



Rekomendacja nr 7/2021

z dnia 30 stycznia 2021 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Kymriah (tisagenlecleucel) w ramach programu lekowego: „Leczenie tisagenlecleucelem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B (ICD-10 C91.0)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Kymriah (tisagenlecleucel) w ramach programu lekowego: „Leczenie tisagenlecleucelem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B (ICD-10 C91.0)” na dotychczas proponowanych warunkach.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, kryteria zgodne z oceną technologii medycznych, czyli wielkość uzyskiwanego efektu zdrowotnego, efektywność kosztową oraz prognozowany wpływ na budżet płatnika, a także znaczenie problemu zdrowotnego i niepewność oszacowań, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii na dotychczas proponowanych warunkach.

W pierwszej kolejności należy podkreślić, że niniejsza rekomendacja odnosi się do CAR-T w produkcji leczniczym Kymriah stosowanej w ocenianym wskazaniu i nie odnosi się do innych terapii CAR-T.

Pod uwagę wzięto fakt, że lek jest oceniany we wskazaniu ostra białaczka limfoblastyczna z komórek B (B-ALL), która jest najczęstszą postacią białaczki u dzieci, stanowi około 75-80% rozpoznań i w Polsce rozpoznaje się ją co roku u około 35 osób na 1 mln dzieci. Zważono, że choroba dotyczy ograniczonej populacji, a rokowanie w niej jest niepomyślne.

Odnosząc się do przedmiotowej terapii wskazać należy, że w ocenie klinicznej wykazano efekt w postaci prawdopodobieństwa 24-miesięcznego przeżycia, który w zależności od publikacji wahał się od 45,7% (95%CI: 25,5; 63,8) – badanie ENSIGN do 66,2% (95%CI: 52,9; 76,5) – badanie ELIANA. W badaniach oceniano również inne punkty końcowe, które mogłyby dawać pośrednio informację o skuteczności, jak prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od zdarzeń, czy prawdopodobieństwo całkowitego wskaźnika remisji (ORR/CR).



Jednakże siłę wnioskowania o skuteczności terapii osłabia jakość przedstawionych dowodów naukowych (badania jednoramiennie, II fazy, bez grupy kontrolnej i bez randomizacji) oraz fakt, że 2 z trzech badań są dostępne wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych. Ponadto względem dokonanej w ubiegłym roku oceny przedmiotowej terapii w trybie ratunkowego dostępu do technologii lekowej, aktualne pozostają wątpliwości względem dowodów naukowych na skuteczność wnioskowanej technologii, gdyż wyniki w postaci pełnotekstowej pochodzą z jednego jednoramiennego badania klinicznego II fazy o akronimie ELIANA. Takie badania mają niską wiarygodność, gdyż nie posiadają grupy kontrolnej z losowym doбором, który to rodzaj badań (randomizowane badanie kontrolowane) wyznacza standard dowodu naukowego w ocenie efektywności klinicznej (tym samym brak jest możliwości oszacowania dokładnej wielkości korzyści ze stosowania tisagenlecleucelu w porównaniu z chemioterapią ratunkową). Dodatkowo poziom niepewności zwiększa mała liczebność próby, gdyż wzięło w niej udział zaledwie 92 osób, z których 75 otrzymało infuzję tisagenlecleucelu i to ta populacja została poddana analizie efektywności. Kolejnym ograniczeniem jest krótki okres obserwacji

[redacted], dane średniokresowe dostępne są w formie abstraktów konferencyjnych. Mediana czasu od podania leku do punktu odcięcia danych w ramach publikacji pełnotekstowej Maude 2018 wynosiła 13,1 miesiąca.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących produkt leczniczy Kymriah (tisagenlecleucel, TIS) ze wskazanym przez wnioskodawcę komparatorem, tj. blinatumomabem (BLIN) we wnioskowanym wskazaniu. Porównanie z blinatumomabem przedstawiono w badaniu pośrednim, więc prawdopodobnie możliwe było zaprojektowanie badania porównawczego z grupą kontrolną, randomizowanego. Blinatumomab jest zalecany w wytycznych (NCI, NCCN, ESMO) jako opcja terapeutyczna w ocenianym wskazaniu.

W analizie klinicznej zawarto ww. [redacted]

[redacted]

Ponadto przedłożone analizy nie uwzględniają wszystkich komparatorów tj. możliwości zastosowania schematów chemoterapii ratunkowej oraz inotuzumabu ozogamycyny.

Zwrócono również uwagę na efekty zdrowotne dotyczące bezpieczeństwa. Zgodnie z wynikami badania ELIANA zdarzenia niepożądane wystąpiły u wszystkich poddanych analizie pacjentów, przy czym 95% z nich miało prawdopodobny związek z leczeniem. Zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia wystąpiły u 88% pacjentów.

Zdarzeniami specjalnego zainteresowania 3. i 4. stopnia, które wystąpiły w okresie pierwszych 8 tygodni po infuzji były: zespół uwalniania cytokin (46% pacjentów), cytopenia, która nie ustąpiła do 28 dnia (32%), infekcje (24%), gorączka neutropeniczna (35%), zdarzenia neurologiczne (13%) i zespół rozpadu guza nowotworowego (4%). Dodatkowo wskazano,

iż w badaniu ELIANA, 47% pacjentów zostało poddanych hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii. Przytoczone dane pochodzą z dostępnej publikacji pełnotekstowej Maude 2018, gdzie mediana czasu od podania leku do punktu odcięcia danych wynosiła 13,1 miesięcy, nie jest więc w pełni poznane bezpieczeństwo w dłuższym okresie obserwacji. Znajduje to potwierdzenie w obowiązku, jaki EMA nałożyła na podmiot odpowiedzialny, który to celem dalszego scharakteryzowania bezpieczeństwa stosowania produktu, został zobowiązany do przeprowadzenia i przedłożenia wyników badań w oparciu o dane z rejestru.

Wobec braku publikacji pełnotekstowych dla 2 z trzech badań, aktualne pozostają wątpliwości przedstawione w opinii nr 6/2020 w brzmieniu: „wnioskowany produkt leczniczy został zarejestrowany warunkowo, co oznacza, że na podmiot odpowiedzialny nałożono obowiązek przeprowadzenia 5 dodatkowych badań. Między innymi wnioskodawca powinien przeprowadzić i przedłożyć badanie w oparciu o dane z rejestru choroby u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) i chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL). Pozostałe badania dotyczą dalszej oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Kymriah u pacjentów z ALL oraz DLBCL gdzie publikację wyników zaplanowano na 2022-2023.”

Agencja dodatkowo odnalazła publikację pełnotekstową, która nie została włączona do przeglądu wnioskodawcy. Celem publikacji była ocena bezpieczeństwa stosowania terapii tisagenlecleucelem poprzez analizę bazy danych Eudravigilance ze szczególnym uwzględnieniem populacji pediatrycznej. Analizowano dane z lat 2017-2020. Odnotowano 364 indywidualnych raportów dotyczących bezpieczeństwa terapii TIS (*ang. individual case safety reports, ICSRs*), z czego 117 raportów odnosiło się do populacji pediatrycznej (92 raporty (80,7%) dotyczyły pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną. Ponad jedna trzecia raportów (41/117) sugerowała niepowodzenie terapii tisagenlecleucelem.

Jednakże, po analizie założeń przyjętych w modelu ekonomicznym Agencja ma poważne zastrzeżenia względem uzyskanej wartości inkrementalnego wskaźnika kosztów-efektywności. Wątpliwości budzi m.in. fakt, że w analizach uwzględniono wyższy niż w badaniu wskaźnik pacjentów, którzy ostatecznie otrzymali infuzję leku. Istotne jest, że ze względu na złożoność procesu przygotowania, a następnie podania produktu Kymriah część chorych ostatecznie nie otrzymuje leczenia (zgodnie z badaniem ELIANA dotyczy to 18% populacji pacjentów). Ponadto, wpływ na niepewność oszacowań mają także przyjęte założenia dotyczące horyzontu czasowego, który nie jest poparty długością okresu obserwacji w przedstawionych publikacjach, brak uwzględnienia kosztów leczenia pacjentów, u których doszło do niepowodzenia leczenia oraz kosztów potencjalnych terapii stosowanych w celu podtrzymania aktywności komórek CAR-T; wyznaczenie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od zdarzeń w ramieniu blinatumomabu na podstawie danych dla tisagenlecleucelu z wykorzystaniem krzywych parametrycznych, co wpływa na niepewność oszacowań; brak danych dotyczących długofalowych efektów terapii CAR-T (dane dotyczące przeżycia powyżej 5 lat pochodzą z danych literaturowych nie dotyczących terapii CAR-T); ekstrapolacja danych dotyczących skuteczności terapii na okres 88 lat w oparciu o badania, dla których najdłuższa mediana okresu obserwacji wynosiła 32,3 mies.; brak uwzględnienia spadku użyteczności

w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych innych niż zespół uwalniania cytokin; brak uwzględnienia chemioterapii i inotuzumabu ozogamycyny jako komparatorów.

Zmiany powyższych założeń skutkują zmianą inkrementalnego wskaźnika kosztów-efektywności od wartości poniżej progu opłacalności do wartości powyżej progu opłacalności. Powyższe sprawia, że do przedstawionych wartości należy podchodzić z ostrożnością.

Pod uwagę wzięto również fakt, że w ocenie Agencji wydatki z budżetu płatnika są niedoszacowane. Uwzględniając liczebność populacji docelowej określonej na podstawie danych NFZ [REDAKTOWANE].

Za negatywną rekomendacją przemawia również przedstawiona cena terapii, [REDAKTOWANE].

Ponadto należy podkreślić, że badania nad produktem Kymriah nie obejmują grupy pacjentów <3 lat, zatem wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie leczenia w tej populacji jest bardzo ograniczone.

Wśród 7 odnalezionych rekomendacji refundacyjnych, 4 rekomendacje są pozytywne warunkowe (ze względu na wątpliwości względem dowodów naukowych oraz ze względu na koszty terapii), a 3 są pozytywne (wszystkie pochodzą z krajów o PKB wyższym niż Polska). Wskazać jednak należy, że [REDAKTOWANE].

Biorąc pod uwagę szereg niepewności związanych z oszacowaniem efektów płynących z zastosowania produktu leczniczego Kymriah względem aktualnie stosowanego leczenia, a także szereg ograniczeń przedłożonych analiz wpływających na ich wiarygodność, uzasadniona pozostaje potrzeba dalszego monitorowania i ewaluacji danych ocenianej technologii medycznej.

Mając na względzie istotność problemu zdrowotnego oraz wstępne wyniki badań, Prezes Agencji wskazuje na ewentualną zasadność objęcia refundacją przedmiotowej terapii, jednakże w ocenie Prezesa Agencji znacząco musiałyby ulec zmianie proponowane warunki refundacyjne [REDAKTOWANE] i finansowe [REDAKTOWANE].

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Kymriah, tisagenlecleucel, dyspersja do infuzji, $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ komórek, 1, worek, EAN: 05909991384388 - proponowana cena zbytu netto [REDAKTOWANE] zł.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w ramach programu lekowego, w nowej grupie limitowej. [REDAKTOWANE].

Problem zdrowotny

Według klasyfikacji rozpoznań ICD-10, białaczkę limfoblastyczną zalicza się do kodu C91.0.

Do rozwoju ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B (B-ALL) dochodzi w wyniku transformacji nowotworowej komórki prekursorowej limfocytów. B-ALL charakteryzuje się klonalną proliferacją, zaburzeniem dojrzewania i kumulacją limfoblastów w szpiku kostnym, krwi obwodowej i innych narządach. ALL może rozprzestrzeniać się do węzłów chłonnych, śledziony, wątroby, ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i innych narządów. Bez wdrożenia leczenia ostra progresja choroby postępuje bardzo szybko.

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. Po 20. roku życia współczynnik zachorowalności spada do wartości <1/100 000 i na tym poziomie utrzymuje się u osób w średnim wieku. W grupie wiekowej >60 lat współczynnik zwiększa się, osiągając dla osób >80 lat wartość 2,4 /100 000. Według danych amerykańskich średni wiek pacjenta, u którego rozpoznano ALL, to 14 lat. 60% przypadków ALL wykrywanych jest u osób w wieku <20 lat, 24% w wieku ≥45 lat, 11% w wieku ≥65 lat. U osób starszych ALL pozostaje chorobą rzadko występującą, aczkolwiek odnotowuje się wzrost częstości zachorowań w tej grupie wiekowej – odsetek pacjentów w wieku ≥55 lat (17%) jest zbliżony do odsetka pacjentów w wieku 21-54 lat (22%).

ALL jest najczęstszą postacią białaczki u dzieci – stanowi około 75-80% rozpoznań. W Polsce białaczkę rozpoznaje się co roku u około 35/mln dzieci. W innych krajach Europy wskaźnik ten wynosi około 44/mln dzieci. W porównaniu z całą populacją znacznie większą predyspozycję do wystąpienia białaczki stwierdza się u dzieci z różnymi zespołami chromosomowymi, w tym przede wszystkim z trisomią chromosomu 21. (zespół Downa), w ataksji, teleangiektazji, niedokrwistości aplastycznej Fanconiego.

Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL, ang. Acute Lymphoblastic Leukemia) należy do najbardziej agresywnych chorób rozrostowych, a czas przeżycia bez odpowiedniego leczenia wynosi od kilku do kilkunastu tygodni. ALL cechuje się dużą wrażliwością na chemioterapię i u około 90% chorych udaje się uzyskać całkowitą remisję (CR). U prawie połowy pacjentów dochodzi do nawrotu choroby, który jest obarczony jednoznacznie złym rokowaniem. Stąd istotna jest wczesna identyfikacja czynników ryzyka nawrotu oraz stosowanie odpowiednio intensywnego leczenia, w uzasadnionych przypadkach z uwzględnieniem transplantacji allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; alloHSCT). Leczenie ALL/LBL ma charakter radykalny i jest prowadzone z intencją wyleczenia chorego. Wybór schematu terapeutycznego głównie determinują obecność lub brak genu fuzyjnego BCR-ABL1/t(9;22) oraz wiek chorego.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparator dla wnioskowanej technologii wskazano lek Blincyto (blinatumomab).

Jednocześnie podkreślono, że brak jest obecnie w pełni adekwatnego komparatora dla terapii opartej o wykorzystanie tisagenlecleucelu (Kymriah).

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Kymriah został zarejestrowany jako produkt terapii zaawansowanej, w oparciu o opinię Komitetu ds. Terapii Zaawansowanych (CAT, ang. Committee for Advanced Therapies) działającego w ramach EMA. Ponadto produkt Kymriah został zakwalifikowany do grupy leków terapii genowej (GTMPs, ang. Gene-Therapy Medicines). Terapia genowa lekiem Kymriah oparta jest na modyfikacji genetycznej limfocytów T pobranych od pacjenta.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Kymriah jest wskazany w leczeniu:

- Dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu.
- Dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego.

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Populację docelową we wniosku stanowią dzieci, młodzież i młodzi dorośli w wieku do 25 lat z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B oporną na leczenie; która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących produkt Kymriah (tisagenlecleucel, TIS) z wybranym komparatorem, tj. blinatumomabem (BLIN) we wnioskowanym wskazaniu.

Do przeglądu włączono:

- trzy jednoramienne badania pierwotne dotyczące stosowania produktu Kymriah u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL):
 - ELIANA - B2202 (publikacje pełnotekstowe: Maude 2018, Laetsch 2019; abstrakty: Dietz 2017, Grupp 2018, Grupp 2019) – główne badanie dla ocenianej interwencji, stanowiące próbę II fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tisagenlecleucelu u dzieci oraz młodych dorosłych z nawrotową/oporną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B (pB-ALL) (badanie w toku);
 - ENSIGN - B2205J (abstrakt i poster konf.: Maude 2016, Maude 2018a) – badanie II fazy oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania tisagenlecleucelu u dzieci oraz młodych dorosłych z nawrotową/oporną pB-ALL (badanie zakończone);
 - Pedi CART19 - B2101J (abstrakty: Maude 2016a, Levine 2016) – badanie fazy I/IIa oceniające bezpieczeństwo, tolerancję oraz możliwości podania tisagenlecleucelu u pacjentów z nowotworami hematologicznymi z obecnością CD19. Celem tego badania była również ocena i dostosowanie dawki TIS.
- dwa jednoramienne badania dotyczące stosowania blinatumomabu (BLIN):
 - MT103-205 (publikacje pełnotekstowe: von Stackelberg 2016, Gore 2018) – badanie główne dla blinatumomabu, stanowiące próbę fazy I/II określające dawkowanie (I faza) oraz oceniające jego efektywność kliniczną u dzieci z nawrotową/oporną pB-ALL (II faza);

- RIALTO (abstrakty: Locatelli 2018, Locatelli 2019/2020) – badanie typu „expanded access study”, przedstawione w ramach analizy wnioskodawcy jako dodatkowe/uzupełniające.

W analizie przedstawiono jakościowe zestawienie wyników badań jednoramiennych włączonych dla tisagenlecleucelu (ELIANA, ENSIGN + Pedi CART19) oraz blinatumomabu (MT 103-205, RIALTO).

Jednocześnie podstawę analizy w zakresie porównania efektywności klinicznej TIS vs BLIN stanowią wyniki opracowane

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Ocenę wiarygodności włączonych badań jednoramiennych przeprowadzono z wykorzystaniem kryteriów skali NICE. Badania ELIANA, ENSIGN oraz Pedi-CART19 oceniono odpowiednio na 7/8, 5/8 i 4/8 w skali NICE.

Skuteczność

Jakościowe zestawienie wyników z badań dla tisagenlecleucelu vs. blinatumomab

Prawdopodobieństwo 24-miesięcznego przeżycia:

- tisagenlecleucel (TIS)
 - 66,2% (95%CI: 52,9; 76,5) – badanie ELIANA
 - 45,7% (95%CI: 25,5; 63,8) – badanie ENSIGN
 - [redacted] – badanie Pedi-CART
- blinatumomab (BLIN)
 - 25,9% (95%CI: 16,7; 40,3) – badanie MT 103-205.

[redacted]

Mediana przeżycia wolnego od nawrotu choroby (RFS):

- tisagenlecleucel (TIS)
 - NR (95% CI: 12,1; nie osiągnięto) – badanie ELIANA
 - NR (95% CI: 5,9; nie osiągnięto) – badanie ENSIGN
 - [redacted] – badanie Pedi-CART
- blinatumomab (BLIN)
 - 4,4 mies. (95% CI: 2,3; 7,6) – badanie MT 103-205 (dot. pacjentów, którzy po 2 cyklach leczenia BLIN uzyskali CR);
 - 8,5 mies. (95% CI: 3,4; nie osiągnięto) – badanie RIALTO (dot. pacjentów, którzy po 2 cyklach leczenia BLIN uzyskali CR).

Całkowity wskaźnik remisji (ORR/CR):

- tisagenlecleucel (TIS)
 - 82% – badanie ELIANA
 - 69% – badanie ENSIGN
 - [redacted] – badanie Pedi-CART
- blinatumomab (BLIN)
 - 39% – badanie MT 103-205
 - 59% – badanie RIALTO.

[redacted]

W badaniu ELIANA, we wszystkich punktach obserwacji odnotowano większy niż w momencie rozpoczęcia badania odsetek pacjentów osiągających jakość życia na poziomie populacji ogólnej we wszystkich badanych domenach z wyjątkiem funkcjonowania społecznego. Poprawa w zakresie średnich zmian liczby punktów dla kwestionariuszy EQ-5D i PedsQL w miesiącach od 3. do 12. była większa niż minimalna klinicznie istotna różnica, wynosząca 7-10 punktów dla kwestionariusza EQ-5D i 4,36 punktów dla kwestionariusza PedsQL. W badaniach dla blinatumomabu nie analizowano jakości życia pacjentów.

Odsetek pacjentów, u których wykonano allo-HSCT po terapii:

- tisagenlecleucel (TIS):
 - [redacted] – [redacted]
- blinatumomab (BLIN)
 - [redacted] – przegląd [redacted]
 - 37% – badania MT 103-205 i RIALTO.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Bezpieczeństwo

Kymriah (tisagenlecleucel)

W badaniach ELIANA, ENSIGN oraz Pedi-CART19 (mediana czasu obserwacji wynosiła odpowiednio: 24, 19,6 i [redacted] odnotowano [redacted] zgonów pacjentów, z powodu progresji choroby i zdarzeń niepożądanych.

W badaniu ELIANA najczęściej notowanymi AEs, których wystąpienie wiązało się z zastosowanym leczeniem był zespół uwalniania cytokin (CRS) (77,3%, w tym 25,3% stopnia 4.) oraz hipoglobulinemia (29,3%).

W badaniu ENSIGN najczęściej występującymi AEs (dot. $\geq 30\%$ pacjentów), prawdopodobnie związanymi z terapią tisagenlecleucem były: CRS (90%), wymioty (45%), hipogammaglobulinemia

(41%), nudności (38%), gorączka (38%), neutropenia z gorączką, występująca w ciągu 8 tyg. od infuzji (31%), zwiększone stężenie aminotransferazy alaninowej (35%), leukopenia (31%), zmniejszenie apetytu (38%), zwiększenie stężenia aminotransferazy asparaginianowej (38%) i niedociśnienie (31%). W badaniu Pedi-CART19 najczęściej występującymi AE, prawdopodobnie związanymi z terapią tisagenlecleucem były: CRS (82%), neutropenia z gorączką (71%), niedociśnienie (38%) i encefalopatia (27%).

Blinatumomab

W badaniu MT 103-205 w okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące odnotowano wystąpienie 48 (68,6%) zgonów. Natomiast w badaniu RIALTO w okresie obserwacji wynoszącym 13,1 miesiący odnotowano wystąpienie łącznie 51 (46,4%) zgonów (z czego 43 zgony były wynikiem progresji choroby).

W badaniu MT 103-205 u 100% pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane, a u 87% chorych były to zdarzenia o ≥ 3 stopniu nasilenia. W badaniu RIALTO u 99% pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane, u 65% były to zdarzenia o ≥ 3 stopniu nasilenia i w 28% o ≥ 4 stopniu nasilenia. AEs najczęściej występującymi, prawdopodobnie związanymi z leczeniem blinatumomabem były: reakcje w miejscu wkłucia (49%), zdarzenia neurologiczne (20%) i gorączka (57%).

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa leku opiera się na łącznie 194 pacjentach (w tym dzieciach, młodzieży i młodych dorosłych z ALL z komórek B i DLBCL), którzy otrzymali produkt leczniczy Kymriah w dwóch wielośrodkowych rejestracyjnych badaniach klinicznych.

ALL z komórek B

Najczęstszymi niehematologicznymi działaniami niepożądanymi były: zespół uwalniania cytokin (77%), zakażenia (73%), hipogammaglobulinemia (53%), gorączka (42%) i zmniejszone łaknienie (38%).

Najczęstszymi hematologicznymi działaniami niepożądanymi były: zmniejszenie liczby białych krwinek (100%), zmniejszenie stężenia hemoglobiny (100%), zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych (100%), zmniejszenie liczby limfocytów (100%) i zmniejszenie liczby płytek krwi (97%).

Działania niepożądane stopnia 3. i 4. były zgłaszane u 89% pacjentów. Najczęstszym niehematologicznym działaniem niepożądanym stopnia 3. i 4. był zespół uwalniania cytokin (48%).

Najczęstszymi zaburzeniami wyników hematologicznych badań laboratoryjnych stopnia 3. i 4. było zmniejszenie liczby krwinek białych (97%), zmniejszenie liczby limfocytów (96%), zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych (95%), zmniejszenie liczby płytek krwi (77%) i zmniejszenie stężenia hemoglobiny (48%).

Na stronach EMA, FDA, URPL nie odnaleziono żadnych dodatkowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Kymriah, które nie znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem wiarygodności przedstawionej analizy jest brak badań z randomizacją bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z wybranym komparatorem (blinatumomabem) we wnioskowanej populacji.

Ponadto na niepewność przedstawionych wyników analizy klinicznej mają wpływ następujące aspekty:

- brak badań porównawczych umożliwiających przeprowadzenie klasycznej analizy pośredniej (metodą Bucher'a) przez wspólną grupę referencyjną dla wnioskowanej populacji;

- jedynymi źródłami na temat skuteczności omawianych technologii lekowych w opornej B-ALL były jednoramienne próby kliniczne (zarówno dla produktu leczniczego Kymriah, jak i interwencji alternatywnej);
- heterogeniczność kliniczna i metodologiczna włączonych badań zarówno do ramienia tisagenlecleucelu, jak i blinatumomabu (różne okresy obserwacji, charakterystyka włączonych pacjentów);
- analizę ilościową badań dla ocenianej interwencji przeprowadzono z uwzględnieniem wyników pacjentów, którym podano tisagenlecleucel (populacja FAS), a nie populacji ITT. Analiza wyników uzyskanych jedynie w populacji FAS, może wiązać się z brakiem uwzględnienia zdarzeń występujących przed infuzją produktu Kymriah u wszystkich chorych zakwalifikowanych do leczenia, a tym samym przekładać się na przeszacowanie wyników dla ocenianej interwencji;
- brak badań długoterminowych dotyczących efektywności leku Kymriah. Dane z badania ELIANA (głównego badania dla ocenianej interwencji) dotyczącego najdłuższego okresu obserwacji (mediana 24 mies.) dostępne są jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych (Grupp 2019a, Grupp 2019b), natomiast mediana czasu obserwacji w publikacji pełnotekstowej wynosi 13 miesięcy.

Najdłuższy okres obserwacji raportowany w odnalezionych badaniach typu real-world wynosił 30 mies. (Leahy 2019);

- do badań ELIANA i ENSIGN włączano pacjentów z $\geq 5\%$ blastów w szpiku kostnym natomiast w głównym badaniu uwzględnionym po stronie komparatora, tj. badaniu MT 103-205 kwalifikowano pacjentów z $\geq 25\%$ blastów. Dodatkowo, u 71% pacjentów z badania MT 103-205 do nawrotu choroby doszło w ciągu 6 miesięcy od zastosowania poprzedniego leczenia, co również wskazuje na złe rokowania u pacjentów z r/r B-ALL. Powyższe parametry mogą wskazywać na bardziej zaawansowany stan choroby w momencie rozpoczęcia leczenia u pacjentów leczonych blinatumomabem w badaniu MT 103-205, co może przekładać się na uzyskiwanie gorszych wyników w zakresie efektywności leczenia;
- w badaniu ELIANA, protokół uwzględniał oprócz chemioterapii limfodeplecyjnej również zastosowanie, w celu ustabilizowania stanu klinicznego pacjentów, chemioterapii pomostowej w okresie pomiędzy leukaferezą a podaniem komórek CAR-T. Chemioterapię pomostową zastosowano u 65 z 75 (84%) pacjentów z badania ELIANA, którym podano produkt Kymriah (Maude 2018). Biorąc pod uwagę złożoność ocenianej interwencji, w tym również podanie chemioterapii pomostowej, trudno jednoznacznie stwierdzić czy dodatkowo zastosowane procedury mogą przekładać się na uzyskiwany efekt terapeutyczny;
- [redacted]
- brak dowodów w zakresie efektywności klinicznej produktu Kymriah dla populacji najmłodszych dzieci, wnioskowane wskazanie obejmuje populację dzieci od urodzenia, a tylko jeden pacjent (0,5%) w próbach dla Kymriah miał mniej niż dwa lata;
- większość z pacjentów, dla których analizowane były dane dotyczące jakości życia w badaniu ELIANA uzyskała odpowiedź na leczenie. Po 9. i 12. miesiącu obserwacji nie przedstawiono danych dot. jakości życia dla pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie. Taki sposób pomiaru może zawyżać efektywność terapii w zakresie wpływu na jakość życia.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, *life years gained*) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, *quality adjusted life years*) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 155 514 PLN (3 x 51 838 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności w dożywotnim horyzoncie czasowym (88 lat) z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

W analizie uwzględniono następujące rodzaje kosztów bezpośrednich medycznych:

- koszty stosowanych leków: Kymriah (w tym związane z wytworzeniem i podaniem produktu), chemioterapii i blinatumomabu;
- koszty przeszczepienia komórek krwiotwórczych oraz dalszego leczenia i monitorowania pacjentów po przeszczepieniu;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, diagnostyki i monitorowania leczenia.

W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia pacjentów, u których doszło do niepowodzenia zarówno terapii z zastosowaniem produktu Kymriah, jak i Blincyto. Nie uwzględniono także kosztów potencjalnych terapii stosowanych w celu podtrzymania aktywności komórek CAR-T.

Uwzględniono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Mając na względzie powyższe założenia inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) dla porównania Kymriah vs Blincyto wyniósł: [REDACTED].

Uwzględniając powyższe wartości dla ICUR progowa cena zbytu netto przy aktualnym progu opłacalności wynosi: [REDACTED]

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników miały wpływ m.in. następujące aspekty modelu ekonomicznego:

- [redacted]
- brak uwzględnienia kosztów leczenia pacjentów, u których doszło do niepowodzenia leczenia oraz kosztów potencjalnych terapii stosowanych w celu podtrzymania aktywności komórek CAR-T;
- wyznaczenie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od zdarzeń w ramieniu blinatumomabu na podstawie danych dla tisagenlecleucelu z wykorzystaniem krzywych parametrycznych, co wpływa na niepewność oszacowań;
- brak danych dotyczących długofalowych efektów terapii CAR-T (dane dotyczące przeżycia powyżej 5 lat pochodzą z danych literaturowych nie dotyczących terapii CAR-T) (w tym terapii stosowanych po jej niepowodzeniu lub w celu podtrzymania aktywności CAR-T);
- ekstrapolacja danych dotyczących skuteczności terapii na okres 88 lat w oparciu o badania, dla których najdłuższa mediana okresu obserwacji wynosiła 32,3 mies.;
- brak uwzględnienia spadku użyteczności w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych innych niż zespół uwalniania cytokin;
- brak uwzględnienia chemioterapii i inotuzumabu ozogamycyny jako komparatorów.

Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzono obliczenia własne w zakresie aktualizacji obliczeń wnioskodawcy względem progu opłacalności w wysokości 155 514 PLN (powyżej przedstawiono wnioski i wyniki oszacowań odnoszące się do aktualnego progu).

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2020 poz. 357 z późn. zm.);

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W związku z nieprzedstawieniem w analizie klinicznej badań RCT zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Obliczenia własne Agencji

Wartość ceny zbytu netto produktu leczniczego Kymriah, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu komparatora (Blinicyto) wynosi: [redacted]

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w czteroletnim horyzoncie czasowym. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, zgodnie z CUA tj.:

- koszty wnioskowanej technologii medycznej,
- koszty leków stosowanych w ramach chemioterapii,
- koszty komparatora (blinatumomab),
- koszty przeszczepienia komórek krwiotwórczych oraz koszty dalszego leczenia i monitorowania pacjentów po przeszczepieniu,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia.

Wnioskodawca oszacował populację pacjentów, którzy będą stosować wnioskowaną technologię

Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Kymriah we wnioskowanym wskazaniu wiązać się będzie

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- dane kosztowe zaczerpnięto z analizy ekonomicznej, wobec tego ograniczenia analizy CUA są także ograniczeniami analizy wpływu na budżet;
- [redacted]
- nie przedstawiono uzasadnienia dla założeń dotyczących poziomu przejęcia [redacted] udziałów w rynku. Nie testowano też tego parametru w analizie wrażliwości;
- nie uwzględniono wszystkich dostępnych technologii alternatywnych.

Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzono obliczenia własne uwzględniając liczebność populacji docelowej określoną na podstawie danych NFZ [redacted]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwagi do programu lekowego

Zgodnie z informacjami przedstawionymi we wniosku refundacyjnym, wnioskodawca ubiega się o finansowanie leku w ramach nowego programu lekowego „Leczenie tisagenlecleucelem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B (ICD-10 C91.0)”.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych odnoszących się do wnioskowanego wskazania wydanych przez:

- Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTOK 2020);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2021, NCCN 2020);
- European Society for Medical Oncology (ESMO 2016);

- The Society for Immunotherapy of Cancer (SITC 2020);
- National Cancer Institute (NCI 2020).

Polskie wytyczne PTOK 2020 w leczeniu opornej i nawrotowej B-ALL rekomendują zastosowanie chemioterapii, immunoterapii lub leczenia skojarzonego. Bezpośrednio po uzyskaniu odpowiedzi na chemioterapię i/lub immunoterapię ratunkową powinno się jak najszybciej przeprowadzić allo-HSCT. W leczeniu ratunkowym opornej/nawrotowej B-ALL należy rozważyć zastosowanie przeciwciał monoklonalnych tj. rytuksymab, inotuzumab ozogamycyny, blinatumomab.

Wytyczne NCCN 2021 i NCCN 2020 rekomendują stosowanie m.in. tisagenlecleucelu u pacjentów z B-ALL bez chromosomu Philadelphia (Ph-) po pierwszym nawrocie po HSCT, z zastrzeżeniem, iż dotyczy to pacjentów poniżej 26. roku życia z oporną B-ALL lub minimum 2 nawrotami choroby. W przypadku pacjentów z B-ALL Ph+ tisagenlecleucel jest wymieniany jako jedna z rekomendowanych terapii dla pacjentów z nietolerancją lub opornością na TKI lub w przypadku nawrotu po HSCT. Tisagenlecleucel jest rekomendowany przez wytyczne NCCN 2020 również jako jedna z opcji terapeutycznych dla pacjentów z wielokrotnym nawrotem/chorobą oporną na leczenie. Obok terapii z zastosowaniem tisagenlecleucelu w przypadku B-ALL Ph- wytyczne rekomendują stosowanie różnych schematów chemioterapii, blinatumomab i inotuzumab ozogamycyny (osoby dorosłe). Blinatumomab i inotuzumab ozogamycyny są również rekomendowane do stosowania u pacjentów z B-ALL Ph+.

Wytyczne NCI 2020 w przypadku drugiego lub późniejszego nawrotu wskazują na zastosowanie przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT), jak również chemioterapii z podaniem bortezomibu. Terapia CAR-T obok drugiego ablacyjnego allo-HSCT jest również wymiana w postępowaniu w przypadku nawrotu B-ALL po allo-HSCT. Natomiast zgodnie z wytycznymi postępowanie w przypadku opornej ALL obejmuje blinatumomab, inotuzumab ozogamycyny (nieprzebadany w populacji dzieci) i terapię CAR-T.

Wytyczne SITC 2020 rekomendują stosowanie terapii CAR-T u pacjentów z nawrotową ALL po terapii II i/lub III linii. W przypadku pacjentów z ALL, u których doszło do nawrotu lub oporności na terapię CAR-T, nie udało się osiągnąć konsensusu co do zalecanego, jednego, preferowanego leczenia. Potencjalne opcje mogą obejmować terapię limfocytami CAR-T ukierunkowaną na różne antygeny, blinatumomab lub allo-HSCT (jeśli pacjent się kwalifikuje).

Wytyczne europejskie ESMO z 2016 roku wskazują, że nie ma uniwersalnego schematu leczenia dla tej grupy chorych oraz brakuje dowodów opartych na badaniach randomizowanych. Jako nowe, obiecujące terapie wymieniono leki takie jak blinatumomab, inotuzumab ozogamycyny, terapię CAR-T u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL. Wytyczne wskazują na możliwość przyjmowania CAR-T w ramach badania klinicznego (wytyczne ESMO 2016 zostały opublikowane przed zarejestrowaniem produktu Kymriah w Europie).

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 rekomendacji refundacyjnych, w tym 6 dotyczących stosowania produktu Kymriah u pacjentów do 25 lat z nawrotową, oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B i 1 rekomendacją dotyczącą pacjentów w wieku od 3 do 25 (CADTH 2019).

Wśród pozytywnych, warunkowych rekomendacji tj. NICE 2018, CADTH 2019, NCPE 2019 w uzasadnieniach wskazuje się na ograniczoną liczbę dowodów dot. skuteczności i bezpieczeństwa leczenia oraz wysoki koszt terapii tisagenlecleucelem. W rekomendacjach tych zaznaczono, że pozytywna decyzja uzależniona jest od obniżenia ceny i dalszego zbierania danych dla dłuższego okresu obserwacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii.

Rekomendacje pozytywne zostały wydane przez HAS 2018, ZIN 2018, SMC 2019 i GBA 2020.

W rekomendacji HAS 2018 podkreślono konieczność pozyskania danych dla dłuższego okresu obserwacji, biorąc pod uwagę niepewność dot. skuteczności, bezpieczeństwa krótko- i długoterminowego, a także złożoność procesu leczenia. Dodatkowo wskazano na potrzebę pozyskania danych z badań klinicznych dot. skuteczności i bezpieczeństwa terapii w grupie pacjentów

<3 lat. Z kolei w rekomendacji ZIN 2018 zaznaczono, że stosowanie tisagenlecleucelu we wskazaniu ostrej białaczki limfoblastyczna z komórek B jest zgodne z aktualnym stanem wiedzy i praktyką kliniczną, niemniej zwrócono uwagę na wysoki koszt produktu leczniczego.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Kymriah jest finansowany w [REDAKTOWANE] krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). [REDAKTOWANE]

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 25.09.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.160.2020.20.AP), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Kymriah, (tisagenlecleucelum) w ramach programu: „Leczenie tisagenlecleucelem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B (ICD-10 C91.0)” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2020 poz. 357 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 7/2021 z dnia 25 stycznia 2021 roku w sprawie oceny leku Kymriah, (tisagenlecleucelum) w ramach programu: „Leczenie tisagenlecleucelem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B (ICD-10 C91.0)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 7/2021 z dnia 25 stycznia 2021 roku w sprawie oceny leku Kymriah, (tisagenlecleucelum) w ramach programu: „Leczenie tisagenlecleucelem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B (ICD-10 C91.0)”
2. Raport nr OT.4331.40.2020 Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Kymriah (tisagenlecleucelum) w ramach programu: „Leczenie tisagenlecleucelem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B (ICD-10 C91.0)”