



## Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### **Yescarta (aktykabtagen cyloleucel) we wskazaniu:**

**W leczeniu pierwotnego chłoniaka  
śródpiersia z dużych komórek B u  
dorosłych pacjentów, którzy uprzednio  
otrzymali co najmniej dwie linie leczenia  
systemowego.**

Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego

Data ukończenia: 26.08.2021

---

## 1 Spis treści

<b>1</b>	<b>SPIS TREŚCI</b> .....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
<b>3</b>	<b>WYKAZ WYBRANYCH SKRÓTÓW</b> .....	<b>3</b>
<b>4</b>	<b>KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE</b> .....	<b>4</b>
4.1	PRZEDMIOT ANALIZY .....	4
4.2	OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ.....	4
4.3	OCENA WIELKOŚCI POPULACJI DOCELOWEJ .....	4
4.4	OCENA SIŁY INTERWENCJI .....	4
4.5	OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH.....	4
4.6	OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA.....	5
4.7	PODSUMOWANIE .....	5
<b>5</b>	<b>PRZEDMIOT ANALIZY</b> .....	<b>6</b>
5.1	Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego.....	6
5.2	Dodatkowe informacje.....	7
<b>6</b>	<b>OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ</b> .....	<b>8</b>
6.1	Opis stanu klinicznego .....	8
6.2	Obciążenie chorobą na podstawie GBD .....	8
6.3	Technologie alternatywne .....	10
5.3.1.	Technologie alternatywne wg EMA .....	10
5.3.2.	Przegląd wytycznych praktyki klinicznej .....	11
5.3.3.	Miejsce ocenianej technologii klinicznej w procesie leczenia.....	12
5.3.4.	Opcje terapeutyczne finansowane w Polsce .....	12
<b>6.</b>	<b>OCENA POPULACJI DOCELOWEJ</b> .....	<b>13</b>
<b>7.</b>	<b>OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH</b> .....	<b>13</b>
7.1.1.	Ocena jakości badań włączonych do analizy .....	13
7.1.2.	Podsumowanie oceny jakości dowodów naukowych .....	14
<b>8.</b>	<b>OCENA SIŁY INTERWENCJI</b> .....	<b>14</b>
<b>9.</b>	<b>SZACOWANIE LYG</b> .....	<b>19</b>
<b>10.</b>	<b>ZAGRANICZNE REKOMENDACJE REFUNDACYJNE</b> .....	<b>19</b>
<b>11.</b>	<b>Ocena niepewności wnioskowania</b> .....	<b>22</b>
<b>12.</b>	<b>DODATKOWE INFORMACJE</b> .....	<b>22</b>
<b>13.</b>	<b>PIŚMIENNICTWO</b> .....	<b>22</b>

## 2 WYKAZ WYBRANYCH SKRÓTÓW

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

---

## 3 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

### 3.1 PRZEDMIOT ANALIZY

Yescarta (aktykabtagen cyloleucel) we wskazaniu: w leczeniu pierwotnego chłoniaka śródpiersia z dużych komórek B u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego.

### 3.2 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

### 3.3 OCENA WIELKOŚCI POPULACJI DOCELOWEJ

Wyniki zaczerpnięto z AWA Yescarta. Wielkość populacji wynosi [ ] pacjentów.

### 3.4 OCENA SIŁY INTERWENCJI

Badaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Yescarta było badanie ZUMA-1, jednoramienne, otwarte, wielośrodkowe, I/II fazy. W badaniu AXI-CEL podawano w jednorazowej infuzji wynoszącej  $2 \times 10^6$  limfocytów CAR T anty-CD19/kg m.c. po zastosowaniu chemioterapii limfodeplecyjnej obejmującej 500 mg/m<sup>2</sup>/dzień i.v. cyklofosfamid i 30 mg/m<sup>2</sup>/dzień i.v. fludarabiny w 5., 4. i 3. dniu przed podaniem AXICEL. Kointerwencja: Leczenie zespołu uwalniania cytokin i/lub zdarzeń neurologicznych: tocilizumab (43%); glukokortykoidy (27%). Populację ITT zdefiniowano jako wszystkich pacjentów poddanych leukaferizie, a populację mITT – jako wszystkich pacjentów, którzy otrzymali produkt Yescarta. Wybrani pacjenci mieli  $\geq 18$  lat i występowała u nich choroba oporna na leczenie, określana jako choroba postępująca (ang. progressive disease, PD) lub stabilna (ang. stable disease, SD), na podstawie najlepszej odpowiedzi na ostatnią linię leczenia lub progresja choroby w ciągu 12 miesięcy po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych (ang. autologous stem cell transplantation, ASCT). Pacjenci oporni na chemioterapię lub tacy, u których nastąpiła wznowa choroby po dwóch lub więcej liniach leczenia systemowego, z reguły nie kwalifikowali się do przeszczepiania macierzystych komórek krwiotwórczych. Zakwalifikowano tych pacjentów, u których wcześniej zastosowano przynajmniej leczenie przeciwciałem anty-CD20 i schemat leczenia zawierający antracykliny. Wyłączono pacjentów chorujących na chłoniaka OUN, z przeszczepieniem allogenicznych komórek macierzystych (SCT) w wywiadzie, lub u których wcześniej zastosowano leczenie anty-CD19 CAR lub inne leczenie genetycznie zmodyfikowanymi limfocytami T. Pacjenci z zaburzeniami OUN (jak np. drgawki lub niedokrwienie naczyniowo-mózgowe) w wywiadzie, frakcją wyrzutową serca wynoszącą poniżej 50%, saturacją tlenem przy oddychaniu powietrzem w pomieszczeniu wynoszącą poniżej 92% lub z chorobą autoimmunologiczną wymagającą stosowania układowego leczenia immunosupresyjnego nie kwalifikowali się do badania. Mediana okresu obserwacji wynosiła 51,1 miesiąca (nadal trwa). Przedstawiono wyniki dotyczące przeżycia całkowitego. I rzędowym punktem końcowym był odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR). Na podstawie populacji mITT (minimalny okres obserwacji - 6 miesięcy), ORR wyniósł 72%, a odsetek całkowitej odpowiedzi (CR) wyniósł 51%, co ustaliła niezależna komisja rewizyjna. W analizie 12-miesięcznego okresu obserwacji ORR wyniósł 72%, a odsetek CR - 51%. Nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi ani mediany całkowitego przeżycia. Dodatkowo przedstawiono badanie SCHOLAR-1, retrospektywna analiza (z poziomu pacjentów) wyników leczenia opornego na leczenie DLBCL pochodzących z 4 badań: 2 obserwacyjnych badań kohortowych – MDACC i IA/MC oraz 2 badań RCT III fazy – LY.12 i CORAL. Badanie ma na celu dostarczenia historycznego kontekstu dla interpretacji wyników badania ZUMA-1.

### 3.5 OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH

Produkt leczniczy Yescarta w leczeniu pierwotnego chłoniaka śródpiersia z dużych komórek B u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego został zarejestrowany przez EMA na podstawie badania ZUMA-1, jednoramienne, otwarte, wielośrodkowe, I/II fazy. Dokonano oceny jakości badania w skali NICE i oceniono na 7/8 pkt. Jeden punkt został odjęty za brak informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów do badania. Dodatkowo przedstawiono badanie SCHOLAR-1, retrospektywna analiza (z poziomu pacjentów) wyników leczenia opornego na leczenie DLBCL pochodzących z 4 badań: 2 obserwacyjnych badań kohortowych – MDACC i IA/MC oraz 2 badań RCT III fazy – LY.12 i CORAL. Badanie także oceniono w skali NICE na 5/8 pkt. Najważniejszymi ograniczeniami były brak konsekwentnego włączania pacjentów do badania oraz retrospektywny charakter badania.

---

### 3.6 OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

Główne ograniczenia badania ZUMA-1 to: skuteczność i bezpieczeństwo przedstawiono na podstawie badania jednoramiennego, brak porównania z komparatorami. W badaniu ZUMA-1 (AXI-CEL) dozwolone było zastosowanie chemioterapii limfodeplecyjnej obejmującej 500 mg/m<sup>2</sup>/dzień i.v. cyklofosfamidu i 30 mg/m<sup>2</sup>/dzień i.v. fludarabiny w 5., 4. i 3. dniu przed podaniem AXI-CEL. Zgodnie z protokołem badania terapia pomostowa pomiędzy leukaferazą i terapią limfodeplecyjną nie była dopuszczona. Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych przeprowadzono u 2 pacjentów w badaniu ZUMA-1. Dwóch pacjentów z badania ZUMA-1 otrzymało przeszczep w trakcie trwania odpowiedzi na leczenie. Dodatkowo przedstawiono wyniki badania SCHOLAR-1, którego ograniczenia to przede wszystkim: retrospektywny charakter badania. Brak ocenianej technologii, przedstawienie jedynie w celu dostarczenia historycznego kontekstu w stosowaniu standardowych terapii. Nie podano mediany okresu obserwacji. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability): Zgodnie z danymi nie przedstawiono dokładnej charakterystyki włączonych pacjentów do badania rejestracyjnego tzn. brak jest informacji o rasie pacjentów. Badanie ZUMA-1 przeprowadzono w 36 ośrodkach (USA i Europa).

### 3.7 PODSUMOWANIE

Produkt leczniczy Yescarta został zarejestrowany przez EMA w dniu 23.08.2018r. Oceniana technologia nie jest finansowana ze środków publicznych w Polsce i nie spełnia kryteriów oceny w ramach wykazu TLI. Technologia była przedmiotem oceny Agencji.

Badaniem rejestracyjnym było badanie ZUMA-1, jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe, I/II fazy. Przedstawiono wyniki dotyczące przeżycia całkowitego. I rzędowym punktem końcowym był odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR). Na podstawie populacji mITT (minimalny okres obserwacji - 6 miesięcy), ORR wyniósł 72%, a odsetek całkowitej odpowiedzi (CR) wynosił 51%, co ustaliła niezależna komisja rewizyjna. W analizie 12-miesięcznego okresu obserwacji ORR wynosił 72%, a odsetek CR - 51%. Nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi ani mediany całkowitego przeżycia.

Dodatkowo przedstawiono badanie SCHOLAR-1, retrospektywna analiza (z poziomu pacjentów) wyników leczenia opornego na leczenie DLBCL pochodzących z 4 badań: 2 obserwacyjnych badań kohortowych – MDACC i IA/MC oraz 2 badań RCT III fazy – LY.12 i CORAL. Badanie ma na celu dostarczenia historycznego kontekstu dla interpretacji wyników badania ZUMA-1.

## 4 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).

### 4.1 Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

W tabeli poniżej przedstawiono dane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Tabela 1 Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa</b>	Yescarta
<b>Substancja czynna</b>	akcykaptagen cyloleucel
<b>Kod ATC</b>	L01X
<b>Data dopuszczenia do obrotu przez EMA</b>	2018-08-23
<b>Zarejestrowane wskazanie</b>	W leczeniu pierwotnego chłoniaka śródpiersia z dużych komórek B u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego.
<b>Oceniane wskazanie</b>	W leczeniu pierwotnego chłoniaka śródpiersia z dużych komórek B u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego.
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Kite Pharma EU B.V.
<b>Postać farmaceutyczna</b>	Dyspersja do infuzji.
<b>Droga podania</b>	Dożylnie
<b>Dawkowanie</b>	<p>Yescarta to produkt przeznaczony wyłącznie do stosowania autologicznego.</p> <p>Pojedyncza dawka produktu Yescarta zawiera 2 x 10<sup>6</sup> żywych limfocytów CAR-T na kilogram masy ciała (lub maksymalnie 2 x 10<sup>8</sup> żywych limfocytów CAR-T dla pacjentów o masie ciała równej 100 kg i większej) w około 68 ml dyspersji w worku do infuzji.</p> <p>Należy potwierdzić dostępność produktu Yescarta przed rozpoczęciem limfodeplecji.</p> <p>Leczenie wstępne (chemioterapia limfodeplecyjna)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• W 5., 4. i 3. dniu przed infuzją produktu Yescarta należy zastosować chemioterapię limfodeplecyjną, składającą się z cyklofosfamidu w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> podawanego dożylnie i fludarabiny w dawce 30 mg/m<sup>2</sup> podawanej dożylnie.</li></ul> <p>Premedykacja</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Zaleca się podanie paracetamolu w dawce 500-1 000 mg doustnie i difenhydraminy w dawce 12,5 do 25 mg dożylnie lub doustnie (lub równoważnej) na około 1 godzinę przed infuzją produktu Yescarta.</li><li>• Nie zaleca się podawania ogólnoustrojowych kortykosteroidów w ramach profilaktyki, ponieważ mogą mieć wpływ na działanie produktu Yescarta.</li></ul> <p>Monitorowanie</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Po infuzji pacjentów należy monitorować codziennie przez pierwsze 10 dni po infuzji pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych potencjalnego CRS, zdarzeń neurologicznych i innych toksyczności. Lekarze powinni rozważyć hospitalizację pacjenta przez pierwsze 10 dni po infuzji lub w momencie pojawienia się pierwszych objawów przedmiotowych lub podmiotowych CRS i (lub) zdarzeń neurologicznych.</li><li>• Po pierwszych 10 dniach od infuzji o monitorowaniu pacjenta zdecyduje lekarz.</li><li>• Pacjentów należy poinformować o konieczności pozostania w pobliżu kwalifikowanej placówki klinicznej przez co najmniej 4 tygodnie po infuzji.</li></ul>

<b>Schemat leczenia</b>	<p>Leczenie wstępne (chemioterapia limfodeplecyjna)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W 5., 4. i 3. dniu przed infuzją produktu Yescarta należy zastosować chemioterapię limfodeplecyjną, składającą się z cyklofosfamid w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> podawanego dożylnie i fludarabiny w dawce 30 mg/m<sup>2</sup> podawanej dożylnie.</li> </ul> <p>Premedykacja</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaleca się podanie paracetamolu w dawce 500-1 000 mg doustnie i difenhydraminy w dawce 12,5 do 25 mg dożylnie lub doustnie (lub równoważnej) na około 1 godzinę przed infuzją produktu Yescarta.</li> <li>• Nie zaleca się podawania ogólnoustrojowych kortykosteroidów w ramach profilaktyki, ponieważ mogą mieć wpływ na działanie produktu Yescarta.</li> </ul> <p>Monitorowanie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Po infuzji pacjentów należy monitorować codziennie przez pierwsze 10 dni po infuzji pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych potencjalnego CRS, zdarzeń neurologicznych i innych toksyczności. Lekarze powinni rozważyć hospitalizację pacjenta przez pierwsze 10 dni po infuzji lub w momencie pojawienia się pierwszych objawów przedmiotowych lub podmiotowych CRS i (lub) zdarzeń neurologicznych.</li> <li>• Po pierwszych 10 dniach od infuzji o monitorowaniu pacjenta zdecyduje lekarz.</li> <li>• Pacjentów należy poinformować o konieczności pozostania w pobliżu kwalifikowanej placówki klinicznej przez co najmniej 4 tygodnie po infuzji.</li> </ul>
<b>Czas leczenia</b>	-
<b>Szczegółowe warunki stosowania</b>	<p>Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą. Należy uwzględnić przeciwwskazania dotyczące chemioterapii limfodeplecyjnej.</p> <p>Produkt Yescarta jest przeznaczony wyłącznie do stosowania autologicznego i nie wolno podawać go innym pacjentom. Przed infuzją: tożsamość pacjenta musi być zgodna z danymi identyfikacyjnymi na worku infuzyjnym i kasecie z produktem Yescarta. Nie należy podawać infuzji produktu Yescarta, gdy informacja na etykiecie dotyczącej danego pacjenta nie jest zgodna z danymi pacjenta, dla którego przeznaczony jest produkt.</p> <p>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. Po pierwszych 10 dniach po infuzji o monitorowaniu pacjenta zdecyduje lekarz.</p> <p>Należy poinformować pacjentów o konieczności pozostawania w pobliżu kwalifikowanego ośrodka leczniczego przez co najmniej 4 tygodnie po infuzji oraz o konieczności uzyskania natychmiastowej pomocy medycznej w razie wystąpienia przedmiotowych lub podmiotowych objawów CRS lub neurologicznych działań niepożądanych. W zależności od stopnia nasilenia danego działania niepożądanego należy rozważyć monitorowanie parametrów życiowych i czynności narządów.</p>
<b>Badania diagnostyczne</b>	Przed pobraniem komórek do wytworzenia produktu Yescarta, należy wykonać badania przesiewowe na obecność HBV, HCV i HIV, morfologia krwi
<b>Badania przy kwalifikacji</b>	jw.
<b>Badania przy monitorowaniu</b>	Pacjentów należy monitorować codziennie przez pierwsze 10 dni po infuzji w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów potencjalnego CRS, zdarzeń neurologicznych i innych toksyczności. Morfologia krwi. Stężenie immunoglobulin. Pacjentów należy monitorować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów TLS (zespół rozpadu guza).

[Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Yescarta]

## 4.2 Dodatkowe informacje

W tabeli poniżej przedstawiono dodatkowe dane na podstawie EPAR.

**Tabela 2 Dodatkowe informacje na podstawie EPAR**

<b>Status leku sierocego</b>	TAK
------------------------------	-----

Lek stosowany w onkologii	TAK
Lek biopodobny	NIE
Lek generyczny	NIE

[Źródło: opracowanie własne na podstawie EPAR ]

## 5 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.

### 5.1 Opis stanu klinicznego

Kod ICD-10: C83.3

Obszar terapeutyczny: ONKOLOGIA - Nowotwory ukł. chłonnego

Opis problemu zdrowotnego

Pierwotne chłoniaki śródpiersia z dużych komórek B (ang. primary mediastinal large B-cell lymphoma, PMBCL/ PMBL) i chłoniaki rozlane z dużych komórek B (DLBCL, ang. diffuse large B-cell lymphoma) odmiana chłoniaków nieziarnicznych wywodzących się z dojrzałych obwodowych limfocytów B, pochodzących z ośrodków rozmnażania.

Rozpoznanie histopatologiczne DLBCL/ PMBCL musi być w każdym przypadku uzupełnione oceną stopnia zaawansowania klinicznego choroby według skali Ann Arbor i czynników rokowniczych wchodzących w zakres Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego (IPI, ang. International Prognostic Index). Informacje te są bardzo ważne dla wyboru optymalnych metod leczenia, a ich powtórna ocena po zakończeniu leczenia pozwala także określić jego skuteczność. PMBL może być histologicznie nie do odróżnienia od DLBCL.

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 kilkanaście przypadków na 100 000 ogólnej populacji na rok i wzrasta ona z wiekiem – od 2/100 000 w wieku 20–24 lat, przez 45/100 000 w wieku 60–64 lat, do 112/100 000 w wieku 80–84 lat. Ponad 50% chorych na DLBCL ma ponad 65 lat. Wiek ten uznaje się za podeszły dla tej grupy nowotworów, gdyż po jego osiągnięciu chorzy zwykle nie mogą być kandydatami do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, ang. autologous hematopoietic stem cell transplantation).

Szczególną sytuacją kliniczną jest transformacja FL w DLBCL, której roczną częstość szacuje się na 2–3%, jednak wyniki retrospektywnego badania Spanish Lymphoma Oncology Group wskazują, że 5-letnie skumulowane ryzyko transformacji w DLBCL może sięgać aż 7%.

PMBL jest chłoniakiem rzadkim, stanowi 2–4% chłoniaków nieziarnicznych i 6–10% wszystkich chłoniaków rozlanych z dużych komórek B (DLBCL). Stanowi również ok. 6% wszystkich chłoniaków u dorosłych. Występuje głównie u młodych dorosłych, mediana wieku – 35 lat i występuje dwukrotnie częściej u kobiet.

### 5.2 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 Yescarta 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 C83.3. 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.



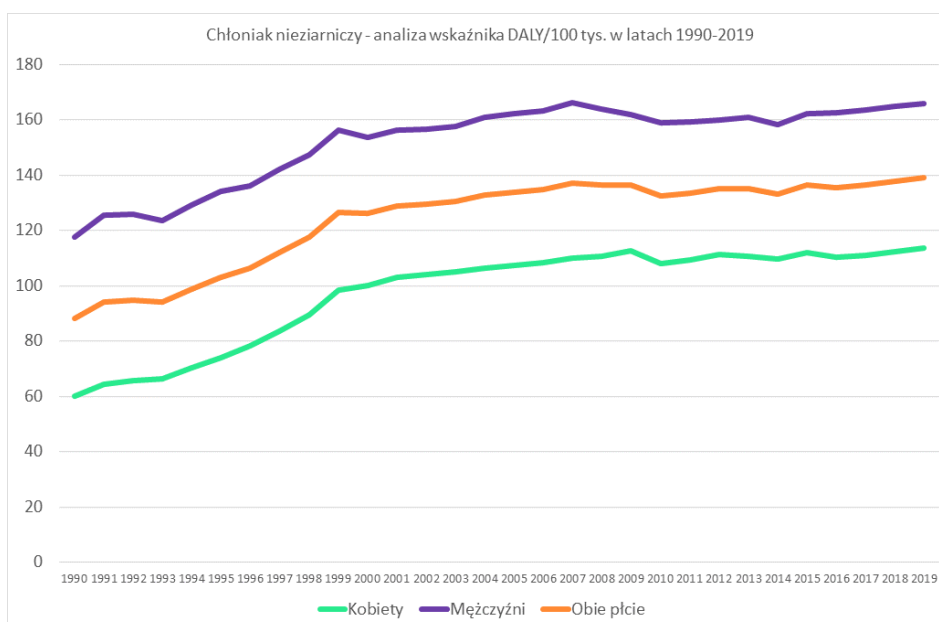
Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niepełnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia **DALY** (Lata życia skorygowane niepełnością; ang. **D**isability **A**justed **L**ife-**Y**ears), 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. **Y**ears of **L**ife **L**ost), 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:



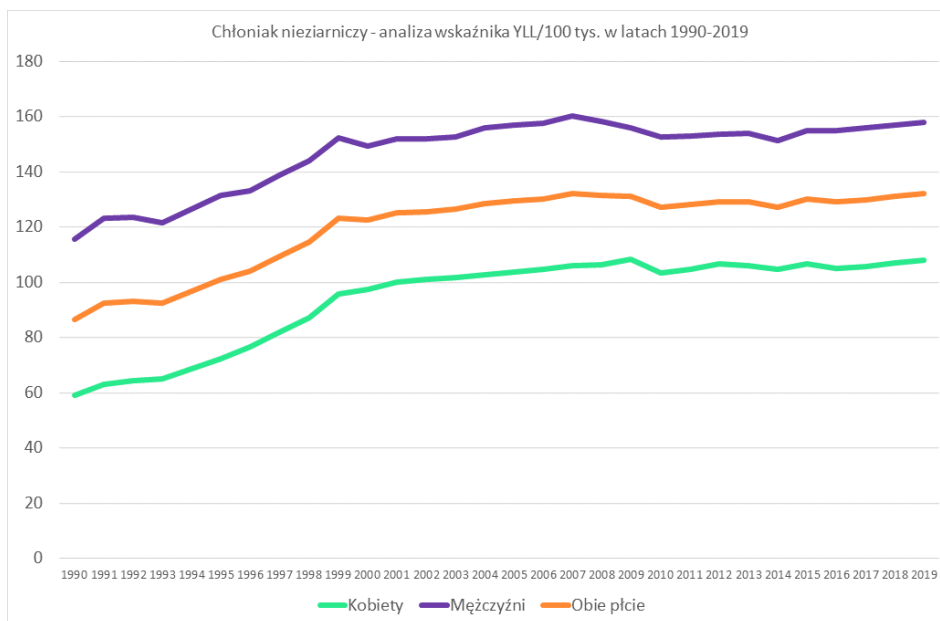


Tabela 3. Wagi niesprawności

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 niezłośliwy

	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.]

## 5.3 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 uwzględni 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.

### 5.3.1. Technologie alternatywne wg EMA

Podsumowanie opcji alternatywnych wg EMA

Pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie agresywnym chłoniakiem nie-hodgkina z komórek B są zwykle leczeni schematami chemioterapii opartymi na rytuksymabie i platynie. Obecny standard opieki nad tymi pacjentami to chemioterapia drugiego rzutu plus autologiczny przeszczep komórek macierzystych (ASCT). Jednak tylko połowa pacjentów z chorobą nawrotową/oporną na leczenie może zostać poddana ASCT. Dla pozostałych pacjentów, którzy nie kwalifikują się do ASCT, istnieje niezaspokojona potrzeba zdrowotna.

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

chemioterapia oparta na rytuksymabie i platynie + autologiczny przeszczep komórek macierzystych (ASCT).

### 5.3.2. 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

Jako komparator dla aksykabtagenu cyloleuce należy uwzględnić pembrolizumab (komunikat ESMO), chemioterapię ratunkową w schemacie: rytuksymab z cyklofosfamidem, doksorubicyną, winkrystyną i prednizolonem (R-CHOP) lub z VACOP-B (etopozyd, doksorubicyną, cyklofosfamidem, winkrystyną, prednizolonem i bleomycyną)/MACOP-B (metotreksat, doksorubicyno-cyklofospinoamid, /MACOP-B), CHOP o dużej gęstości dawki (R-CHOP14) lub bardziej intensywne schematy chemioterapii: DA-EPOCH-R (dostosowany do dawki etopozyd, prednizon, cyklofosfamid winkrystyny, doksorubicyna i rytuksymab).

Amerykańskie wytyczne NCCN 2021/4 zalecają zastosowanie terapii zmodyfikowanymi limfocytami CAR-T (Aksykabtagen ciloleucel, Lisocabtagene maraleucel) u pacjentów z r/r DLBCL (tym samym dla PMBCL) po co najmniej dwóch chemoimmunoterapiach. W tej linii leczenia rekomendowane są również: chemioterapia spośród zalecanych w II i kolejnych liniach leczenia ( $\pm$  allo-HSCT w przypadku CR lub PR), udział w badaniu klinicznym, paliatywna radioterapia zajętego miejsca, najlepsze leczenie wspomagające (BSC) oraz w co najmniej III linii leczenia dodatkowo lonkastuksymab tesirine i selinexor.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 5 Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok, kraj/zasięg	Rekomendowane interwencje
<p><a href="#">NCCN 2021 (USA)</a></p>	<p>National Comprehensive Cancer Network</p> <p>Zalecenia terapeutyczne dla nawrotowego lub opornego pierwotnego chłoniaka śródpiersia z dużych komórek B            Nawrotowy/oporny pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B (rrPMBCL) • Pembrolizumab (2A) – rekomendacja na podstawie badania KEYNOTE-013 (publikacja Armand 2019); • Niwolumab +/- Brentuksymab vedotin (2B) • schematy jak dla DLBCL w II i kolejnych liniach leczenia; Nawrotową lub oporną na leczenie postać PMBL należy leczyć jak DLBCL. Jednak wyniki leczenia drugiej linii po HDT / ASCR (ang. high-dose therapy and autologous stem cell rescue) pozostają nieokreślone u pacjentów z rrPMBL. W przypadku pacjentów z drugim lub kolejnym nawrotem DLBCL zalecane jest: - terapia anty-CD19 komórkami CAR-T (jeśli niezastosowana wcześniej) - udział w badaniu klinicznym - alternatywna terapia II lub kolejnych linii - paliatywna radioterapia zajętego miejsca - najlepsze leczenie wspomagające. Terapia zalecana w II i kolejnych liniach leczenia u pacjentów kwalifikujących się do transplantacji: Schematy preferowane (w kolejności alfabetycznej): • DHAP (deksametazon, cisplatyna, cytarabina) <math>\pm</math> rytuksymab • DHAX (deksametazon, cytarabina, oksaliplatyna) <math>\pm</math> rytuksymab • GDP (gemcytabina, deksametazon, cisplatyna) <math>\pm</math> rytuksymab lub (gemcytabina, deksametazon, karboplatyna) <math>\pm</math> rytuksymab • ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd) <math>\pm</math> rytuksymab Inne zalecane schematy (w kolejności alfabetycznej): • ESHAP (etopozyd, metyloprednizon, cytarabina, cisplatyna) <math>\pm</math> rytuksymab • GemOX (gemcytabina, oksaliplatyna) <math>\pm</math> rytuksymab • MINE (mesna, ifosfamid, mitoksantron, etopozyd) <math>\pm</math> rytuksymab. Terapia zalecana w II i kolejnych liniach leczenia u pacjentów niekwalifikujących się do transplantacji: Schematy preferowane: • GemOX <math>\pm</math> rytuksymab • Polatumumab vedotin <math>\pm</math> bendamustyna <math>\pm</math> rytuksymab Inne zalecane schematy: • CEPP (cyklofosfamid, etopozyd, prednizon, prokarbazyna) <math>\pm</math> rytuksymab – (doustnie lub dożylnie); • CEOP (cyklofosfamid, etopozyd, winkrystyna, prednizon) <math>\pm</math> rytuksymab; • DA-EPOCH (etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna) <math>\pm</math> rytuksymab; • GDP <math>\pm</math> rytuksymab lub (gemcytabina, deksametazon, karboplatyna) <math>\pm</math> rytuksymab; • Gemcytabina, winorelbina <math>\pm</math> rytuksymab • Rytuksymab • Tafasitamab + lenalidomid; Użyteczne w niektórych przypadkach: • Brentuksymab vedotin w chorobie w limfoproliferacyjnej z komórek CD30+; • Btisendamustyna <math>\pm</math> rytuksymab • Ibrutinib (w podtypie chłoniaka non-germinal centre B-cell) • Lenalidomid <math>\pm</math> rytuksymab (w podtypie chłoniaka non-germinal centre B-cell). U pacjentów z odpowiedzią całkowitą lub częściową po chemioterapii II linii zalecane jest rozważenie przeprowadzenia allo-HSCT. Terapia zalecana w trzeciej i kolejnych liniach leczenia: - terapia anty-CD19 komórkami CAR-T (Aksykabtagen</p>

	ciloleucel, Lisocabtagene maraleucel, Tisagenlecleucel – niererfundowany przez FDA w PMBCL) tylko po $\geq 2$ wcześniejszych schematach chemoimmunoterapii - Lonkastuksymab tesirine (tylko po $\geq 2$ liniach leczenia systemowego) - Selinexor (tylko po co najmniej dwóch liniach leczenia systemowego; w tym u pacjentów z progresją choroby po HSCT lub terapii limfocytami CAR T)
<b>NICE 2019 (Wielka Brytania)</b>	The National Institute for Health and Care Excellence, NICE 2019; Wielka Brytania <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta559">https://www.nice.org.uk/guidance/ta559</a> Wytyczne wskazują, że prawidłowym komparatorem do aksykabtagen cyloleuce jest chemioterapia ratunkowa oraz BSC, przy czym w wytycznych nie wskazano konkretnego schematu chemioterapii.
<b>ESMO 2016 (Europa)</b>	European Society for Medical Oncology Extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up ( <a href="http://annalsofoncology.org">annalsofoncology.org</a> ) Wytyczne w ramach leczenia pierwotnego chłoniaka śródpiersia z dużych komórek B u dorosłych pacjentów wskazują na zastosowanie chemioterapii w schemacie: rytuksymab z cyklofosfamidem, doksorubicyną, winkrystyną i prednizolonem (R-CHOP) lub z VACOP-B (etopozydem, doksorubicyną, cyklofosfamidem, winkrystyną, prednizolonem i bleomycyną)/MACOP-B (metotreksat, doksorubicyno-cyklomycyna, cyklofosfinoamid, /MACOP-B), CHOP o dużej gęstości dawki (R-CHOP14) lub bardziej intensywne schematy chemioterapii: DA-EPOCH-R (dostosowany do dawki etopozyd, prednizon, cyklofosfamid winkrystyny, doksorubicyna i rytuksymab).
<b>ESMO 2018 (Europa)</b>	European Society for Medical Oncology FDA zatwierdziła pembrolizumab (Keytruda) w leczeniu pierwotnego chłoniaka z dużych komórek B śródpiersia (PMBCL) u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w związku z czym można rozważyć pembrolizumab jako komparator.

Na podstawie wytycznych zidentyfikowano następujące technologie alternatywne wobec technologii ocenianej: pembrolizumab, chemioterapia, chemioterapia ratunkowa w schemacie: rytuksymab z cyklofosfamidem, doksorubicyną, winkrystyną i prednizolonem (R-CHOP) lub z VACOP-B (etopozydem, doksorubicyną, cyklofosfamidem, winkrystyną, prednizolonem i bleomycyną)/MACOP-B (metotreksat, doksorubicyno-cyklomycyna, cyklofosfinoamid, /MACOP-B), CHOP o dużej gęstości dawki (R-CHOP14) lub bardziej intensywne schematy chemioterapii: DA-EPOCH-R (dostosowany do dawki etopozyd, prednizon, cyklofosfamid winkrystyny, doksorubicyna i rytuksymab). Inna terapia CAR-T, lonkastuksymab tesirine (Zynlonta) i selinexor (Nexpovio).

### 5.3.3. Miejsce ocenianej technologii klinicznej w procesie leczenia.

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej odnoszą się do ocenianej technologii.

Na podstawie wytycznych technologia oceniana może być stosowana po co najmniej dwóch liniach leczenia systemowego.

### 5.3.4. 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<sup>1</sup> na dzień 26.08.2021 r., aktualnie w Polsce są finansowane następujące technologie we wskazaniu: W leczeniu pierwotnego chłoniaka śródpiersia z dużych komórek B u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego.

- rytuksymab (rituximabum) - katalog chemioterapii Załącznik C.51.
- cisplatyna (cisplatinum) - katalog chemioterapii Załącznik C.11.;
- piksantron - Załącznik B.93. Piksantron w leczeniu chorych na chłoniaki złośliwe (ICD-10 C83, C85)

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

<sup>1</sup> [Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2021 r.](#)

amerykańskich towarzystw. Autologiczny przeszczep komórek macierzystych jest obecny w załączniku 1 w RMZ LSz.

## 6. 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 – opis
Wyniki zaczerpnięto z AWA Yescarta Nr: OT.4331.53.2020. Dane odnoszą się do populacji szerszej niż uwzględniona we wskazaniu - dotyczą chłoniaka z dużych komórek B (DLBCL), który obejmuje: chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) pierwotnego chłoniaka śródpiersia z dużych komórek B (PMBCL), chłoniaka z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (HGBCL) oraz stransformowanego w DLBCL chłoniaka grudkowego (TFL).
Populacja docelowa
■
Zakres min-max
■
Zapadalność
-
Źródła
<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/333/AWA/333%20AWA%20OT.4331.53.2020%20Yescarta%20BIP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/333/AWA/333%20AWA%20OT.4331.53.2020%20Yescarta%20BIP.pdf</a>
Podsumowanie
Wyniki zaczerpnięto z AWA Yescarta. Wielkość populacji wynosi ■ pacjentów.

## 7. OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH

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 uwzględnionych w przeglądzie.

### 7.1.1. Ocena jakości badań włączonych do analizy

Poniżej przedstawiono ocenę jakości badań.

Ocena jakości badania ZUMA-1		
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
--	--	-----

Badanie ZUMA-1 w skali NICE oceniono na 7/8 pkt. Jeden punkt został odjęty za brak informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów do badania.

Ocena jakości badania SCHOLAR-1		
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?	NIE
	Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	NIE
	Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	TAK
	Czy przeprowadzono analizę wyników w podgrupach?	NIE

W przypadku wiarygodności badania SCHOLAR-1 w skali NICE oceniono na 5/8 pkt. Najważniejszymi ograniczeniami były brak konsekwentnego włączania pacjentów do badania oraz retrospektywny charakter badania.

### 7.1.2. Podsumowanie oceny jakości dowodów naukowych

Produkt leczniczy Yescarta w leczeniu pierwotnego chłoniaka śródpiersia z dużych komórek B u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego został zarejestrowany przez EMA na podstawie badania ZUMA-1, jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe, I/II fazy. Dokonano oceny jakości badania w skali NICE i oceniono na 7/8 pkt. Jeden punkt został odjęty za brak informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów do badania. Dodatkowo przedstawiono badanie SCHOLAR-1, retrospektywna analiza (z poziomu pacjentów) wyników leczenia opornego na leczenie DLBCL pochodzących z 4 badań: 2 obserwacyjnych badań kohortowych – MDACC i IA/MC oraz 2 badań RCT III fazy – LY.12 i CORAL. Badanie także oceniono w skali NICE na 5/8 pkt. Najważniejszymi ograniczeniami były brak konsekwentnego włączania pacjentów do badania oraz retrospektywny charakter badania.

## 8. OCENA SIŁY INTERWENCJI

Badaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Yescarta było badanie ZUMA-1, jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe, I/II fazy. Dodatkowo przedstawiono badanie SCHOLAR-1, retrospektywna analiza (z poziomu pacjentów) wyników leczenia opornego na leczenie DLBCL pochodzących z 4 badań: 2 obserwacyjnych badań kohortowych – MDACC i IA/MC oraz 2 badań RCT III fazy – LY.12 i CORAL. Badanie ma na celu dostarczenia historycznego kontekstu dla interpretacji wyników badania ZUMA-1.

### Badanie ZUMA-1

W poniższych tabelach przedstawiono skrótową charakterystykę oraz kluczowe wyniki uwzględnionego badania.

Ocena siły interwencji - typ badania	jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe, I/II fazy	
Charakterystyka badania	Komparator z badania	brak



	<b>Okres obserwacji</b>	I faza (IA): Mediana okresu obserwacji: 8,7 mies., data cut-off: 27 stycznia 2017 roku I/II faza (IA1): Mediana okresu obserwacji: 15,4 mies., data cut-off: 11 sierpnia 2017 roku I/II faza (IA2): Mediana okresu obserwacji: 27,1 mies., data cut-off: 11 sierpnia 2018 roku I/II faza (IA3): Mediana okresu obserwacji: 39,1 mies., data cut-off, pod koniec 2019
	<b>Okres leczenia</b>	jednorazowe podanie
	<b>Liczba pacjentów</b>	101 pacjentów, w tym pacjentów z potwierdzonym histologicznie DLBCL (N=77), PMBCL (N=8) lub DLBCL powstałym w wyniku transformacji chłoniaka grudkowego (N=16)

**Tabela 5: Podsumowanie wyników skuteczności uzyskanych w fazie 2. badania ZUMA-1**

Kategoria	Wszyscy pacjenci poddani leukoferezie (ITT) Kohorta 1 + 2 (N = 111)		Wszyscy leczeni pacjenci (mITT) Kohorta 1 + 2 (N = 101)	
	Analiza po 12 miesiącach	Analiza po 24 miesiącach	Analiza po 12 miesiącach	Analiza po 24 miesiącach
ORR (%) [95% CI]	66 (56, 75)	68 (58, 76)	72 (62, 81)	74 (65, 82)
CR (%)	47	50	51	54
Czas trwania odpowiedzi <sup>a</sup> , mediana (zakres) w miesiącach	14,0 (0,0, 17,3)	NE (0,0, 29,5)	14,0 (0,0, 17,3)	NE (0,0, 29,5)
Czas trwania odpowiedzi <sup>a</sup> , CR, mediana (zakres) w miesiącach	NE (0,4, 17,3)	NE (0,4, 29,5)	NE (0,4, 17,3)	NE (0,4, 29,5)
Całkowite przeżycie (OS), mediana (miesiące) [95% CI]	17,4 (11,6, NE)	17,4 (11,6, NE)	NE (12,8, NE)	NE (12,8, NE)
OS po 6 miesiącach (%) [95% CI]	81,1 (72,5, 87,2)	81,1 (72,5, 87,2)	79,2 (69,9, 85,9)	79,2 (69,9, 85,9)
OS po 9 miesiącach (%) [95% CI]	69,4 (59,9, 77,0)	69,4 (59,9, 77,0)	69,3 (59,3, 77,3)	69,3 (59,3, 77,3)
OS po 12 miesiącach (%) [95% CI]	59,3 (49,6, 67,8)	59,5 (49,7, 67,9)	60,4 (50,2, 69,2)	60,4 (50,2, 69,2)
OS po 24 miesiącach (%) [95% CI]	Nie dotyczy	47,7 (38,2, 56,7)	Nie dotyczy	50,5 (40,4, 59,7)

NE, niemierzalne; (nie osiągnięto)

<sup>a</sup> Czas trwania odpowiedzi poddano ocenie w momencie SCT dla uczestników, którzy otrzymali SCT w okresie występowania odpowiedzi na leczenie

Uwaga: Mediana obserwacji dla analizy 12-miesięcznej wyniosła 15,1 miesiąca. Mediana obserwacji dla analizy 24-miesięcznej wynosiła 27,1 miesiąca. OS oznacza czas całkowitego przeżycia od daty leukoferezy (ITT) lub infuzji produktu Yescarta (mITT) do zgonu z dowolnej przyczyny.

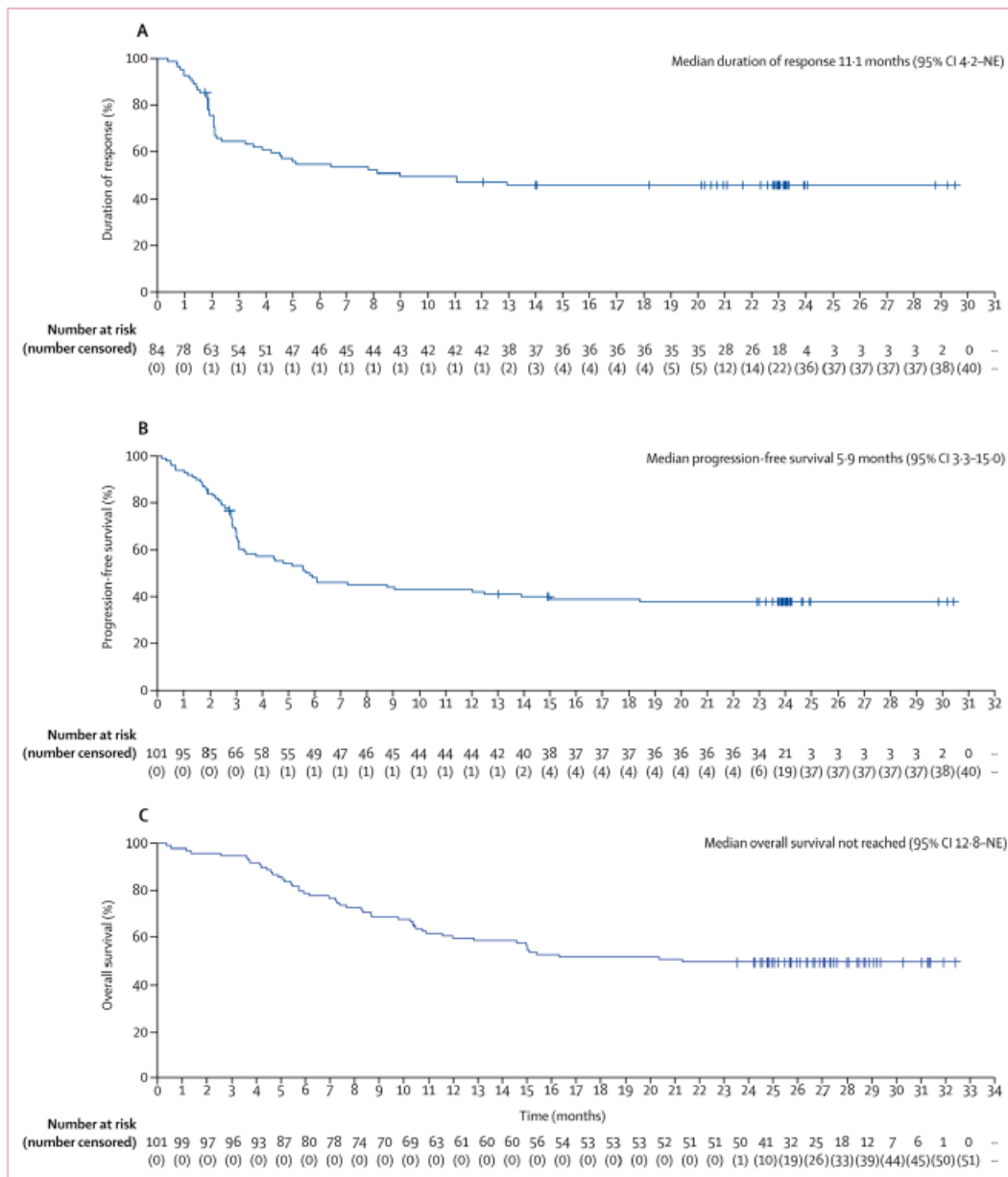
Przeżycie wolne od progresji (PFS): 5,9 msc. (95% CI: 3,3-15)

PFS 6 msc.: 49% (95% CI 39-58)

PFS 12 msc.: 44% (95% CI 34-53)

PFS 15 msc.: 41% (95% CI 31-50)

Na wykresie poniżej przedstawiono krzywą Kaplana-Meiera dla DOR, PFS i OS u pacjentów stosujących interwencję na podstawie badania ZUMA-1.



### Bezpieczeństwo

W poniższej tabeli kluczowe wyniki dot. bezpieczeństwa.

<b>Punkty końcowe związane z bezpieczeństwem</b>
<b>Zdarzenia neurologiczne</b>
72/108 (67%)
<b>SAE ogółem</b>
63/108 (58%)
<b>AE ogółem [%]</b>
108/108 (100%)
<b>AE ≥3. stopnia</b>



106/108 (98%)
<b>Zgon</b>
54/108 (50%)
<b>CRS ogółem</b>
100/108 (93%)

#### Dodatkowe informacje:

W badaniu AXI-CEL podawano w jednorazowej infuzji wynoszącej 2 x 10<sup>6</sup> limfocytów CAR T anty-CD19/kg m.c. po zastosowaniu chemioterapii limfodeplecyjnej obejmującej 500 mg/m<sup>2</sup>/dzień i.v. cyklofosfamidu i 30 mg/m<sup>2</sup>/dzień i.v. fludarabiny w 5., 4. i 3. dniu przed podaniem AXI-CEL. Kointerwencja: Leczenie zespołu uwalniania cytokin i/lub zdarzeń neurologicznych: tocilizumab (43%); glukokortykoidy (27%). Populację ITT zdefiniowano jako wszystkich pacjentów poddanych leukaferizie, a populację mITT – jako wszystkich pacjentów, którzy otrzymali produkt Yescarta.

Wybrani pacjenci mieli ≥ 18 lat i występowała u nich choroba oporna na leczenie, określana jako choroba postępująca (ang. progressive disease, PD) lub stabilna (ang. stable disease, SD), na podstawie najlepszej odpowiedzi na ostatnią linię leczenia lub progresja choroby w ciągu 12 miesięcy po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych (ang. autologous stem cell transplantation, ASCT). Pacjenci oporni na chemioterapię lub tacy, u których nastąpiła wznowa choroby po dwóch lub więcej liniach leczenia systemowego, z reguły nie kwalifikowali się do przeszczepiania macierzystych komórek krwiotwórczych. Zakwalifikowano tych pacjentów, u których wcześniej zastosowano przynajmniej leczenie przeciwciałem anty-CD20 i schemat leczenia zawierający antracykliny. Wyłączono pacjentów chorujących na chłoniaka OUN, z przeszczepieniem allogenicznym komórek macierzystych (SCT) w wywiadzie, lub u których wcześniej zastosowano leczenie anty-CD19 CAR lub inne leczenie genetycznie zmodyfikowanymi limfocytami T. Pacjenci z zaburzeniami OUN (jak np. drgawki lub niedokrwienie naczyniowo-mózgowe) w wywiadzie, frakcją wyrzutową serca wynoszącą poniżej 50%, saturacją tlenem przy oddychaniu powietrzem w pomieszczeniu wynoszącą poniżej 92% lub z chorobą autoimmunologiczną wymagającą stosowania układowego leczenia immunosupresyjnego nie kwalifikowali się do badania. Mediana okresu obserwacji wynosiła 51,1 miesiąca (nadal trwa).

Ograniczenia badania: Skuteczność i bezpieczeństwo przedstawiono na podstawie badania jednoramiennego, brak porównania z komparatorami. W badaniu ZUMA-1 (AXI-CEL) dozwolone było zastosowanie chemioterapii limfodeplecyjnej obejmującej 500 mg/m<sup>2</sup>/dzień i.v. cyklofosfamidu i 30 mg/m<sup>2</sup>/dzień i.v. fludarabiny w 5., 4. i 3. dniu przed podaniem AXI-CEL. Zgodnie z protokołem badania terapia pomostowa pomiędzy leukaferizacją i terapią limfodeplecyjną nie była dopuszczona. Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych przeprowadzono u 2 pacjentów w badaniu ZUMA-1. Dwóch pacjentów z badania ZUMA-1 otrzymało przeszczep w trakcie trwania odpowiedzi na leczenie.

#### **Badanie SCHOLAR-1**

W poniższej tabeli przedstawiono skrótową charakterystykę badania SCHOLAR-1.

<b>Ocena siły interwencji - typ badania</b>	Retrospektywna analiza (z poziomu pacjentów) wyników leczenia opornego na leczenie DLBCL pochodzących z 4 badań: 2 obserwacyjnych badań kohortowych – MDACC i IA/MC oraz 2 badań RCT III fazy – LY.12 i CORAL.	
<b>Charakterystyka badania</b>	<b>Komparator z badania</b>	MDACC: Schematy CTH skojarzone z RTX (Hyper CVAD, ICE, DHAP, ESHAP, Gex-Ox, Metotreksat + Cytarabina), inne schematy CTH, badania kliniczne; IA/MC: bd; LY. 12: GDP, DHAP CORAL: R-ICE, R-DHAP
	<b>Okres obserwacji</b>	W badaniach RCT ocena przeżycia co 3 miesiące w pierwszym roku, następnie co 6 mies. w badaniu CORAL i przynajmniej raz w roku w badaniu LY.12 przez okres 3 lat. W badaniach obserwacyjnych obserwacja do momentu wystąpienia progresji, a przeżycie w zależności od standardów postępowania w danym ośrodku.
	<b>Okres leczenia</b>	brak danych
	<b>Liczba pacjentów</b>	Łącznie: 636 MDACC: 165 IA/MC: 82 LY. 12: 2019 CORAL: 170

---

### Wyniki:

Odpowiedź całkowita (CR): 7% (95% CI 3-15)

Odpowiedź częściowa (PR): 18%

Odsetek odpowiedzi obiektywnej (ORR): 26% (95% CI 21-31)

Przeżycie całkowite (OS): mediana 6 msc.

Dodatkowe informacje: Przeprowadzono retrospektywną, z poziomu pacjentów, łączną analizę wyników leczenia opornego na leczenie, agresywnego NHL (N=636) (Crump et al., 2017) w celu potwierdzenia określonego wcześniej odsetka odpowiedzi w grupie kontrolnej wynoszącego 20% oraz dostarczenia historycznego kontekstu dla interpretacji wyników badania ZUMA-1. Analizą objęto pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź (SD lub PD) na ostatnią otrzymaną linię leczenia, lub u których nastąpiła wznowa choroby w ciągu 12 miesięcy od ASCT. Oceniono odpowiedzi i przeżycie po zastosowaniu standardowego leczenia

Ograniczenia badania: Retrospektywny charakter badania. Brak ocenianej technologii, przedstawienie jedynie w celu dostarczenia historycznego kontekstu w stosowaniu standardowych terapii. Nie podano mediany okresu obserwacji.

### Bezpieczeństwo na podstawie ChPL:

Profil bezpieczeństwa aksykabtagen cyloleucel, stosowanego w leczeniu chorych na pierwotnego chłoniaka śródpiersia z dużych komórek B u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego oceniano na podstawie danych pochodzących z ChPL. Najczęstsze działania niepożądane przedstawiono w tabeli.

Do najbardziej poważnych i najczęstszych działań niepożądanych należały CRS (93%), encefalopatia (58%) oraz zakażenia (39%). Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 56% pacjentów. Do najczęstszych działań niepożądanych należały: encefalopatia (22%), zakażenia nieswoistymi patogenami (16%), zakażenia bakteryjne (6%), gorączka neutropeniczna (6%), zakażenia wirusowe (5%) i gorączka (5%).

Najczęściej występujące działania niepożądane stopnia 3. lub wyższego obejmowały encefalopatię (31%), zakażenia nieswoistymi patogenami (19%), CRS (11%), zakażenie bakteryjne (9%), afazję (7%), zakażenie wirusowe (6%), stan majaczeniowy (6%), hipotensję (6%) i nadciśnienie (6%).

Opis wybranych działań niepożądanych:

#### *Zespół uwalniania cytokin*

CRS wystąpił u 93% pacjentów. U jedenastu procent (11%) pacjentów wystąpił CRS stopnia 3. lub wyższego (ciężki, zagrażający życiu oraz prowadzący do zgonu). Mediana czasu do wystąpienia CRS wynosiła 2 dni (zakres od 1 do 12 dni), a mediana czasu trwania 7 dni (zakres od 2 do 29 dni). U dziewięćdziesięciu ośmiu procent pacjentów (98%) doszło do ustąpienia CRS.

Najczęściej występujące objawy przedmiotowe i podmiotowe związane z CRS obejmowały gorączkę (83%), niedociśnienie (44%), tachykardię (24%), hipoksję (23%) i dreszcze (20%). Ciężkie działania niepożądane, które mogą być związane z CRS, obejmowały: ostre uszkodzenie nerek, migotanie przedsionków, tachykardię komorową, zatrzymanie akcji serca, niewydolność serca, zespół przesiąkania włósniczek, niedociśnienie, hipoksję i HLH/MAS.

#### *Neurologiczne działania niepożądane*

Neurologiczne działania niepożądane wystąpiły u 67% pacjentów. U trzydziestu dwóch procent (32%) pacjentów wystąpiły działania niepożądane stopnia 3. lub wyższego (ciężkie lub zagrażające życiu). Mediana czasu do wystąpienia działań niepożądanych wynosiła 5 dni (zakres od 1 do 17 dni). Mediana czasu trwania wynosiła 13 dni (zakres: od 1 do 191 dni). U większości pacjentów neurologiczne działania niepożądane ustąpiły, z wyjątkiem 4 pacjentów, u których niepożądane działania neurologiczne utrzymywały się do momentu zgonu; zgony te były spowodowane innymi przyczynami.

Najczęstszymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi związanymi z neurologicznymi działaniami niepożdanymi były: encefalopatia (58%), ból głowy (40%), drżenie (31%), zawroty głowy (21%), afazja (18%) i stan majaczeniowy (17%). Zgłaszano ciężkie działania niepożądane, w tym encefalopatię (22%), afazję (4%), stan majaczeniowy (4%) i drgawki (1%), u pacjentów, którym podawano produkt Yescarta.

Inne neurologiczne działania niepożądane były zgłaszane rzadziej w badaniach klinicznych i obejmowały dysfagię (5%), zapalenie rdzenia kręgowego (0,2%) i porażenie czterokończynowe (0,2%).

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłoszono wystąpienie obrzęku rdzenia kręgowego, w kontekście neurotoksyczności.

#### *Gorączka neutropeniczna i zakażenia*

Gorączkę neutropeniczną zaobserwowano u 36% pacjentów po infuzji produktu Yescarta. Zakażenia wystąpiły u 39% pacjentów w badaniu ZUMA-1. Zakażenia stopnia 3. lub wyższego (ciężkie, zagrażające życiu lub prowadzące do zgonu) wystąpiły u 26% pacjentów. Zakażenia nieswoistymi patogenami oraz zakażenia bakteryjne i wirusowe stopnia 3. lub wyższego wystąpiły u, odpowiednio, 19%, 9% i 6% pacjentów. Najczęstszym miejscem zakażenia były drogi oddechowe.

#### *Przedłużająca się cytopenia*

Neutropenia (w tym gorączka neutropeniczna), niedokrwistość i małopłytkowość stopnia 3. lub wyższego wystąpiły u, odpowiednio, 80%, 45% i 40% pacjentów. Przedłużająca się (utrzymująca się w dniu 30. lub pojawiająca się w dniu 30. lub później) neutropenia, małopłytkowość i niedokrwistość stopnia 3. lub wyższego wystąpiła u, odpowiednio, 26%, 24% i 10% pacjentów. Utrzymująca się neutropenia, małopłytkowość i niedokrwistość stopnia 3. lub wyższego po dniu 93. wystąpiła u, odpowiednio, 11%, 7% i 3% pacjentów.

#### *Hipogammaglobulinemia*

W badaniu ZUMA-1 hipogammaglobulinemia wystąpiła u 16% pacjentów. Łącznie 33 (31%) ze 108 pacjentów otrzymywało dożylnie leczenie immunoglobulinami w momencie przeprowadzania analizy po 24 miesiącach.

## 9. SZACOWANIE LYG

Dla ocenianej interwencji nie przeprowadzono analizy.

## 10. 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. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 13. Zagraniczne rekomendacje refundacyjne**

Organizacja, rok, zasięg/kraj	Wynik oceny	Uzasadnienie
<a href="#">G-BA 2020, Niemcy</a>	pozytywna	Wskazanie: Dorośli pacjenci z nawracającym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) i pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B (PMBCL) u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego. Rekomendacja pozytywna Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) zdecydował w dniu 2 maja 2019 roku o włączeniu AXI-CEL do listy leków refundowanych w

		<p>procedurze leków sierocych. G-BA oceniło, że dodatkowa korzyść AXI-CEL jest nie mierzalna. IQWiG ograniczono do oceny dokumentacji refundacyjnej wnioskodawcy wyłącznie pod kątem informacji o liczbie pacjentów w docelowej populacji i kosztach leczenia.</p>
<p><a href="#">Zorginstituut Nederland 2018, Holandia</a></p>	<p>pozytywna warunkowa</p>	<p>Wskazanie: Dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) i pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B (PMBCL), którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego. Rekomendacja pozytywna warunkowa</p> <p>Zorginstituut nie rekomenduje dodania produktu Yescarta do podstawowej listy leków refundowanych, chyba że można wynegocjować obniżenie ceny. Jednak Zorginstituut nie może wskazać, o jaki procent cena powinna spaść, aby lek stał się kosztowo efektywny. Ze względu na niepewność co do efektu w dłuższej perspektywie oraz z uwagi na fakt, że dotyczy to jednorazowego zabiegu, metoda „pay-for-performance” wydaje się dobrą opcją. Pozytywna decyzja Ministerstwa, AXI-CEL po udanych negocjacjach cenowych został objęty refundacją od 1 maja 2020.</p>
<p><a href="#">SMC 2019, Szkocja</a></p>	<p>negatywna</p>	<p>Wskazanie: Dorośli pacjenci z nawracającym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) i pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B (PMBCL) u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego. Rekomendacja negatywna Produkt leczniczy Yescarta nie jest zaakceptowany do stosowania w ramach NHS w Szkocji. Uzasadnienie: Terapia AXI-CEL jest związana z odsetkiem odpowiedzi na leczenie ogółem (ORR) na poziomie 82% uzyskanym w ramach jednoramiennego badania I/II fazy przeprowadzonego metodą otwartą w populacji pacjentów z nawracającym lub opornym DLBCL. SMC podejmując decyzję wzięło pod uwagę korzyści z programu Patient Access Scheme (PAS), który poprawia opłacalność stosowania Yescarta. Ta decyzja jest uzależniona od dostępności PAS w ramach NHS w Szkocji lub od ceny na liście refundacyjnej, która może być równa lub niższa.</p>
<p><a href="#">NCPE 2019, Irlandia</a></p>	<p>negatywna</p>	<p>Wskazanie: Dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) i pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B (PMBCL), którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego. Rekomendacja negatywna warunkowa NCPE nie zaleca finansowania produktu leczniczego Yescarta ze środków publicznych, chyba, że podmiot odpowiedzialny poprawi efektywność kosztową terapii w stosunku do obecnie stosowanych terapii.</p>
<p><a href="#">HAS 2018, Francja</a></p>	<p>pozytywna</p>	<p>Wskazanie: Dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) i pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B (PMBCL), którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego. Rekomendacja pozytywna. Uzasadnienie: Rzeczywista korzyść kliniczna (SMR) z zastosowania Yescarta jest wysoka. Yescarta dostarcza umiarkowanej poprawy rzeczywistej korzyści klinicznej (ASMR III) jeśli chodzi o skuteczność w porównaniu z obecnym leczeniem nawrotowego lub opornego na leczenie DLBCL i PMBCL, po co najmniej dwóch liniach leczenia systemowego. Niepewność co do wielkości efektu ze względu na brak bezpośredniego porównania ze standardowym leczeniem oraz co do utrzymania skuteczności klinicznej w dłuższej perspektywie. Dane dotyczące skuteczności uzyskane w krótkim okresie na temat całkowitej odpowiedzi (około 50% populacji ITT) i całkowitego przeżycia w sytuacjach klinicznych zagrażających życiu, w których możliwości leczenia są ograniczone.</p>

		istotna toksyczność w krótkim horyzoncie i brak długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa.
<a href="#">CADTH 2019, Kanada</a>	pozytywna warunkowa	<p>Wskazanie: Dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z dużych komórek B po dwóch lub więcej liniach leczenia systemowego, w tym rozlanego chłoniaka z dużych komórek B (DLBCL) niewymienione inaczej, pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B, chłoniak z komórek B o wysokim stopniu złośliwości i DLBCL powstałe w przebiegu chłoniaka grudkowego</p> <p>Rekomendacja pozytywna warunkowa</p> <p>Panel ekspertów ds. oceny technologii medycznych (ang. The Health Technology Expert Review Panel - HTERP) rekomenduje finansowanie terapii Yescarta w Kanadzie pod warunkiem znacznego obniżenia ceny.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>W przeglądzie klinicznym stwierdzono, że 71% i 74% pacjentów, którym podawano infuzji AXI-CEL, osiągnęło obiektywną odpowiedź (odpowiedź całkowitą lub częściową) w ciągu odpowiednio około sześciu i 24 miesięcy od infuzji. Obiektywny odsetek odpowiedzi wynoszący 71% był istotnie wyższy niż w historycznej grupie kontrolnej. Całkowity czas przeżycia po 24 miesiącach wyniósł 50,5%.</p> <p>Ponowna analiza CADTH wykazała, że w porównaniu z BSC, prawdopodobieństwo opłacalności aksykabtagenu cilocelelem wynosi 0% przy progach WTP wynoszących 50 000 USD lub 100 000 USD na QALY. Według ponownej analizy CADTH, obniżenie cen o 60% i 83% byłyby wymagane, aby osiągnąć ICER na poziomie odpowiednio 100 000 i 50 000 USD na QALY.</p> <p>Na niepewność dowodów klinicznych i ekonomicznych wpływa brak długoterminowych danych, jednoramienne badanie rejestracyjne oraz ograniczoną liczbę pacjentów w badaniach.</p> <p>Wymagana będzie ponowna ocena z wykorzystaniem długoterminowych badań uzupełniających i danych z rejestrów.</p> <p>Przeprowadzono krótkoterminowe badania dla AXI-CEL w warunkach rzeczywistych i przedstawiono je w formie abstraktów konferencyjnych.</p>
<a href="#">NICE 2019, Wielka Brytania</a>	pozytywna warunkowa	<p>Wskazanie: Dorośli pacjenci z nawracającym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) i pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B (PMBCL) u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego.</p> <p>Rekomendacja pozytywna warunkowa</p> <p>Terapia AXI-CEL jest rekomendowana do stosowania w ramach funduszu Cancer Drugs Fund jako opcja leczenia dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym DLBCL i PMBCL po co najmniej dwóch liniach leczenia systemowego, tylko wtedy gdy spełnione są warunki zawarte w umowie o dostępie do leczenia (ang. managed access agreement).</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Dowody z małego, jednoramiennego badania sugerują, że osoby otrzymujące AXI-CEL mają klinicznie istotne przeżycie całkowite i wolne od progresji oraz dobre odsetki odpowiedzi. Jednak dowody są niepewne ze względu na krótki okres obserwacji i nie ma bezpośrednich danych porównujących aksykabtagen cilocelelem z chemioterapią ratującą. Ograniczenia w dostępnych danych oznaczają, że dokładna wielkość korzyści ze stosowania aksykabtagenu cilocelelem w porównaniu z chemioterapią ratującą jest nieznana. Nie ma również wystarczających dowodów, aby określić koszty leczenia skutków ubocznych.</p> <p>AXI-CEL spełnia kryteria NICE, dla leku przedłużającego przeżycie u schyłku życia. Najbardziej wiarygodne szacunki dotyczące opłacalności aksykabtagenu cilocelelem w porównaniu z ratunkową chemioterapią są niepewne, ponieważ dane dotyczące przeżycia dla aksykabtagenu cilocelelem są niedojrzałe. Jednak część oszacowań pokazuje, że istnieje prawdopodobieństwo uzyskania kosztowej opłacalności AXI-CEL a zebranie dalszych danych dotyczących przeżycia wolnego od progresji, przeżycia całkowitego i stosowania immunoglobulin zmniejszy niepewność dowodów.</p>

## 11. Ocena niepewności wnioskowania

Podczas analizy zebranych dowodów naukowych dla technologii Yescarta (aksykabtagen cyloleucel) we wskazaniu: w leczeniu pierwotnego chłoniaka śródpiersia z dużych komórek B u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego zidentyfikowano poniższe ograniczenia:

Główne ograniczenia badania ZUMA-1 to: skuteczność i bezpieczeństwo przedstawiono na podstawie badania jednoramiennego, brak porównania z komparatorami. W badaniu ZUMA-1 (AXI-CEL) dozwolone było zastosowanie chemioterapii limfodeplecyjnej obejmującej 500 mg/m<sup>2</sup>/dzień i.v. cyklofosfamid i 30 mg/m<sup>2</sup>/dzień i.v. fludarabiny w 5., 4. i 3. dniu przed podaniem AXI-CEL. Zgodnie z protokołem badania terapia pomostowa pomiędzy leukaferazą i terapią limfodeplecyjną nie była dopuszczona. • Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych przeprowadzono u 2 pacjentów w badaniu ZUMA-1. Dwóch pacjentów z badania ZUMA-1 otrzymało przeszczep w trakcie trwania odpowiedzi na leczenie. Dodatkowo przedstawiono wyniki badania SCHOLAR-1, którego ograniczenia to przede wszystkim: retrospektywny charakter badania. Brak ocenianej technologii, przedstawienie jedynie w celu dostarczenia historycznego kontekstu w stosowaniu standardowych terapii. Nie podano mediany okresu obserwacji. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability): Zgodnie z danymi nie przedstawiono dokładnej charakterystyki włączonych pacjentów do badania rejestracyjnego tzn. brak jest informacji o rasie pacjentów. Badanie ZUMA-1 przeprowadzono w 36 ośrodkach (USA i Europa).

## 12. DODATKOWE INFORMACJE

Na stronie internetowej amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA), Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) nie odnaleziono alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Yescarta.

## 13. PIŚMIENNICTWO

Tabela 14 Źródła danych/Bibliografia

<a href="https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yescarta">https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yescarta</a>
<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02348216">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02348216</a>