



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 8/2020 z dnia 20 stycznia 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Kymriah (tisagenlecleucel) we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna z komórek B, oporna na leczenie (ICD-10L C91.0)

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Kymriah (tisagenlecleucel), dyspersja do infuzji, we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna z komórek B, oporna na leczenie (ICD-10L C91.0).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Ostra białaczka limfoblastyczna (ang. acute lymphoblastic leukemia, ALL) jest nowotworem wywodzącym się z prekursorów (limfoblastów) linii limfocytów B lub T. Częstość występowania nowych przypadków ALL wynosi 2/100 000 osób rocznie, z czego dorośli stanowią 20-25%. Szczyt zachorowań występuje u dzieci między 2. a 5. rokiem życia, sięgając 6,2 przypadków/100 000 ludności rocznie w USA. W Polsce białaczkę rozpoznaje się co roku w liczbie około 35/mln dzieci. W innych krajach Europy wskaźnik ten wynosi około 44/mln dzieci. ALL jest najczęstszą postacią białaczki u dzieci – stanowi około 75-80% rozpoznań.

Zgodnie z informacjami zawartymi w zleceniu, lek Kymriah ma być zastosowany u pacjenta pediatrycznego (11 lat), ze stwierdzoną ostrą białaczką limfoblastyczną, u którego wcześniej zastosowano następujące terapie:

- *Protokół ALLIC BFM 2009 (HRG);*
- *Protokół IntReALL 2010 (Badanie International Study for Treatment of Standard Risk Childhood Relapsed ALL 2010);*
- *Blincyto (2 cykle);*
- *Cly/Cy/Eto (klofarabina, cyklofosfamid, etopozyd);*
- *Dazatynib;*
- *Alemtuzumab (cykl 5-dniowy).*

U pacjenta nie przeprowadzono allogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT). Rada nie posiada informacji o występowaniu



u pacjenta ekspresji CD19, ale zakłada że, ze względu na wnioskowaną terapię, jest ona obecna.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Kymriah jest immunologiczną terapią komórkową zawierającą tisagenlecleucel, autologiczne limfocyty T, zmodyfikowane genetycznie w warunkach ex vivo, przy użyciu wektora lentiwirusowego kodującego chimeryczny receptor antygenowy anty-CD19. Wskazanie ostra białaczka limfoblastyczna z komórek B, oporna na leczenie (ICD-10: C91.0) jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym dla produktu leczniczego Kymriah. Wyniki uzyskiwane u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B po zastosowaniu produktu Kymriah były lepsze niż po zastosowaniu innych leków dostępnych w tym wskazaniu. W publikacji Maude 2018 prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego dla analizowanej populacji po 6 miesiącach wyniosło 90%, natomiast po 12 miesiącach 76%. Mediana przeżycia całkowitego wynosiła 19,1 miesiąca. Wytyczne NCCN 2020 zalecają Tisagenlecleucel dla pacjentów poniżej 26 r.ż. z ostrą CD19-dodatnią białaczką limfoblastyczną z komórek B, nawracającą (≥ 2) lub oporną na leczenie.

Bezpieczeństwo stosowania

W publikacji Maude 2018, u wszystkich pacjentów wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane w czasie trwania obserwacji. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi niehematologicznymi raportowanymi w publikacji były m.in.: zespół uwalniania cytokin (77%), zmniejszony apetyt (39%), gorączka neutropeniczna (36%), ból głowy (36%).

W rejestrze CIBMTR zespół uwalniania cytokin i neurotoksyczność obserwowano odpowiednio u 13,3% i 8,6% pacjentów. Zbieżne wyniki uzyskano dla pacjentów poniżej 3 roku życia. Klinicznie istotne infekcje występujące w ciągu 3 miesięcy od momentu podania obserwowano u 35,2% pacjentów.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie rejestracyjne dla produktu leczniczego Kymriah jest zgodne ze wskazaniem określonym w zleceniu Ministerstwa Zdrowia tj.: ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) z komórek B u pacjenta pediatrycznego, oporna na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu. Stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu Kymriah w tym wskazaniu uznano za pozytywny

Konkurencyjność cenowa

Produkt leczniczy Kymriah nie jest refundowany ze środków publicznych i nie podlegał dotychczas ocenie Agencji w we wskazaniu ALL. Koszt terapii produktem Kymriah podany w zleceniu jest skrajnie wysoki. W ocenie analizy kosztów występuje szereg ograniczeń -przede wszystkim nie określono, jakie procedury związane z wytworzeniem produktu Kymriah wchodzi w skład

proponowanej ceny. Na rzeczywiste koszty terapii składają się również m.in. koszty kondycjonowania przed leczeniem (chemioterapia limfodeplecyjna), koszty premedykacji oraz koszty leczenia działań niepożądanych, które prawdopodobnie nie są uwzględnione w cenie podanej w zleceniu.

Koszt stosowania leku inotuzumab (Besponsa) oszacowano przyjmując cenę ze zlecenia Ministerstwa Zdrowia. Oszacowane w ten sposób koszty technologii alternatywnej są istotnie niższe.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Dane literaturowe i epidemiologiczne nie pozwalają na wiarygodne oszacowanie populacji docelowej objętej wnioskowanym wskazaniem. W związku z powyższym brak jest możliwości oceny wpływu na budżet płatnika publicznego.

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Za technologię alternatywną przyjęto inotuzumab (INO) wskazywany przez wytyczne NCCN 2020. Inotuzumab był przedmiotem oceny AOTMiT w ramach RDTL dla pediatrycznego pacjenta z ostrą białaczką limfoblastyczną i otrzymał pozytywne opinie Rady Przejrzystości (31/2019) i Prezesa Agencji (8/2019).

Mechanizm działania inotuzumabu jest ściśle związany z ekspresją antygenu CD22, zatem należy go traktować jako technologię alternatywną jedynie w przypadku potwierdzonej ekspresji CD22.

Uwagi Rady

Rada (opinia nr 6/2020 z dnia 13 stycznia 2020 roku) i Prezes AOTMiT (opinia nr 5/2020 z dnia 15 stycznia 2020 roku) opiniowali negatywnie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Kymriah (tisagenlecleucel), dyspersja do infuzji, we wskazaniu: nawrotowy, oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużej komórki B (ICD-10: C85.7), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, jednak dowody naukowe akceptowane przez EMA, w odniesieniu do ostrej białaczki limfoblastycznej, wskazują na wyższą skuteczność interwencji, a wymagania dotyczące przeprowadzenia kolejnych badań naukowych dotyczą wyłącznie bezpieczeństwa i skuteczności w populacji poniżej 3 r.ż.

Ocena technologii w ramach dostępu ratunkowego nie obejmuje analizy efektywności kosztowej interwencji. Wątpliwości Rady budzi podejmowanie decyzji o zasadności finansowania tej terapii ze środków publicznych w sytuacji dużej niepewności co do rzeczywistych kosztów jej stosowania oraz potencjalnie bardzo wysokiego obciążenia płatnika publicznego. Zgodnie z ChPL, terapia powinna być prowadzona wyłącznie w certyfikowanych ośrodkach.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr OT.422.118.2019, „Kymriah (tisagenlecleucel) we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna z komórek B, oporna na leczenie (ICD-10: C91.0)”, data ukończenia: 17 stycznia 2020 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia eksperta przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.