektywną odpowiedź wg klasyfikacji Lugano, zdefiniowany jako pierwszorzędowy punkt końcowy badania. W analizie pełnego zbioru, przeżycie całkowite (OS) zdefiniowano jako czas od daty rejestracji (tj. daty wykonania leukaferazy) do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Mediana czasu przeżycia nie została osiągnięta zarówno w pierwszej dacie odcięcia danych, tj. 24.07.2019 r. jak i w drugiej dacie odcięcia danych- 31.12.2019 r. Ocena jakości życia przeprowadzono na podstawie kwestionariusza EQ-5D oraz wizualnej skali analogowej. We wszystkich 5 domenach EQ-5D odsetek badanych, którzy nie zgłosili żadnych problemów zdrowotnych podczas badań przesiewowych, wahał się od 66% do 95%, przy czym najwyższe odsetki zaobserwowano pod względem mobilności (85%), samoopieki (95%) i zwykłej aktywności (82%). W wizualnej skali analogowej (VAS) mediana wyniku wyniosła 85,0 (zakres: 45 do 100) w badaniu przesiewowym i 78,0 (zakres: 38 do 100) w 4. tygodniu, z wyższą medianą 83,0 (zakres: 40 do 100) w 3 miesiącu i 90,0 (zakres: 20 do 100) w 6 miesiącu. Analiza danych z badania ZUMA-2 dla daty odcięcia 31.12.2019 wykazała, że mediana PFS przy użyciu oceny centralnej wg klasyfikacji Lugano dla populacji ITT wyniosła 16,2 miesiąca (95%CI: 9,9; NE), obiektywna odpowiedź na leczenie w ocenie niezależnej komisji wg klasyfikacji Lugano z 2014 r. wyniosła 84%, a mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie nie została osiągnięta. W momencie odcięcia danych najdłużej trwająca odpowiedź na leczenie wynosiła 35 miesięcy. W rekomendacji NICE 2021 przedstawiono informację, że Komitet oceniający odnotował widoczną fazę plateau na krzywych Kaplana-Meiera (KM) dla przeżycia całkowitego i wolnego od progresji. Jednak Evidence Review Group (ERG) zaznaczyła, że począwszy od 12 miesiąca, na wykresy KM wpływ miała cenzura danych (tj. osoby, u których przeżycie jest nieznane poza punktem, w którym zostały ocenzone). W związku z tym, szacunki dotyczące przeżycia powyżej 12 miesięcy były wysoce niepewne. Komisja stwierdziła, że leczenie autologicznymi komórkami CD3 + transdukowanymi anty-CD19 jest klinicznie skuteczne, ale korzyści nie można określić ilościowo ze względu na niedojrzałe dane dotyczące przeżycia oraz brak danych z badań porównawczych ze standardową opieką.

Ocena jakości dowodów naukowych

Badanie rejestracyjne produktu leczniczego Tecartus (ZUMA-2) jest niekontrolowanym, otwartym, wieloośrodkowym badaniem fazy II oceniającym bezpieczeństwo i skuteczność KTE-X19 w dwóch kohortach zależnych od dawki w populacji pacjentów z opornym/nawrotowym chłoniakiem z komórek płaszczą. Przeprowadzenie niekontrolowanego badania zostało uznane za dopuszczalne wg wcześniejszej opinii naukowej. Główna kohorta (kohorta 1) obejmowała 80 pacjentów leczonych KTE-X19 w docelowej dawce 2 x 10⁶ komórek CAR T anty-CD19 / kg. Dodatkowych dziesięciu pacjentów włączonych do kohorty 1 otrzymało Yescarta (axicabtagene ciloleucel). Siedemnaście osób zostało włączonych do kohorty 2 i otrzymało 0,5 x 10⁶

komórek CAR T anty-CD19 / kg. Tylko pacjenci zakwalifikowani do leczenia KTE-X19 w kohorcie 1 mieli udział w pierwotnych analizach skuteczności branych pod uwagę przy kwalifikacji.

Wnioskodawca zdefiniował pierwszych 60 pacjentów leczonych KTE-X19 (zestaw analizy inferencyjnej) jako pierwotną populację, która będzie stanowić podstawę do testowania hipotez statystycznych dotyczących skuteczności. Nie zostało to zatwierdzone przez Komisję ds. Produktów Leczniczych, ponieważ jest to sprzeczne z zasadą ITT i sprawia, że populacja pierwotnej analizy nie jest wyraźnie reprezentatywna dla populacji zewnętrznej. W związku z tym ocena EMA skupiła się na danych dla pełnej populacji FAS (ang. full analysis set), uwzględniającej wszystkich pacjentów, którzy zostali poddani leukaferizie.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek obiektywnych odpowiedzi w ocenie niezależnej komisji wg klasyfikacji Lugano z 2014 r., który został zaakceptowany w kontekście niekontrolowanego badania. Dodatkowo, drugorzędowe punkty końcowe obejmują punkty końcowe typowe dla badań onkologicznych, takie jak przeżycie całkowite, jakość życia, przeżycie wolne od progresji choroby, czas trwania odpowiedzi, wystąpienie zdarzeń niepożądanych a także parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne.

CHMP wyraziło obawy w stosunku do sposobu definiowania historycznego wskaźnika kontroli ORR i jego reprezentatywnością dla badanej populacji, na podstawie którego stawiana była hipoteza badania. W szczególności pozostało niejasne, w jaki sposób heterogeniczność między badaniami w metaanalizie, na podstawie której wskaźnik został określony, wpłynęła na oszacowanie połączonego ORR. Ponadto podano ograniczone szczegóły dotyczące protokołu wyszukiwania publikacji wyłączonych z metaanalizy. Biorąc pod uwagę powyższe wątpliwości, CHMP wskazała, że badana populacja może obejmować większy odsetek pacjentów, którzy kwalifikowaliby się do allo-SCT w standardowym ośrodku opieki, dla którego wyniki kohorty historycznej mogą nie być reprezentatywne.

Podmiot odpowiedzialny z uwagi na warunkowe dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Tecartus jest zobowiązany do przedłożenia danych z 24 miesięcy obserwacji wszystkich leczonych pacjentów w kohorcie 1 badania ZUMA-2 do 31 marca 2022 r. Dodatkowo w celu potwierdzenia długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Tecartus w analizowanej populacji, a także w celu oceny stosunku korzyści do ryzyka u kobiet, osób w podeszłym wieku i pacjentów z ciężkim nasileniem choroby, podmiot odpowiedzialny ma przedłożyć wyniki prospektywnego badania opartego o dane z rejestru w terminie do 30 września 2025 r. oraz pełne dane do oceny długoterminowej efektywności do 30 czerwca 2042 r. EMA wskazuje, że dostępne dane są niekompletne ze względu na niepewności, które nie zostały uwzględnione w udostępnionych danych, wynikające z krótkiego czasu trwania obserwacji i ograniczonej wielkości próby. Jednak, korzyści wynikające z natychmiastowej dostępności produktu leczniczego terapii zaawansowanej (ang Advanced Therapy Medicinal Products, ATMP) przeważają nad ryzykiem związanym z powyższymi niepewnościami. Z tego powodu EMA udzieliła pozwolenia na rejestrację w trybie warunkowym produktu Tecartus.

Ocena niepewności wnioskowania

Ograniczenia analizy klinicznej:

- badanie rejestracyjne ZUMA-2 było badaniem otwartym, bez grupy kontrolnej;
- badanie ZUMA-2 nie zostało jeszcze ukończone, ale nie rekrutuje już pacjentów;
- krótki okres obserwacji;
- niewielka liczba pacjentów uczestniczących w badaniu;
- niepewność co do występowania potencjalnego efektu przeniesienia u pacjentów poddanych terapii pomostowej;
- zdefiniowanie łączonego wskaźnika kontroli dla ORR oparte było na metaanalizie 6 badań; EMA wskazała na niepewność co do określania wskaźnika kontroli dla ORR w grupie historycznej dla pierwszorzędownego punktu końcowego i reprezentatywności populacji metaanalizy dla populacji z badania ZUMA-2.

Podsumowanie

Produkt leczniczy Tecartus został zarejestrowany 14.12.2020 roku w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczą u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona(ang. Bruton's tyrosine kinase, BTK). Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z 21.06.2021 r. produkt leczniczy Tecartus nie jest finansowany ze środków

publicznych. Tecartus nie był do tej pory oceniany przez Agencję. Rejestracja produktu leczniczego została oparta na wynikach badania jednoramiennego ZUMA-2 z udziałem 74 pacjentów. W trakcie badania oceniano m.in. uzyskanie obiektywnej odpowiedzi w ocenie IRC (pierwszorzędowy punkt końcowy), a także przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji.

Skuteczność produktu leczniczego Tecartus oceniano w otwartym, wielośrodkowym, niekontrolowanym badaniu fazy II (ZUMA-2). Do badania włączono łącznie 74 pacjentów, którzy następnie przeszli leukaferazę. W trakcie badania oceniano przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji, jakość życia, czas trwania odpowiedzi oraz najlepszą obiektywną odpowiedź wg klasyfikacji Lugano, zdefiniowany jako pierwszorzędowy punkt końcowy badania. Mediana czasu przeżycia nie została osiągnięta zarówno w pierwszej dacie odcięcia danych, tj. 24.07.2019 r. jak i w drugiej dacie odcięcia danych- 31.12.2019 r. Analiza danych z badania ZUMA-2 dla daty odcięcia 31.12.2019 wykazała, że mediana PFS przy użyciu oceny centralnej wg klasyfikacji Lugano dla populacji ITT wyniosła 16,2 miesiąca (95%CI: 9,9; NE), obiektywna odpowiedź na leczenie w ocenie niezależnej komisji wg klasyfikacji Lugano z 2014 r. wyniosła 84%, a mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie nie została osiągnięta. W momencie odcięcia danych najdłużej trwająca odpowiedź na leczenie wyniosła 35 miesięcy.

1 Przedmiot analizy

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

1.1 Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

W tabeli poniżej przedstawiono dane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Tabela 1 Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa	Tecartus
Substancja czynna	autologiczne limfocyty T zmodyfikowane genetycznie ex vivo przy użyciu wektora retrowirusowego kodującego chi mer owy receptor antygenowy (ang. chimeric antigen receptor, CAR) anty-CD19 zawierający mysz jednołańcuchowy zmienny fragment (ang. single chain variable fragment, scFv) anty-C19 powiązany z domeną kostymulującą CD28 i domeną sygnalizacyjną CD3-zeta.
Kod ATC	L01X
Data dopuszczenia do obrotu przez EMA	2020-12-14
Zarejestrowane wskazanie	W leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczu u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (ang. Bruton's tyrosine kinase, BTK).
Oceniane wskazanie	W leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczu u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona(ang. Bruton's tyrosine kinase, BTK).
Podmiot odpowiedzialny	Kite Pharma EU B.V.
Postać farmaceutyczna	dyspersja do infuzji
Droga podania	dożylnie
Dawkowanie	Pojedyncza dawka produktu Tecartus zawiera 2×10^6 żywotnych limfocytów CAR-T na kilogram masy ciała (zakres od 1×10^6 do 2×10^6 komórek/kg mc.) lub maksymalnie 2×10^8 żywotnych limfocytów CAR-T dla pacjentów o masie ciała równej 100 kg i większej w około 68 ml dyspersji w worku do infuzji.
Schemat leczenia	Zaleca się infuzję produktu Tecartus w ciągu 3 do 14 dni od zakończenia chemioterapii limfodeplecyjnej. Należy potwierdzić dostępność leczenia przed rozpoczęciem chemioterapii limfodeplecyjnej. Leczenie wstępne (chemioterapia limfodeplecyjna) • W 5., 4. i 3. dniu przed infuzją produktu Tecartus należy zastosować chemioterapię limfodeplecyjną, składającą się z podawanych dożylnie cyklofosfamidu w dawce 500 mg/m ² i fludarabiny w dawce 30 mg/m ² . Premelekacja • Zaleca się podanie paracetamolu w dawce 500–1000 mg doustnie i difenhydraminy w dawce 12,5–25 mg dożylnie lub doustnie (lub równoważnej) na około 1 godzinę przed infuzją, aby zminimalizować ryzyko ostrych reakcji związanych z infuzją. • Nie zaleca się podawania ogólnoustrojowych kortykosteroidów w ramach profilaktyki Monitorowanie po infuzji • Pacjentów należy monitorować codziennie przez pierwsze 10 dni po infuzji w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów potencjalnego CRS, zdarzeń neurologicznych i innych toksyczności. Lekarze powinni rozważyć hospitalizację pacjenta przez pierwsze 10 dni po infuzji lub w momencie wystąpienia pierwszych objawów przedmiotowych/podmiotowych CRS i (lub) zdarzeń neurologicznych.

	<ul style="list-style-type: none"> Po pierwszych 10 dniach po infuzji o monitorowaniu pacjenta zdecyduje lekarz. Pacjentów należy poinformować o konieczności pozostania w pobliżu kwalifikowanego ośrodka leczniczego (w odległości 2 godzin podróży) przez co najmniej 4 tygodnie po infuzji.
Czas leczenia	terapia jednorazowa
Szczegółowe warunki stosowania	U pacjentów leczonych produktem Tecartus mogą rozwinąć się wtórne nowotwory złośliwe. Pacjentów należy monitorować przez całe życie pod kątem wtórnych nowotworów złośliwych. W razie pojawienia się wtórnego nowotworu złośliwego, należy skontaktować się z firmą w celu uzyskania instrukcji dotyczących pobrania od pacjenta próbek do badań.
Badania przy kwalifikacji	<ul style="list-style-type: none"> przed pobraniem komórek do wytworzenia produktu Tecartus należy wykonać badania przesiewowe na obecność HBV, HCV i HIV; test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;
Badania przy monitorowaniu	<ul style="list-style-type: none"> monitorowanie pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów TLS (zespół rozpadu guza); stężenie kwasu moczowego; monitorowanie stężenia immunoglobulin po leczeniu produktem Tecartus oraz profilaktyka zakażeń, profilaktyka antybiotykowa oraz immunoglobulinowa terapia zastępcza w przypadku nawracających zakażeń zgodnie ze standardowymi wytycznymi; pacjentów, u których wystąpi toksyczność neurologiczna stopnia 2. lub wyższego lub CRS w stopniu 2. lub wyższym (np. niedociśnienie tętnicze, brak odpowiedzi po podaniu płynów lub niedotlenienie wymagające podania dodatkowego tlenu), należy monitorować z wykorzystaniem ciągłej telemetrii kardiologicznej oraz pulsoksymetrii; pacjentów należy monitorować w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia przed, w trakcie i po infuzji oraz zastosować odpowiednie leczenie.

[Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Tecartus]

1.2 Dodatkowe informacje

W tabeli poniżej przedstawiono dodatkowe dane na podstawie EPAR.

Tabela 2 Dodatkowe informacje na podstawie EPAR

Status leku sierocego	TAK
Lek stosowany w onkologii	TAK
Lek biobodobny	NIE
Lek generyczny	NIE

[Źródło: opracowanie własne na podstawie EPAR]

2 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.

2.1 Opis stanu klinicznego

Kod ICD-10: C83.1

Obszar terapeutyczny: Onkologia

Chłoniak z komórek płaszczka (ang. mantle cell lymphoma, MCL) to nowotwór złośliwy, należący do grupy chłoniaków nieziarnicznych (ang. non-Hodgkin lymphomas, NHL). Wywodzi się z dojrzałych, obwodowych limfocytów B i nacieka strefę płaszczka wokół ośrodków rozmnażania grudek chłonnych. Pierwotnym zaburzeniem cytogenetycznym jest w zdecydowanej większości przypadków translokacja t(11;14) i związana z nią nadekspresja cykliny D1. Są one przyczyną głębokich zaburzeń cyklu komórkowego, które stosunkowo szybko doprowadzają do powstania wtórnych zaburzeń cytogenetycznych warunkujących oporność na immunochemioterapię. MCL wykazuje cechy zarówno chłoniaków o przebiegu agresywnym (szybki wzrost), jak i przewlekłym (nieuleczalność). Choroba ma charakter uporczywie nawrotowy, a wraz z jej postępowaniem okresy remisji stają się coraz krótsze.

Aktualnie rozpoznaje się dwa typy MCL o różnym przebiegu, co odzwierciedla ich odmienną patogenezę. Postać klasyczna MCL charakteryzuje się brakiem lub nieznaczną mutacją genu IGTV oraz zajęciem węzłów chłonnych i innych narządów pozawęzłowych. Ten typ MCL może przekształcić się w agresywną postać: blastoidną lub pleomorficzną. Z kolei postać MCL, która odznacza się mutacją w obrębie genu IGTV i zajęciem krwi obwodowej, śledziony, szpiku bądź innych narządów pozawęzłowych, bez zajęcia węzłów chłonnych (ang. leukemic nonnodal MCL) ma charakter indolentny i przebiega zwykle łagodniej, choć również może przekształcić się w formę agresywną. Typ indolentny stanowi ok. 15% rozpoznań wśród wszystkich MCL, a przeżycie pacjentów wynosi zwykle od 5 do 12 lat. Dodatkowo, wyróżnia się również przedinwazyjną postać MCL (ang. in situ mantle cell neoplasia; ISMCN), odznaczającą się niewielkim ryzykiem klinicznym: powolnym przebiegiem oraz niskim ryzykiem proliferacji.

MCL zwykle rozpoznawany jest późno, w fazie uogólnionego zajęcia węzłów chłonnych, śledziony, szpiku i krwi obwodowej, choć zmiany masywne występują rzadko, a chorzy są w dobrym ogólnym stanie sprawności.

2.2 Obciążenie chorobą na podstawie GBD

Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) produkt leczniczy Tecartus stosowany jest we wskazaniu należącym do rozpoznania GBD: Chłoniak nieziarniczny C82-C85.29, C85.7-C86.6, C96-C96.9 klasyfikowany jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii C83.1. W Polsce w 2019 roku z powodu tego rozpoznania odnotowano łącznie dla obu płci 11,0 (9,2 - 12,9) nowych przypadków na 100 tys. ludności, natomiast wskaźnik chorobowości dla obu płci wynosił odpowiednio 45,6 (36,2 - 56,9) na 100 tys. ludności.

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: 138,9 (117,4 - 163,3);
 - Kobiety: 113,5 (140,2 - 90,5);
 - Mężczyźni: 165,9 (208,0 - 133,4);

W tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu **YLL** (Utracone lata życia; ang. **Years of Life Lost**), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 132,1 (110,9 - 156,1);
 - Kobiety: 107,8 (134,1 - 85,2);
 - Mężczyźni: 157,9 (200,8 - 126,7);

Wykres trendu dla DALY i YLL:

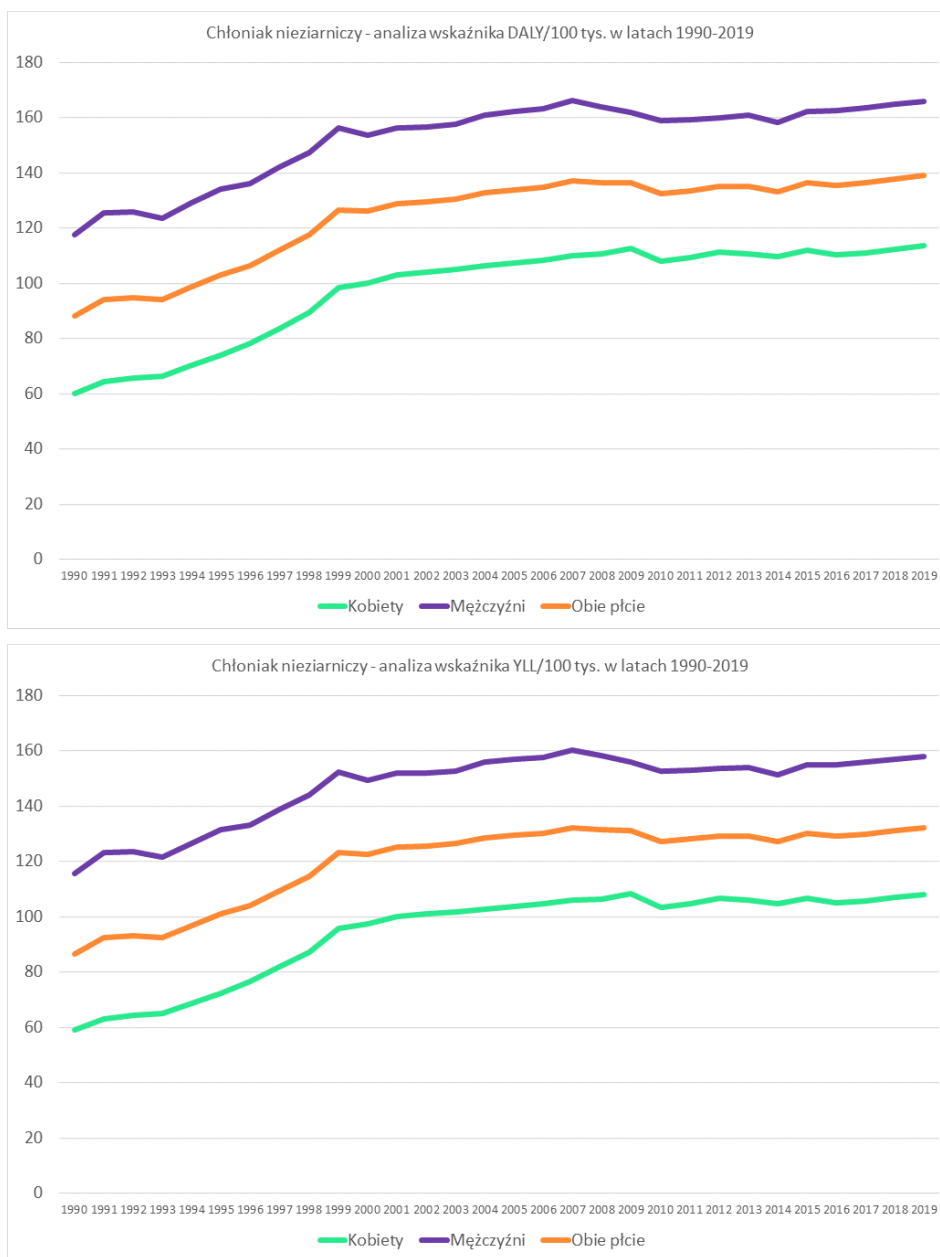


Tabela 3. Wagi niesprawności

Rozpoznanie GBD	Stopień ciężkości choroby	Opis stanu zdrowia	Waga niesprawności
Chłoniak niezłośliwy	Nowotwór, diagnostyka i terapia podstawowa	pacjent odczuwa ból, nudności, zmęczenie i silny lęk oraz znacząco traci na wadze.	0.288 (0.193-0.399)
Chłoniak niezłośliwy	Nowotwór, przerzuty	pacjent odczuwa silny ból, skrajne zmęczenie i silny lęk oraz znacząco traci na wadze.	0.451 (0.307-0.6)
Chłoniak niezłośliwy	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)
Chłoniak niezłośliwy	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)

<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 26.08.2021 r.]

Tabela 4. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z Chłoniak nieziarniczy

	Kobiety	Mężczyźni	Obie płcie
YLL	21 380,0 (26 578,5 - 16 888,6)	29 387,0 (37 366,8 - 23 585,9)	50 767,0 (42 632,0 - 59 977,3)
DALY	22 507,3 (27 792,5 - 17 943,3)	30 878,1 (38 706,4 - 24 832,2)	53 385,4 (45 140,2 - 62 765,7)

<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 26.08.2021 r.]

2.3 Technologie alternatywne

Jednym z elementów oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej jest ocena dostępności technologii alternatywnych zalecanych i/lub stosowanych w ocenianym wskazaniu. Technologie alternatywne (komparatory) identyfikowano na podstawie analizy dokumentów EMA, przeglądu wytycznych praktyki klinicznej oraz przeglądu technologii alternatywnych finansowanych ze środków publicznych w Polsce.

Opis komparatora uwzględnia informacje o tym, czy w badaniach rejestracyjnych był stosowany komparator oraz czy komparator jest refundowany w Polsce. W przypadkach braku komparatora weryfikowana jest informacja czy brak komparatora może być uzasadniony. W przypadku niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej oznacza to brak skutecznej opcji terapeutycznej.

2.4 Technologie alternatywne wg EMA

Podsumowanie opcji alternatywnych wg EMA

W sytuacji leczenia nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona zaleca się powtórna biopsję w celu zidentyfikowania ważnych cech prognostycznych i indywidualnych opcji terapii. Konceptje leczenia obejmują immunochemioterapię, a następnie następnie autologiczny / allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (SCT), inhibitory BTK (ibrutynib (zatwierdzony w UE i USA) i akalabrutynib (zatwierdzony tylko w USA) ; leki immunomodulujące (analogi talidomidu: lenalidomid), inhibitor m-TOR (temsyrolimus), inhibitor BCL-2 (wenetoklaks). Bortezomib jest zatwierdzony w UE do stosowania w połączeniu z R-CHOP w leczeniu nowo zdiagnozowanego chłoniaka komórek płaszczka, a także został zbadany jako monoterapia w nawrotowym/opornym na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka.

Na podstawie dokumentu ChPL i EPAR oraz opisanych w nich badań rejestracyjnych zidentyfikowano następujące technologie, które są komparatorami wobec ocenianej technologii:

- immunochemioterapia;
- autologiczny / allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (SCT);
- inhibitory BTK (np. ibrutynib);
- leki immunomodulujące (analogi talidomidu: lenalidomid),
- inhibitor m-TOR (temsyrolimus);
- antagonist BCL-2 (wenetoklaks);
- bortezomib.

2.5 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

W ramach oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej dokonano przeszukania wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do ocenianego wskazania w celu odnalezienia rekomendacji postępowania terapeutycznego dotyczących ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów rekomendowanych do stosowania w danym wskazaniu. Celem przeglądu wytycznych praktyki klinicznej jest potwierdzenie uznania przez specjalistów, praktyków przydatności ocenianej technologii.

Podsumowanie przeglądu wytycznych praktyki klinicznej

Wytyczne zalecają stosowanie Tecartus w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5 Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok, kraj/zasięg	Rekomendowane interwencje
NICE 2021 (Wielka Brytania) NICE 2021	Leczenie autologicznymi komórkami CD3+ transdukowanymi anty-CD19 jest zalecane w ramach Cancer Drugs Fund jako opcja leczenia w przypadku nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczu u dorosłych, którzy wcześniej otrzymali inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (BTK).
NCCN 2021 (USA) NCCN 2021	Brexucabtagene autoleucl (Tecartus) jest zalecany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczu (mantle cell lymphoma, MCL) wyłącznie po chemioimmunoterapii i inhibitorze BTK. Placówki opieki zdrowotnej wydające i podające autoleucl brexucabtagene muszą być zarejestrowane i spełniać wymagania REMS (https://www.yescartatecartusrems.com/).

Na podstawie przeglądu wytycznych praktyki klinicznej zidentyfikowano następujące komparatory wobec ocenianej technologii w analizowanym wskazaniu:

NICE 2021: Nie ma standardowego leczenia nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczu po zastosowaniu inhibitora BTK. Najczęstszą opcją leczenia jest rytuksymab, bendamustyna i cytarabina (R-BAC) (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta677/chapter/1-Recommendations>).

Miejsce ocenianej technologii klinicznej w procesie leczenia: oceniany lek jest stosowany w trzeciej linii leczenia.

2.6 Opcje terapeutyczne finansowane w Polsce

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym zidentyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 26.08.2021 r., aktualnie w Polsce finansowanie technologii alternatywnych we wskazaniu: leczenie nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczu u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (ang. Bruton's tyrosine kinase, BTK) przedstawia się następująco:

1. Finansowanie opcji alternatywnych w Polsce:

- ibrutinib – brak finansowania dla tego wskazania w polsce, tylko w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutinibem (ICD-10: C91.1) (załącznik B.92.)
- lenalidomid- brak finansowania dla tego wskazania w polsce, tylko w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego (ICD-10: C90.0), załącznik B.84. lenalidomid w leczeniu pacjentów z anemią) (załącznik B.54.)
- temsyrolimus brak finansowania dla tego wskazania w Polsce, tylko w leczeniu raka nerki (załącznik B.10)
- wenetoklaks -brak finansowania dla tego wskazania w Polsce, tylko w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem lub wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10: C91.1) (załącznik B.103.)
- bortezomibum - brak finansowania dla tego wskazania w Polsce, tylko w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczu, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych) (załącznik C76.b)

2. Dostępną finansowaną opcją alternatywną nie wymienioną w EPAR jest:

- bendamustinum hydrochloridum jest finansowany w innych określonych postaciach chłoniaka niezziarniczego w przypadku powolnego przebiegu chłoniaka niezziarniczego i wystąpienia:
 - a) oporności na rytuksymab lub
 - b) wznowy lub progresji choroby po upływie 6 miesięcy od zakończenia leczenia poprzedniej linii lub
 - c) przeciwwskazań do podawania schematów leczenia zawierających antracykliny – leczenie I linii albo w przypadku chłoniaków z komórek płaszczu i wystąpienia: a) wznowy lub progresji choroby po upływie 6 miesięcy od zakończenia leczenia poprzedniej linii lub b) przeciwwskazań do podawania schematów leczenia zawierających antracykliny – leczenie I linii (Załącznik C.67)

W pierwszej kolejności komparatorów dla analizowanych interwencji poszukiwano na bazie informacji zawartych w EPAR. W przypadku braku wskazanych komparatorów w dokumentacji rejestracyjnej dostępne alternatywne interwencje weryfikowano w oparciu o „Interna Szczeklika” [red]. P. Gajewski, Medycyna Praktyczna 2020. W dalszej kolejności komparatory dla analizowanej technologii weryfikowano w oparciu o najbardziej aktualne dane pochodzące z wytycznych praktyki klinicznej polskich towarzystw naukowych, następnie europejskich i amerykańskich towarzystw.

3 Ocena populacji docelowej

Wielkość populacji docelowej oszacowano w oparciu o dostępne dane epidemiologiczne z EPAR oraz najlepsze dostępne źródła dotyczące rozpowszechnienia poszczególnych problemów zdrowotnych. Jeśli technologia medyczna była przedmiotem oceny w Agencji, uwzględniono ponadto dane pochodzące z raportów (analiz weryfikacyjnych) opracowywanych przez AOTMiT.

Tabela 6 Szacowanie wielkości populacji docelowej

Szacowanie populacji
Zgodnie z EPAR chłoniak z komórek płaszczka (ang. mantle cell lymphoma, MCL) występuje u 1 -2/100 000.
Populacja docelowa
470
Zakres min-max
313 - 626
Zapadalność
brak danych
Źródła
https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecartus https://stat.gov.pl/index.php

4 Ocena siły interwencji

W poniższych tabelach przedstawiono skrótową charakterystykę oraz kluczowe wyniki uwzględnionych badań.

Badanie 1		
Nazwa badania	ZUMA-2 (NCT02601313)	
Typ badania	interwencyjne, nierandomizowane, niekontrolowane, dwukohortowe	
Charakterystyka badania	Komparator z badania	nie dotyczy
	Okres obserwacji	Mediana okresu obserwacji w populacji ITT (N=74) wyniosła 11,6 mies. (95%CI: 1,9; 32,3) Mediana okresu obserwacji w populacji analizy skuteczności (N=60) wyniosła 12,3 mies. (95%CI: 7,0; 32,3)
	Okres leczenia	Mediana okresu obserwacji w populacji ITT (N=74) wyniosła 11,6 mies. (95%CI: 1,9; 32,3) Mediana okresu obserwacji w populacji analizy skuteczności (N=60) wyniosła 12,3 mies. (95%CI: 7,0; 32,3)
	Liczba pacjentów	populacja ITT=74
Przeżycie		
Punkt końcowy 1	Przeżycie całkowite (OS)	
	Drugorzędowy	

	Mediana OS= NR (95%CI: 24,6; NE) 23 z 74 pacjentów poddanych leukoferezie wystąpił zgon (data odcięcia danych: 31.12.2019r.). Wskaźniki OS (estymacja metodą KM): - 3 mies.= 91,8 % (95%CI: 82,7; 96,2) - 6 mies.= 83,6 % (95%CI: 72,9; 90,3) - 12 mies.= 76,6 % (95%CI: 65,1; 84,8) - 24 mies.= 66,5% (95%CI: 52,8; 77,1) - 26-36 mies.= 63,2 % (95%CI: 48,5; 74,8)
Punkty końcowe zastępcze / surogaty	
Punkt końcowy 1	Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) w ocenie IRCC
	Pierwszorzędowy
	Odsetek obiektywnych odpowiedzi: 84% (95%CI: 83,4; 91,3); p<0,0001 Odsetek: - CR= 59 % (95%CI: 47,4; 70,7) - PR= 24 % (95%CI: 15,1; 35,7) - SD= 4 % (95%CI: 0,8; 11,4) - PD= 3 % (95%CI: 0,3; 9,4)
Punkt końcowy 2	Przeżycie wolne od progresji (PFS)
	Drugorzędowy
	Mediana PFS= 16,2 mies. (95%CI: 9,9; NE) U 24 z 74 pacjentów poddanych leukoferezie doszło do progresji choroby a u 9 z 74 do śmierci (data odcięcia danych: 31.12.2019r.) Wskaźniki PFS wyniosły: - 3 mies. = 87,4 % (95%CI: 77,2; 93,3) - 6 mies= 75,7 (95%CI: 63,8; 84,1) - 12 mies= 56,8 % (95%CI: 44,0; 67,2) - 18-30 mies= 49,1 % (95%CI: 35,3; 61,6) - 36 mies.= 43,0 % (95%CI: 26,7; 58,3)
Punkt końcowy 3	Czas trwania odpowiedzi (DOR)-mediana
	Drugorzędowy
	Mediana DOR= NR (95%CI: 10,4; NE) Zakres DOR= 0,0+; 35,0+ Utrzymująca się odpowiedź: - CR+PR= 32/74 pacjentów (42%) - CR= 30/74 pacjentów (41%)
Jakość życia	
Punkt końcowy 1	Jakość życia wg kwestionariusz EQ-5D
	inny
	Poprawa HRQoL, w stosunku do wartości z badania przesiewowego, o ≥ 16 punktów w 5 domenach kwestionariusza EQ-5D obserwowany do 3. miesiąca. Ponadto odsetek osób zgłaszających poważniejsze problemy z poruszaniem się, samoopieką i zwykłymi czynnościami w stosunku do badań przesiewowych znacznie się poprawił do 6. miesiąca.

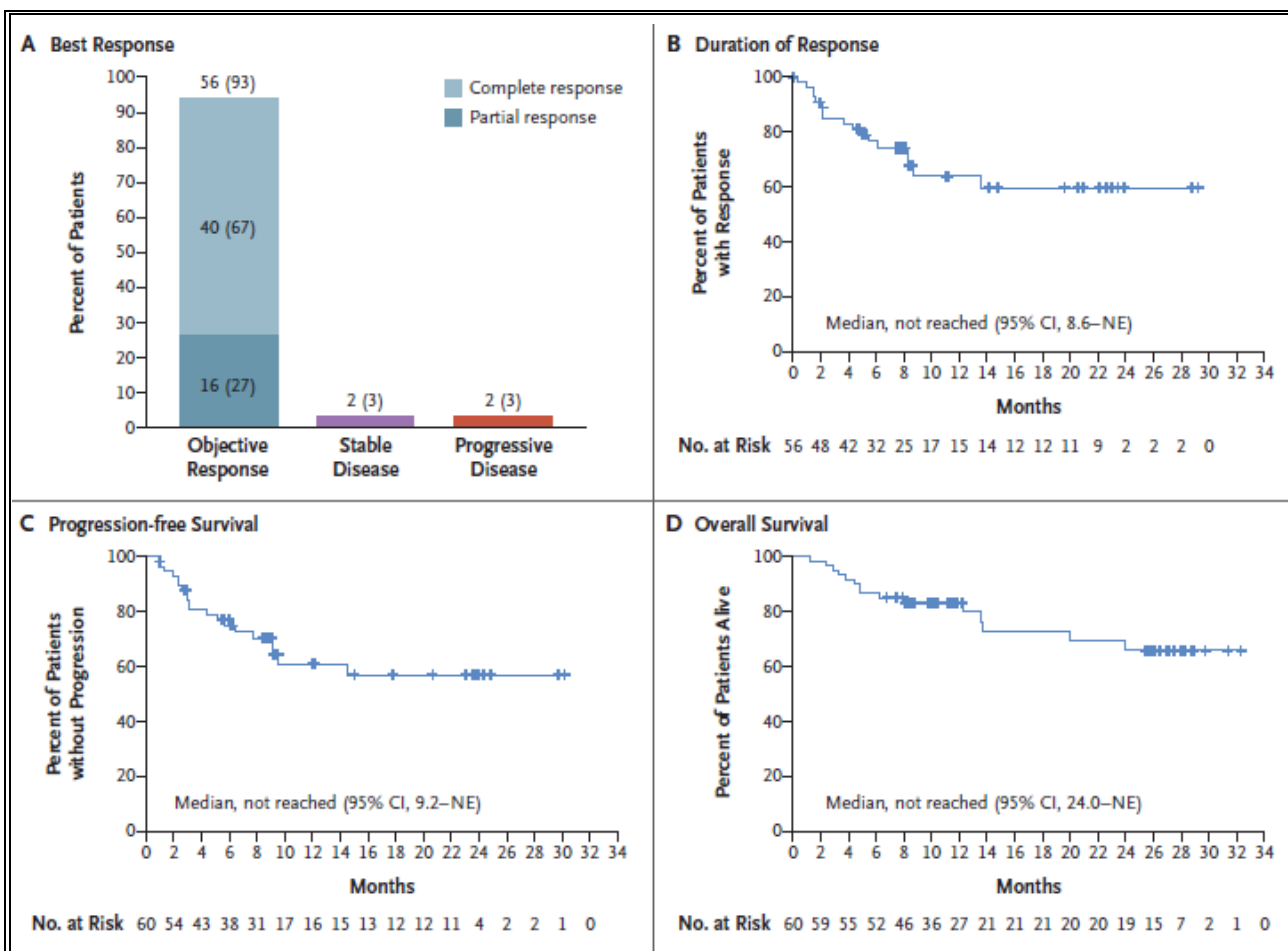


Figure 1. Objective Response, Duration of Response, Progression-free Survival, and Overall Survival.

Panel A shows the numbers and percentages of patients who had an objective response (complete response or partial response) among the 60 patients who had been treated with KTE-X19 and were included in the primary efficacy analysis. Panel B shows the Kaplan–Meier estimate of the duration of response, as assessed on the basis of review by the independent radiologic review committee, among the 56 patients in the primary efficacy analysis who had a response. Tick marks indicate censored data. Kaplan–Meier estimates of progression-free survival and overall survival among the 60 patients who were included in the primary efficacy analysis are shown in Panels C and D, respectively. NE denotes could not be estimated.

Komentarz

Wykresy dot. obiektywnej odpowiedzi, czasu trwania odpowiedzi, PFS i OS z badania ZUMA-2.

Ograniczenia badania

- badanie rejestracyjne ZUMA-2 było badaniem otwartym, bez grupy kontrolnej;
- badanie ZUMA-2 nie zostało jeszcze ukończone, ale nie rekrutuje już pacjentów;
- krótki okres obserwacji;
- niewielka liczba pacjentów uczestniczących w badaniu;
- niepewność co do występowania potencjalnego efektu przeniesienia u pacjentów poddanych terapii pomostowej; - zdefiniowanie łączonego wskaźnika kontroli dla ORR oparte było na metaanalizie 6 badań; EMA wskazała na niepewność co do określania wskaźnika kontroli dla ORR w grupie historycznej dla pierwszorzędnego punktu końcowego i reprezentatywności populacji metaanalizy dla populacji z badania ZUMA-2.

Ocena jakości badania		
Skala oceny	NICE	
Ocena wg skali NICE	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
Wynik oceny	Badanie ZUMA-2 otrzymało 7/8 punktów w skali NICE. Odjęcie punktu nastąpiło z powodu nie przedstawienia informacji dot. przeprowadzenie rekrutacji pacjentów w sposób konsekwentny.	
Podsumowanie siły interwencji		
<p>Skuteczność produktu leczniczego Tecartus oceniano u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie MCL, którzy uprzednio otrzymywali chemioterapię zawierającą antracyklinę lub bendamustynę, przeciwciała anti-CD20 oraz inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (BTKi) (ibrutinib lub akalabrutynib) oceniano w otwartym, wieloośrodkowym, niekontrolowanym badaniu fazy II (ZUMA-2). Pacjenci kwalifikujący się do udziału mieli także progresję choroby po ostatnim leczeniu lub chorobę oporną na ostatnie leczenie. Do badania włączono łącznie 74 pacjentów, którzy następnie przeszli leukaferazę. KTE-X19 wyprodukowano dla 71 (96%) pacjentów, a 68 (92%) otrzymało infuzję produktu Tecartus w docelowej dawce 2 x 106 komórek CAR T anti-CD19 / kg. Populacja ITT zdefiniowana była jako wszyscy pacjenci, których poddano leukaferazie. W trakcie badania oceniano przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji, jakość życia, czas trwania odpowiedzi oraz najlepszą obiektywną odpowiedź wg klasyfikacji Lugano, zdefiniowany jako pierwszorzędowy punkt końcowy badania. W analizie pełnego zbioru, przeżycie całkowite (OS) zdefiniowano jako czas od daty rejestracji (tj. daty wykonania leukaferazy) do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Mediana czasu przeżycia nie została osiągnięta zarówno w pierwszej dacie odcięcia danych, tj. 24.07.2019 r. jak i w drugiej dacie odcięcia danych-31.12.2019 r. Ocenę jakości życia przeprowadzono na podstawie kwestionariusza EQ-5D oraz wizualnej skali analogowej. We wszystkich 5 domenach EQ-5D odsetek badanych, którzy nie zgłosili żadnych problemów zdrowotnych podczas badań przesiewowych, wahał się od 66% do 95%, przy czym najwyższe odsetki zaobserwowano pod względem mobilności (85%), samoopieki (95%) i zwykłej aktywności (82%). W wizualnej skali analogowej (VAS) mediana wyniku wyniosła 85,0 (zakres: 45 do 100) w badaniu przesiewowym i 78,0 (zakres: 38 do 100) w 4. tygodniu, z wyższą medianą 83,0 (zakres: 40 do 100) w 3 miesiącu i 90,0 (zakres: 20 do 100) w 6 miesiącu. Analiza danych z badania ZUMA-2 dla daty odcięcia 31.12.2019 wykazała, że mediana PFS przy użyciu oceny centralnej wg klasyfikacji Lugano dla populacji ITT wyniosła 16,2 miesiąca (95%CI: 9,9; NE), obiektywna odpowiedź na leczenie w ocenie niezależnej komisji wg klasyfikacji Lugano z 2014 r. wyniosła 84%, a mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie nie została osiągnięta. W momencie odcięcia danych najdłuższą trwającą odpowiedź na leczenie wynosiła 35 miesięcy. W rekomendacji NICE 2021 przedstawiono informację, że Komitet oceniający odnotował widoczną fazę plateau na krzywych Kaplana-Meiera (KM) dla przeżycia całkowitego i wolnego od progresji. Jednak. Evidence Review Group (ERG) zaznaczyła, że począwszy od 12 miesięcy, na wykresy KM wpływ miała cenzura danych (tj. osoby, u których przeżycie jest nieznane poza punktem, w którym zostały ocenzone). W związku z tym, szacunki dotyczące przeżycia powyżej 12 miesięcy były wysoce niepewne. Komisja stwierdziła, że leczenie autologicznymi komórkami CD3 + transdukowanymi anti-CD19 jest klinicznie skuteczne, ale korzyści nie można określić ilościowo ze względu na niedojrzałe dane dotyczące przeżycia oraz brak danych z badań porównawczych ze standardową opieką</p>		
Dodatkowe informacje na podstawie ChPL		
<p>Do najważniejszych i najczęstszych działań niepożądanych należały zespół uwalniania cytokin (91%), zakażenia (56%) oraz encefalopatia (51%). Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 57% pacjentów. Do najczęstszych, ciężkich działań niepożądanych należały encefalopatia (26%), zakażenia (28%) oraz zespół uwalniania cytokin (15%). Działania niepożądane stopnia 3. lub wyższego zaobserwowano u 65% pacjentów. Najczęściej występującymi niehematologicznymi działaniami niepożądanymi stopnia 3. lub wyższego były: zakażenia (32%) i encefalopatia (24%). Do najczęściej występujących hematologicznych działań niepożądanych stopnia 3. lub wyższego należały: neutropenia (99%), leukopenia (98%), limfopenia (96%), małopłytkowość (65%) oraz niedokrwistość (56%).</p>		

5 Szacowanie LYG

Dla ocenianej interwencji nie przeprowadzono analizy.

6 Zagraniczne rekomendacje refundacyjne

W celu odnalezienia informacji na temat statusu refundacyjnego ocenianej technologii w innych krajach przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji finansowych następujących krajów i instytucji:

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

W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje refundacyjne odnoszące się do ocenianej technologii: TAK
Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 13. Zagraniczne rekomendacje refundacyjne

Organizacja, rok, zasięg/kraj	Wynik oceny	Uzasadnienie
G-BA 2021 Niemcy	pozytywna	G-BA rekomenduje stosowanie produktu leczniczego Tecartus w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (R/R MCL) po 2 lub więcej liniach leczenia systemowego, w tym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK).
NICE 2021 (Anglia)	pozytywna	<p>Nie ma standardowego leczenia nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka po zastosowaniu inhibitora BTK. Najczęstszą opcją leczenia jest rytuksymab, bendamustyna i cytarabina (R-BAC). Autologiczne komórki CD3+ transdukowane anty-CD19 są chimerycznym receptorem antygenowym (CAR) w terapii limfocytów T. Terapia wykorzystuje własne limfocyty T pacjenta, które zostały zmodyfikowane tak, aby przyłączały się do komórek rakowych i zabijały je. Dowody z badań autologicznych komórek CD3+ transdukowanych anty-CD19, które nie porównują terapii z niczym innym, sugerują, że chorzy mogą żyć dłużej i mieć więcej czasu przed nawrotem choroby. Jednak dowody nie są pewne ze względu na:</p> <ul style="list-style-type: none">• mała liczba pacjentów• niepewność co do tego, jak długo ludzie faktycznie żyją• brak dowodów porównujących autologiczne komórki CD3+ transdukowane anty-CD19 bezpośrednio z najpowszechniejszym leczeniem alternatywnym.• nie ma również wystarczających dowodów, aby stwierdzić, czy można wyleczyć osoby leczone autologicznymi komórkami CD3+ transdukowanymi anty-CD19. <p>Autologiczne komórki CD3+ transdukowane anty-CD19 spełniają kryteria NICE, aby można je było uznać za leczenie przedłużające życie pod koniec życia. Dzieje się tak dlatego, że osoby chore prawdopodobnie żyją krócej niż 24 miesiące, a to leczenie może przedłużyć ich życie o co najmniej 3 miesiące. Najbardziej prawdopodobne szacunki opłacalności dla autologicznych komórek CD3+ transdukowanych przeciwko CD19 w porównaniu z najczęściej stosowanym leczeniem alternatywnym nie są znane, ponieważ ostateczne dane dotyczące przeżycia dla autologicznych komórek CD3+ transdukowanych przeciwko CD19 nie są jeszcze dostępne. Jednak wczesne szacunki sugerują, że może to być opłacalne, a zbieranie dalszych danych dotyczących przeżycia bez progresji, przeżycia całkowitego</p>

		i wieku, w którym rozpoczyna się leczenie, zmniejszy niepewność w dowodach. W związku z tym zaleca się stosowanie autologicznych komórek CD3+ transdukowanych przeciwko CD19 jako opcji w ramach Cancer Drugs Fund.
CADTH 2021 Kanada	pozytywna warunkowa	CADTH zaleca, aby Tecartus był refundowany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (R/R MCL) po 2 lub więcej liniach leczenia systemowego, w tym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK), jeśli zostaną spełnione określone warunki, m.in. <ul style="list-style-type: none"> • produkt leczniczy Tecartus zostanie przepisany jako terapia jednorazowa przez doświadczonych specjalistów w ośrodkach oferujących terapię komórkową • koszt produktu Tecartus zostanie obniżony.
SMC Szkocja	pozytywna warunkowa	SMC tymczasowo dopuszcza Tecartus we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL) po dwóch lub więcej liniach leczenia systemowego, w tym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK) do użytku w ramach NHSScotland, z zastrzeżeniem ciągłej oceny i przyszłej ponownej oceny. W jednoramiennym, otwartym badaniu fazy II u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie MCL, autologiczne komórki CD3+ transdukowane anty-CD19 (KTE-X19) (Tecartus®) poprawiły ogólny wskaźnik odpowiedzi w porównaniu z historycznymi kontrolami. Opinia ta, ma zastosowanie wyłącznie w kontekście zatwierdzonego programu dostępu pacjentów NHSScotland (PAS) zapewniającego wyniki efektywności kosztowej, na których oparto decyzję, lub ceny PAS/listy, które są równoważne lub niższe. Niniejsza rada uwzględni opinie ze spotkania dotyczącego zaangażowania pacjentów i klinicystów (PACE).

7 Ocena niepewności wnioskowania

Podczas analizy zebranych dowodów naukowych dla technologii Tecartus autologiczne limfocyty T zmodyfikowane genetycznie *ex vivo* przy użyciu wektora retrowirusowego kodującego chi mer owy receptor antygenowy (ang. chimeric antigen receptor, CAR) anty-CD19 zawierający mysz jednołańcuchowy zmienny fragment (ang. single chain variable fragment, scFv) anty-C19 powiązany z domeną kostymulującą CD28 i domeną sygnalizacyjną CD3-zeta.) we wskazaniu: leczenie nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona(ang. Bruton's tyrosine kinase, BTK). zidentyfikowano następujące niepewności odnoszące się do metodyki materiału dowodowego i/lub przenoszalności wyników badania do warunków polskich (ang. *transferability*) i/lub innych danych wykorzystanych do szacowania populacji lub danych epidemiologicznych:

- badanie rejestracyjne ZUMA-2 było badaniem otwartym, bez grupy kontrolnej;
- badanie ZUMA-2 nie zostało jeszcze ukończone, ale nie rekrutuje już pacjentów;
- krótki okres obserwacji;
- niewielka liczba pacjentów uczestniczących w badaniu;
- niepewność co do występowania potencjalnego efektu przeniesienia u pacjentów poddanych terapii pomostowej;
- zdefiniowanie łączonego wskaźnika kontroli dla ORR oparte było na metaanalizie 6 badań; EMA wskazała na niepewność co do określania wskaźnika kontroli dla ORR w grupie historycznej dla pierwszorzędnego punktu końcowego i reprezentatywności populacji metaanalizy dla populacji z badania ZUMA-2.

8 Dodatkowe informacje

Na stronie internetowej polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Światowej Organizacji Zdrowia (ang. World Health Organization, WHO), amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA), nieodnaleziono informacji o

bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego Tecartus. Informacje odnalezione na portalu Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency, EMA) są zgodne z zawartymi w ChPL.

9 PIŚMIENNICTWO

Tabela 14 Źródła danych

https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecartus
{ https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1914347?articleTools=true , https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02601313 }