



SPRAWOZDANIE Z PRZEBIEGU NEGOCJACJI REFUNDACYJNYCH

Produktu leczniczego **Tecartus** (*breksukabtagen autoleucel*),
we wskazaniu:

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



WARSZAWA, 29 CZERWCA 2023 ROKU

Wstęp

Komisja Ekonomiczna przeprowadziła negocjacje cenowe w sprawie ustalenia warunków refundacji produktu leczniczego **Tecartus (breksukabtagen autoleucel¹)**, we wskazaniu *nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak z komórek płaszczka (ang. mantle cell lymphoma, MCL) u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (ang. Bruton's tyrosine kinase, BTK)*. Negocjacje dotyczyły jedynej dopuszczanej do obrotu prezentacji leku:

- Tecartus, breksukabtagen autoleucel, dyspersja do infuzji, 0,4 – 2 × 10⁸ komórek, 1, worek 68 ml, kod GTIN: 05909991460662.

Negocjacje odbyły się w dniach: 17 maja 2023 r., 31 maja 2023 r. oraz 14 czerwca 2023 r.

Komisja Ekonomiczna działała kierując się zasadami gospodarności, rzetelności, obiektywizmu, legalizmu oraz równoważenia interesów świadczeniobiorców, Wnioskodawcy oraz płatnika świadczeń zdrowotnych. Pomimo przeprowadzenia trzech tur negocjacji nie uzyskano porozumienia w zakresie instrumentów dzielenia ryzyka, w tym instrumentu opartego o efekty kliniczne. Komisja Ekonomiczna podjęła negatywną uchwałę w zakresie rekomendacji objęcia refundacją produktu leczniczego **Tecartus (breksukabtagen autoleucel)** na warunkach i w zakresie proponowanym przez Wnioskodawcę.

Uchwała Komisji Ekonomicznej została podjęta z uwzględnieniem:

1. opinii Rady Przejrzystości nr 25/2022 z dnia 21 lutego 2022 r. w sprawie technologii lekowych ocenianych pod kątem uwzględnienia na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności;
2. opracowania analitycznego AOTMiT nr 24/2022 z 9 lutego 2022 r. oceny technologii Tecartus (*breksukabtagen autoleucel*) we wskazaniu: *Leczenie nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka (ang. mantle cell lymphoma, MCL) u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (ang. Bruton's tyrosine kinase, BTK)*, stanowiącego załącznik do Raportu AOTMiT dotyczącego oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022;
3. maksymalnej i minimalnej CZN uzyskanej na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej w okresie roku przed złożeniem wniosku dla danej wielkości opakowania i dawki – według danych Wnioskodawcy lek nie był sprzedawany na terytorium RP. Proponowana CZN we wniosku to **zł**;
4. maksymalnej i minimalnej CZN uzyskanej w poszczególnych krajach UE i EFTA w ramach finansowania ze środków publicznych w okresie roku przed złożeniem wniosku dla danej wielkości opakowania i dawki. Według danych Wnioskodawcy lek jest refundowany w 12 z 30 wskazanych krajów UE i EFTA: w Austrii, Belgii, Finlandii, Francji, Słowacji, Włoszech z CZN 1 689 300,00 zł, w Niemczech z CZN 1 323 285,00 zł, w Norwegii z CZN 1 476 532,84 zł, w Grecji z CZN 1 571 049,00 zł, w Szwecji z CZN 1 581 423,30 zł, w Danii z CZN 1 704 501,94 zł oraz w Czechach z CZN 1 808 872,56 zł; dodatkowo lek jest refundowany w Wielkiej Brytanii w CZN 1 682 696,11 zł. W pozostałych krajach UE i EFTA (18/30) nie był dostępny i nie był finansowany.
Według danych zawartych w dostępnej KE bazie EURIPID produkt jest refundowany: w Belgii, Włoszech, Wielkiej Brytanii i dostępny jest w Czechach;
5. informacji o rabatach i upustach oraz porozumieniach cenowych w innych państwach UE i EFTA ujawnionych przez Wnioskodawcę lub dostępnych w domenie publicznej.

¹ zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego Tecartus oraz odnowioną decyzją dopuszczenia do obrotu – obowiązującą międzynarodową nazwą produktu (INN) jest breksukabtagen autoleucel, zmiana obowiązuje od 2.09.2022 r. (decyzja wykonawcza Komisji Europejskiej), natomiast do 1.09.2022 r. obowiązywała nazwa substancji czynnej "autologiczne transdukowane anty-CD19 komórki CD3-dodatnie" i pod taką nazwą przedmiotowy lek znalazł się na liście TLI 2

Lek Tecartus podawany jest jednorazowo, jednak w 5., 4. i 3. dniu przed jego infuzją należy zastosować chemioterapię limfodeplecyjną składającą się z podawanych dożylnie cyklofosfamidu w dawce 500 mg/m² i fludarabiny w dawce 30 mg/m², a na około godzinę przed infuzją leku Tecartus zaleca się podanie premedykacji, tj. paracetamolu w dawce 500–1000 mg doustnie i difenhydraminy w dawce 12,5–25 mg dożylnie lub doustnie (lub równoważnej), aby zminimalizować ryzyko ostrych reakcji związanych z infuzją.

Niezwykle ważne jest codzienne monitorowanie pacjenta po infuzji leku Tecartus przez okres przynajmniej pierwszych 10 dni od podania leku, ze względu na możliwe wystąpienie objawów zespołu uwalniania cytokin (CRS), zdarzeń neurologicznych i innych toksyczności.

Zgodnie z aktualnym dokumentem Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Tecartus, jego zarejestrowanymi wskazaniami są: leczenie nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka (ang. mantle cell lymphoma, MCL) u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (ang. Bruton's tyrosine kinase, BTK) oraz leczenie nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ang. acute lymphoblastic leukaemia, ALL) wywodzącej się z prekursorów limfocytów B u dorosłych pacjentów w wieku 26 lat i starszych.

Wskazanie rejestracyjne zgodne z ChPL w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka jest tożsame ze wskazaniem dla tego leku jako technologii lekowej o wysokim poziomie innowacyjności.

OCENA POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Chłoniak z komórek płaszczka (ang. mantle cell lymphoma, MCL) to nowotwór złośliwy, należący do grupy chłoniaków nieziarniczych (ang. non-Hodgkin lymphomas, NHL), stanowiący 5-7% wszystkich chłoniaków nieziarniczych. Wywodzi się z dojrzałych, obwodowych limfocytów B i nacieka strefę płaszczka wokół ośrodków namnażania węzłów chłonnych. Pierwotnym zaburzeniem cytogenetycznym jest w zdecydowanej większości przypadków translokacja t (11;14) i związana z nią nadekspresja cykliny D1. Są one przyczyną głębokich zaburzeń cyklu komórkowego, które stosunkowo szybko doprowadzają do powstania wtórnych zaburzeń cytogenetycznych warunkujących oporność na immunochemioterapię. MCL wykazuje cechy zarówno chłoniaków o przebiegu agresywnym (szybki wzrost), jak i przewlekłym (nieuleczalność). Choroba ma charakter uporczywie nawrotowy, a wraz z jej postępem okresy remisji stają się coraz krótsze.

Chłoniak MCL najczęściej zajmuje węzły chłonne, ale też śledzionę i szpik. Roczną zapadalność szacuje się na 1-3/100 000 osób, z medianą wieku w chwili rozpoznania równą 68 lat.

U większości chorych w chwili rozpoznania stwierdza się III lub IV stopień klinicznego zaawansowania choroby z towarzyszącymi: limfadenopatią, hepatosplenomegalią i zajęciem szpiku kostnego. Mediana przeżycia całkowitego (OS) wynosi 3–5 lat, w większości jest to choroba nieuleczalna, zaś pacjenci z progresją choroby po leczeniu inhibitorem BTK mają bardzo złe rokowanie, z obiektywną odpowiedzią występującą u od 25% do 42% pacjentów i medianą przeżycia całkowitego od 6 do 10 miesięcy w przypadku terapii ratunkowych.

Analizowane wskazanie obejmuje pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka, po co najmniej dwóch liniach leczenia systemowego, w tym leczeniu inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (np.: ibrutinib). Jedynie amerykańskie wytyczne odnoszą się bezpośrednio do analizowanej populacji zalecając przedmiotowy produkt leczniczy, nie wskazując przy tym żadnej alternatywnej technologii. Jednakże jako alternatywę dla terapii ocenianej, na podstawie zebranych informacji z wytycznych klinicznych, przyjęto: lenalidomid ± rytuksymab, temsyrolimus ± chemioterapia/rytuksymab, bortezomib ± chemioterapia oraz chemioterapie ratunkowe, które są dobrane indywidualnie dla każdego pacjenta.

WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

Wielkość populacji docelowej AOTMiT oszacowała w oparciu o dostępne dane epidemiologiczne z EPAR oraz najlepsze dostępne źródła dotyczące rozpowszechnienia poszczególnych problemów zdrowotnych. Uwzględniono ponadto opinię eksperta pochodzącą z raportu (analizy weryfikacyjnej) opracowywanego przez AOTMiT. Na podstawie zebranych danych trudno jest oszacować liczbę pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka w Polsce, którzy spełnialiby kryteria kwalifikacji do zastosowania produktu Tecartus.

Wielkość populacji docelowej oszacowano na 232 osoby (wariant maksymalny: 300, wariant minimalny: 140). Należy jednak zauważyć, że w oszacowaniach tych nie uwzględniono zawężenia wskazania do pacjentów po niepowodzeniu terapii inhibitorem BTK, oraz tego, że lek Tecartus, jako terapia CAR-T może być podawany jedynie w certyfikowanych ośrodkach przez odpowiednio przeszkolony zespół. Podsumowując, o czym pisze sam AOTMiT, powinno się wziąć pod uwagę węższą populację kwalifikującą się do leczenia przedmiotową terapią, niż uwzględniono w oszacowaniach populacyjnych wykonanych przez AOTMiT.

Oszacowana przez Wnioskodawcę w załączonej do wniosku analizie wpływu na budżet populacja docelowa stosująca w wariantcie nowym przedmiotowy lek jest stanowczo niższa niż wskazana przez AOTMiT i wynosi pacjentów w I roku refundacji i pacjentów w II roku refundacji.

Oszacowanie przez Wnioskodawcę liczebności populacji docelowej, która rozpocznie terapię z zastosowaniem breksukabtagenu autoleucelu przeprowadzono z uwzględnieniem 3 grup pacjentów: subpopulacji pacjentów po leczeniu ibrutynibem (jeden z inhibitorów BTK) w ramach RDTL, subpopulacji pacjentów po leczeniu innymi poza ibrutynibem inhibitorami BTK w ramach RDTL, subpopulacji pacjentów po leczeniu ibrutynibem w programie lekowym oraz przy uwzględnieniu szacowanych w scenariuszu nowym procentowych udziałów tej terapii w rynku.

JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

Ocena kliniczna AOTMiT dotycząca skuteczności i bezpieczeństwa stosowania przedmiotowej terapii została wykonana na podstawie wyników badania rejestracyjnego produktu leczniczego Tecartus (ZUMA-2), które jest jednoramiennym, niekontrolowanym, wieloośrodkowym badaniem fazy II prowadzonym metodą otwartej próby w dwóch kohortach zależnych od dawki w populacji pacjentów z opornym/nawrotowym chłoniakiem z komórek płaszczą, którzy uprzednio otrzymywali chemioterapię zawierającą antracyklinę lub bendamustynę, przeciwciała anti-CD20 oraz inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona. W fazie początkowej (screening) główna kohorta (kohorta 1) obejmowała 80 pacjentów przypisanych do leczenia KTE-X19 w docelowej dawce 2×10^6 komórek CAR- T anti-CD19 / kg. Siedemnaście osób zostało włączonych do kohorty 2 i otrzymało $0,5 \times 10^6$ komórek CAR- T anti-CD19 / kg.

Mediana wieku wynosiła 65 lat (38-79). Mężczyźni stanowili 84% włączonych pacjentów.

W komentarzu do wyników skuteczności w badaniu, Europejska Agencja Leków dopuściła brak grupy kontrolnej z aktywnym komparatorem na podstawie opinii naukowej.

Jakość badania rejestracyjnego ZUMA-2 oceniono według narzędzia NICE dla badań jednoramiennych na 7/8 pkt. Odjęto 1 punkt za brak informacji o przeprowadzeniu rekrutacji pacjentów w sposób konsekwentny. Co istotne, zidentyfikowano wiele ograniczeń, które mogą wpływać na niepewność oszacowań przedstawionych w badaniu, np.:

- badanie jednoramienne bez grupy kontrolnej;
- badanie prowadzone metodą otwartej próby;
- badanie nie zostało jeszcze ukończony, ale nie rekrutuje już pacjentów;
- krótki okres obserwacji;
- niewielka liczba pacjentów uczestniczących w badaniu;
- niepewność co do występowania potencjalnego efektu przeniesienia u pacjentów poddanych terapii pomostowej; - zdefiniowanie łączonego wskaźnika kontroli dla ORR oparte było na metaanalizie 6 badań; EMA wskazała na niepewność co do określania wskaźnika kontroli dla ORR w grupie historycznej dla pierwszorzędowego punktu końcowego i reprezentatywności populacji metaanalizy dla populacji z badania ZUMA-2;
- brak wyznaczenia mediany OS i PFS;
- opisowe zmiany w ocenie jakości życia.

OCENA SIŁY INTERWENCJI

Skuteczność

Uwzględniono wyniki badania rejestracyjnego ZUMA-2.

Do kohorty nr 1 w badaniu ZUMA-2 włączono 74 chorych, którzy przeszli leukaferezę. KTE-X19 wyprodukowano dla 71 (96%) pacjentów, a 68 (92%) otrzymało infuzję produktu Tecartus w docelowej dawce 2×10^6 komórek CAR-T anty-CD19 /kg. Populacja ITT zdefiniowana była jako wszyscy pacjenci, których poddano leukaferezie. Mediana okresu obserwacji wynosiła 16,8 mies. dla populacji ITT, a okres obserwacji – do 36 mies. (data odcięcia danych 31.12.2019 r.)

W trakcie badania ZUMA-2 oceniano przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji, jakość życia, czas trwania odpowiedzi oraz najlepszą obiektywną odpowiedź wg klasyfikacji Lugano, zdefiniowany jako pierwszorzędowy punkt końcowy badania.

W analizie pełnego zbioru, przeżycie całkowite (OS) zdefiniowano jako czas od daty przystąpienia do badania (tj. daty wykonania leukaferozy) do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Mediana czasu przeżycia nie została osiągnięta (rama czasowa: 36 miesięcy obserwacji), natomiast wskaźnik przeżycia całkowitego 36-miesięcznego wynosił 63,2% (95% CI: 48,5 – 74,8).

Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla populacji ITT wynosiła 16,2 mies. (95% CI: 9,9 – NR), a wskaźnik dla PFS 36-miesięcznego był równy 43% (95% CI: 26,7 – 58,3).

Wyniki skuteczności w zakresie odpowiedzi na leczenie były następujące:

- pierwszorzędowy punkt: ORR (obiektywna odpowiedź na leczenie): 84% (95% CI: 73,4 – 91,3);
- mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR): nie została osiągnięta (najdłużej trwająca odpowiedź trwała 35 miesięcy);
- całkowita odpowiedź na leczenie (CR) - wchodzi w skład ORR: 59% (95% CI: 47,4 – 70,7);
- częściowa odpowiedź na leczenie (PR) – wchodzi w skład ORR: 24% (95% CI: 15,1 – 35,7).

Ocenę jakości życia przeprowadzono na podstawie kwestionariusza EQ-5D oraz wizualnej skali analogowej VAS. Badanie kwestionariuszem EQ-5D wykazało, że we wszystkich 5-ciu domenach w ocenie pacjentów kryteria w skali EQ-5D mają niższą wartość w 4 tygodniu obserwacji, niż w trakcie kwalifikacji do badania i wracają do zbliżonych wartości wyjściowych w 6 miesiącu. W wizualnej skali analogowej (VAS) EQ-5D mediana wyniku wyjściowego wyniosła 85,0 (zakres: 75 do 95), po 4 tygodniach 78,0 (zakres: 60 do 89), z medianą 83,0 (zakres: 70 do 92) w 3 miesiącu i 90,0 (zakres: 80 do 95) w 6 miesiącu.

Bezpieczeństwo

W ramach analizy profilu bezpieczeństwa przedstawiono wyniki pochodzące także z badania ZUMA-2. Leczenie KTE-X19 w tym badaniu wiązało się z dużą częstością występowania zdarzeń niepożądanych/ działań niepożądanych (AE/ADR), a znaczna część AE/ADR miała nasilenie ≥ 3 stopnia i/lub była zaliczana do ciężkich AE/ADR:

- u wszystkich 82 pacjentów leczonych w badaniu ZUMA-2 KTE-X19 wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane;
- łącznie u 98% pacjentów z obu badanych kohort zaobserwowano zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w trakcie lub po infuzji KTE-X19 (TEAE). Wśród najczęstszych TEAE dowolnego stopnia zgłoszonych u $>20\%$ pacjentów były: gorączka (93%), niedociśnienie (56%), dreszcze (39%), drżenie (38%), niedotlenienie (37%), niedokrwistość (34%), zmniejszenie liczby leukocytów (33%), zmniejszenie liczby neutrofilii (30%), tachykardia (30%), zmęczenie (29%), ból głowy (27%), zmniejszenie liczby płytek krwi (27%), encefalopatia (26%), hipalbuminemia (26%), stan splątania (24%), hiponatremia (24%), zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (23%), hipofosfatemia (22%), nudności (22%), duszności (21%);
- zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w trakcie lub po infuzji KTE-X19 (TEAE) stopnia ≥ 3 zgłaszało 79% pacjentów w kohorcie 1 i 71% pacjentów w kohorcie 2, a TEAE stopnia 5. wystąpiło u 1 pacjenta w kohorcie 1;

- ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 48 osób (71%) w kohorcie 1 i u 8 osób (57%) w kohorcie 2;
- trzech pacjentów (4%) zmarło z powodu AE, w tym: jeden przypadek uznano za związany z chemioterapią kondycjonującą, ale niezwiązany z KTE-X19, kolejny przypadek uznano za związany z chemioterapią kondycjonującą i KTE-X19 – kohorta 1; trzeci pacjent zmarł na skutek wcześniejszego stanu chorobowego, który nie został uznany za związany z badanym leczeniem – kohorta 2;
- żaden z pacjentów nie przerwał leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

Istotne zidentyfikowane zdarzenia niepożądane to: CRS, neurotoksyczność, cytopenie, infekcje, hipogammaglobulinemia. Łącznie w obu kohortach u zdecydowanej większości pacjentów występowały CRS (91% pacjentów) i zdarzenia neurologiczne (68% pacjentów). U znacznej części pacjentów raportowano również trombocytopenię (70%), neutropenię (85%) lub niedokrwistość (66%). Około połowa pacjentów cierpiała na epizod infekcyjny, a około 16% pacjentów miało hipogammaglobulinemię.

OCENA FARMAKOEKONOMICZNA

Przeprowadzone analizy AOTMiT wskazują, że oszacowany koszt leku Tecartus dla jednego pacjenta wynosi ok. **zł.** Zgodnie z ChPL, przed rozpoczęciem leczenia produktem Tecartus, niezbędnym etapem jest przeprowadzenie przez 3 dni chemioterapii limfodeplecyjnej złożonej z cyklofosfamidu i fludarabiny w podaniu dożylnym. Oszacowany koszt powyższego schematu chemioterapii wynosi **921,00 zł**. Należy podkreślić, że ze względu na brak refundacji cyklofosfamidu w ocenianym wskazaniu oraz braku refundacji fludarabiny w postaci dożylnej w Polsce, przedstawione oszacowania mogą być ograniczone błędem i stanowią wartości orientacyjne.

Łącznie koszty terapii jednorazowej na jednego pacjenta zgodnie z analizą AOTMiT wynoszą **zł.**

Przy uwzględnieniu oszacowanej średniej wielkości populacji, tj. 232 pacjentów (min 140, max 300), roczne koszty refundacji oszacowane przez AOTMiT wahałyby się od ok. **zł do ok. zł (średnio zł).**

W związku z ograniczeniami, wynikającymi z przedstawionych w analizie danych (w szczególności w zakresie przeżycia, osiągnięcia trwałej remisji, profilu oraz czasu wystąpienia możliwych zdarzeń niepożądanych), AOTMiT odstąpił od przeprowadzania analizy kosztu-użyteczności/ kosztowej efektywności wraz ze wskaźnikami inkrementalnymi (odpowiednio ICUR/ ICER).

W toku procesu negocjacyjnego Wnioskodawca zaproponował korzystniejsze warunki kosztowe niż przyjęte pierwotnie przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Dla warunków finansowych zaproponowanych we wniosku (CZN) koszt terapii na pacjenta (tj. jednorazowego podania leku) wynosiłby **zł**. Ponadto, wg założeń Wnioskodawcy przedstawionych w załączonej do wniosku analizie wpływu na budżet, m.in. dotyczących liczebności populacji docelowej stosującej przedmiotowy lek, oszacowany inkrementalny wpływ na budżet objęcia refundacją tego leku wyniósłby **zł w I roku i zł w II roku**, w tym wydatki na wnioskowany lek szacowane byłyby na **zł w I roku i zł w II roku**.

Natomiast zgodnie z ostatnią propozycją cenową Strony koszt terapii na jednego pacjenta wynosiłby **zł vs. oferta Komisji Ekonomicznej kosztu terapii na jednego pacjenta na poziomie zł.**

NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

Na podstawie opracowania analitycznego nr 24/2022 Agencji dla leku Tecartus można wskazać, że:

- przedstawione w analizie dane charakteryzują się wysoką niepewnością;
- dostępne dane są niekompletne i niezbędne są dodatkowe dane, aby potwierdzić długotrwałą skuteczność produktu leczniczego Tecartus;
- szczególnie wrażliwym punktem są oszacowania dotyczące skuteczności terapeutycznej w dłuższym horyzoncie obserwacji (tj. powyżej 12 miesięcy od podania terapii), co w istotny sposób warunkuje oszacowania dotyczące efektywności kosztowej stosowanej technologii;

- oszacowania przedstawione w analizach HTA innych autorów w sposób istotny różnią się założeniami oraz przedstawionymi wynikami;
- w ocenie NICE (2021) sugeruje się, iż śmiertelność u pacjentów, którzy zastosowali leczenie, będzie wyższa niż w populacji generalnej nawet w przypadku pełnego wyleczenia;
- nieznane jest również to, czy osoby po leczeniu (w tym wyleczeniu) wykazują podobną użyteczność stanów zdrowia co osoby w pełni zdrowe. Warunkuje to dodatkową niepewność związaną z QALYG.

Przygotowania do negocjacji

Przed przystąpieniem do negocjacji Komisja Ekonomiczna przeanalizowała cały dostępny materiał dotyczący sprawy, ze szczególnym uwzględnieniem skuteczności, bezpieczeństwa i warunków ekonomicznych, w tym dotyczących kosztów dostępnych terapii finansowanych ze środków publicznych w leczeniu chorych na chłoniaka z komórek płaszczka, a dodatkowo także refundowanych już terapii CAR-T.

Kwestiami dyskutowanymi przez Komisję Ekonomiczną przed przystąpieniem do negocjacji były:

- zaproponowanie takich instrumentów dzielenia ryzyka, aby zbliżyć się do progu efektywności kosztowej, m.in. założenie uzyskania efektywnego kosztu leczenia produktem Tecartus na poziomie zbliżonym do 15-krotności PKB per capita;
- oszacowania CZN, jaka powinna być zaoferowana w Polsce poprzez uwzględnienie referencji zewnętrznej, w oparciu o ceny leku Tecartus obowiązujące w innych krajach Europy (iloraz różnicy obowiązujących cen skrajnych: max - min i liczby krajów, w których produkt jest refundowany wskazuje wartość, o którą winna być pomniejszona cena niemiecka przy aplikacji w Polsce) i wewnętrzną uwzględniającą CZN innych technologii CAR-T refundowanych w Polsce.

Propozycje Komisji Ekonomicznej stanowiły realizację przyjętej strategii negocjacyjnej, która wynikała z obowiązku uwzględnienia kryteriów wskazanych w art. 19 ust. 2 ustawy o refundacji, zgodnie z którymi mają być prowadzone negocjacje w Wnioskodawcą, jak również realizacji obowiązku określenia w czasie negocjacji, zgodnie z art. 36 ust. 3 ustawy o refundacji, klinicznie istotnych punktów końcowych oraz ustalania mechanizmu podziału ryzyka opartego o wyniki kliniczne, z uwzględnieniem identyfikowanych obszarów ryzyka i niepewności we wnioskowanym wskazaniu, dla którego mediana wieku w momencie rozpoznania wynosi 68 lat. W trakcie prowadzonych negocjacji Komisja Ekonomiczna poszukiwała porozumienia równoważącego interes Wnioskodawcy interesem świadczeniobiorców i płatnika publicznego w obszarach, które Wnioskodawca wskazał jako negocjowalne (możliwe do negocjacji), a które uwzględniałyby właściwości technologii i przesłanki strategii negocjacyjnej przyjętej przez KE.

Strategia realizowana przez zespoły negocjacyjne Komisji Ekonomicznej

Biorąc pod uwagę okoliczności opisane powyżej, wyniki przedstawionych badań klinicznych oraz zidentyfikowane obszary niepewności, przyjęto następujące założenia procesu negocjacyjnego:

1. dążenie do zapewnienia leczenia produktem leczniczym Tecartus pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego zaproponowane w projekcie programu lekowego opracowanym przez MZ (uwzględniającego drobne modyfikacje wnioskowane przez Wnioskodawcę);
2. uzyskanie efektywnego kosztu leczenia produktem Tecartus na akceptowalnych warunkach cenowo kosztowych, pozostających w relacji z wartością 3 x PKB per capita;
3. ustalenie maksymalnego wpływu na budżet płatnika kosztu refundacji leku w I roku i w II roku, mając na uwadze prognozowaną przez Wnioskodawcę liczebność populacji docelowej;
4. osiągnięcie racjonalnych, akceptowalnych i mieszczących się w granicach rozsądku relacji pomiędzy uzyskiwanymi efektami terapii CAR-T z zastosowaniem leku Tecartus a ponoszonymi przez płatnika publicznego kosztami jego finansowania;

5. oparcie zapisów instrumentów dzielenia ryzyka o wyniki kliniczne, które zapewniłyby proporcjonalność względem kosztów ponoszonych przez Płatnika publicznego z uwzględnieniem czasu ich stosowania.

Propozycje Komisji Ekonomicznej stanowiły realizację przyjętej strategii negocjacyjnej. Komisja Ekonomiczna poszukiwała porozumienia równoważącego interes Wnioskodawcy i płatnika publicznego, które godziłoby zalety ocenianej technologii i założenia strategii negocjacyjnej przyjętej przez KE.

Negocjacje – ostatnia faza

Podczas ostatniego spotkania negocjacyjnego 14 czerwca 2023 r. Wnioskodawca przedstawił następujące propozycje:

Propozycja Wnioskodawcy:

1. **CZN:**

zł

2. **RSS:**

Oparty o wyniki kliniczne:

Inne elementy RSS:

- Cena hurtowa brutto dla świadczeniodawcy:

zł;

- CAP:

1) okres pierwszych 12-miesięcy (365 dni) obowiązywania decyzji refundacyjnej:

2) okres od 13-tego do 24-tego miesiąca obowiązywania decyzji refundacyjnej:

Inne elementy oferty Wnioskodawcy:

Propozycja Komisji Ekonomicznej (ostatnie negocjacje):

1. CZN:

1 272 000,00 zł

2. RSS:

Oparty o wyniki kliniczne:

zwrot do Narodowego Funduszu Zdrowia za każdego pacjenta, który zmarł w okresie 3 lat od podania leku, na poniższych zasadach:

- zgon do 6 miesiąca włącznie zwrot kwoty 703 704,00 zł;
- zgon od 7 do 12 miesiąca włącznie zwrot kwoty 586 420,00 zł;
- zgon od 13 do 18 miesiąca włącznie zwrot 469 136,00 zł;
- zgon od 19 do 24 miesiąca włącznie zwrot 351 852,00 zł;
- zgon od 25 do 30 miesiąca włącznie zwrot 234 568,00 zł;
- zgon od 31 do 36 miesiąca włącznie zwrot 117 284,00 zł;

Inne elementy RSS:

- Cena hurtowa brutto dla świadczeniodawcy:

879 630,00 zł

- CAP:

CAP na liczbie pacjentów finansowanych przez płatnika publicznego - w I roku obowiązywania decyzji refundacyjnej, ___ w II roku obowiązywania decyzji refundacyjnej, po przekroczeniu których lek Tecartus dostarczany będzie w cenie 1,08 zł za opakowanie.

- Dodatkowo zwrot do Narodowego Funduszu Zdrowia kwoty 117 284,00 zł za każdego pacjenta, który przy ocenie w 36 miesiącu od podania leku nie pozostaje w całkowitej remisji (CR);

Wynik negocjacji

NIE osiągnięto porozumienia w zakresie:

- ceny zbytu netto wnioskowanego produktu leczniczego;
- zastosowania instrumentu dzielenia ryzyka, polegającego na zmniejszeniu kosztu jednostkowego opakowania dla szpitala i płatnika (CHB);
- zastosowaniu instrumentu podziału ryzyka opartego o wyniki kliniczne.

OSIĄGNIĘTO porozumienie w zakresie:

- Instrumentu dzielenia ryzyka CAP – jedynie odnośnie liczby pacjentów, jednakże mając na uwadze brak zgodności co do CHB max w RSS, ogólnie ten element RSS w przeliczeniu na wartość kwotową jest rozbieżny między propozycją Wnioskodawcy a oczekiwaniami KE.

Pomimo przeprowadzenia trzech tur negocjacji nie osiągnięto porozumienia z Wnioskodawcą w zakresie uzgodnienia:

- 1) mechanizmów podziału ryzyka opartych o wyniki kliniczne, o których mowa w art. 36 ust. 3 ustawy o refundacji.;
- 2) warunków kosztowych wnioskowanej technologii;
- 3) ustalenia okresu po podaniu leku dla którego będą obowiązywać zwroty do płatnika publicznego za nieskuteczną terapię, tj. zgony i brak całkowitej remisji u żyjących pacjentów, na zakończenie 36 miesiąca od podania leku;

Ustalenie mechanizmu podziału ryzyka opartego o wyniki kliniczne ma charakter obligatoryjny, aby można było zakończyć porozumieniem negocjacje cenowe i w ocenie Komisji Ekonomicznej nie został wypełniony przez Wnioskodawcę, a dotychczasowy przebieg negocjacji i ich wyniki wskazują na brak jakiegokolwiek obszaru porozumienia spośród powyższych, uzasadniających ewentualną uchwałę o skierowaniu wniosku na dodatkowe negocjacje. W związku z powyższym Komisja na podstawie art. 36 ust. 6 ustawy o refundacji, podjęła jednogłośnie uchwały negatywne w sprawie objęcia refundacją wnioskowanej technologii na proponowanych przez Wnioskodawcę warunkach.

Podsumowanie

Chłoniak z komórek płaszczą (MCL) należy do grupy złośliwych, agresywnych chłoniaków nieziarniczych wywodzących się z dojrzałych limfocytów B. Najczęściej zajmuje węzły chłonne, ale też śledzionę i szpik. Mediana wieku zachorowania w chwili rozpoznania wynosi 68 lat, a roczną zapadalność szacuje się na 1-3/100 000 osób. U większości chorych w chwili rozpoznania stwierdza się III lub IV stopień klinicznego zaawansowania choroby z towarzyszącymi: limfadenopatią, hepatosplenomegalią i zajęciem szpiku kostnego. Mediana przeżycia całkowitego (OS) wynosi 3–5 lat, a choroba w większości jest nieuleczalna. Co istotne, pacjenci z progresją choroby po leczeniu inhibitorem BTK mają bardzo złe rokowanie, z obiektywną odpowiedzią występującą u od 25% do 42% pacjentów i medianą przeżycia całkowitego od 6 do 10 miesięcy w przypadku terapii ratunkowych.

Lek Tecartus to produkt terapii genowej CAR-T, zawierający genetycznie zmodyfikowane autologiczne limfocyty T transdukowane ex vivo, tj. przeprogramowane własne limfocyty T pacjenta za pomocą transgeny kodującego chimeryczny receptor antygenowy, w celu zidentyfikowania i wyeliminowania komórek nowotworowych. Produkt podaje się pacjentowi jednorazowo.

W leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka MCL, w przypadku nawrotu lub oporności na inhibitory BTK nie ma standardowego leczenia, a możliwe opcje terapeutyczne to stosowanie temsylolimusu, wenetoklaksu, bortezomibu (jeśli inhibitor BTK jest przeciwwskazany) u młodszych pacjentów allo-HSCT, immunochemioterapii (np. bendamustyna w monoterapii lub w połączeniu z rytuksymabem lub rytuksumab, bendamustyna i cytarabina – schemat R-BAC). Nie wszystkie z tych terapii są refundowane w tym wskazaniu (bortezomid).

Wyniki analizowanego badania rejestracyjnego dla Tecartus wskazują co prawda na wysoką skuteczność leku, jednakże dostępne dane są niekompletne i niezbędne są dodatkowe wyniki, aby potwierdzić długotrwałą skuteczność i bezpieczeństwo. Natomiast dostępne wyniki skuteczności klinicznej (ORR 84%: CR 59%, PR 24%, PFS mediana 16,2 miesiąca, PFS-36 miesięczne 43%, OS mediana nie osiągnięto, OS-36 miesięczne 63,2%) oraz bezpieczeństwa (AE wystąpiły u wszystkich pacjentów: CRS u 91%, zdarzenia neurologiczne u 63%, trombocytopenia u 74%, neutropenia u 87%, niedokrwistość u 69%, infekcje u 56%; SAE wystąpiły u 48 osób (71%) w kohorcie 1, ciężkie zdarzenia neurologiczne wystąpiły u 22 osób (32%), 2 pacjentów (3%) zmarło z powodu zdarzeń niepożądanych stopnia 5 innych niż progresja) nie uzasadniają warunków zaproponowanych przez Wnioskodawcę w wyniku negocjacji.

Uwzględniając powyższe oraz biorąc pod uwagę przebieg jak i wynik prowadzonych z Wnioskodawcą negocjacji przyjęcie propozycji Wnioskodawcy stanowiłoby naruszenie zasad statuowanych przepisami **§ 1 Zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 1 września 2011 r. w sprawie Komisji Ekonomicznej**, w których wskazano, że Komisja realizuje zadania kierując się względami gospodarności, rzetelności, obiektywizmu, legalizmu oraz równoważenia interesów świadczeniobiorców, podmiotów, z którymi są prowadzone negocjacje oraz płatnika świadczeń zdrowotnych.

Mając na uwadze przepis **art. 36 ust. 6 ustawy**, tj. w przypadku wniosków, o których mowa w **art. 24 ust. 1 pkt 1b tego aktu normatywnego**, w braku porozumienia z Wnioskodawcą Komisja podjęła uchwałę negatywną w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu dla leku **Tecartus**. Tym samym **Komisja Ekonomiczna nie rekomenduje objęcia** refundacją innowacyjnej technologii lekowej pod nazwą **Tecartus** na zaproponowanych przez Wnioskodawcę w toku negocjacji warunkach. Co więcej należy wskazać, iż Wnioskodawca wniósł o przyjęcie propozycji przedstawionej w dniu 14 czerwca 2023 r. w piśmie jako ostatecznej, co zamknęło Komisji Ekonomicznej możliwość dalszych negocjacji.



ZAŁĄCZNIK DO SPRAWOZDANIA

PROGRAM LEKOWY

wersja stanowiąca propozycję Wnioskodawcy dołączone do wniosku (projekt do rozpoczęcia negocjacji)

LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKI ROZLANE Z DUŻYCH KOMÓREK B ORAZ INNE CHŁONIAKI B-KOMÓRKOWE (ICD-10: C83, C85)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Leczenie chorych na chłoniaka z komórek płaszcza (MCL) (ICD-10: C85.7) breksukabtagenem autoleucel</p> <p>1.1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. CAR-T powołany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>Kwalifikacja do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się w oparciu o ocenę stanu klinicznego pacjenta.</p> <ol style="list-style-type: none"> wiek 18 lat i powyżej; udokumentowana diagnoza opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszcza (MCL); stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (inhibitor BTK); oporność na leczenie zdefiniowana jako nieosiągnięcie pełnej remisji (CR) lub częściowej remisji (PR) po ostatnim schemacie leczenia lub progresja choroby po ostatnim schemacie leczenia; stan sprawności według ECOG 0 lub 1; czynność serca, wątroby, nerek oraz płuc pozwalająca w ocenie lekarza prowadzącego na przeprowadzenie terapii; 	<p>1. Leczenie chorych na chłoniaka z komórek płaszcza (MCL) (ICD-10: C85.7) breksukabtagenem autoleucel</p> <p>1.1. Dawkowanie</p> <p>Schemat dawkowania breksukabtagenu autoleucel zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego.</p> <p>Chemioterapię limfodeplecyjną należy stosować zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego. Przed podaniem breksukabtagenu autoleucel zaleca się zastosowanie premedykacji zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego.</p> <p>Breksukabtagenem autoleucel musi być podawany w wykwalifikowanym ośrodku posiadającym certyfikację Podmiotu Odpowiedzialnego zgodnie z wymogami EMA oraz akceptacją MZ po pozytywnej opinii</p>	<p>1. Leczenie chorych na chłoniaka z komórek płaszcza (MCL) (ICD-10: C85.7) breksukabtagenem autoleucel</p> <p>1.1. Badania</p> <p>1.1.1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> badanie fizykalne i ocena objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego; morfologia krwi obwodowej z rozmazem; ocena funkcji wątroby (AlAT, AspAT, stężenie bilirubiny w surowicy); ocena funkcji nerek (stężenie kreatyniny w surowicy i klirens kreatyniny); ocena płynu mózgowo-rdzeniowego (w uzasadnionych przypadkach); test na HIV (przeciwciała anty-HIV w surowicy); oznaczenie markerów wirusa zapalenia wątroby typu B (HBsAg, anty-HBc, anty-HBs – w przypadku dodatnich anty-HBc wykonać HBV DNA);

<p>7) możliwość zastosowania u leczonych kobiet w wieku rozrodczym oraz mężczyzn (i ich partnerów seksualnych) skutecznych metod antykoncepcji w okresie co najmniej 12 miesięcy po infuzji breksukabtagenu autoleuceel.</p> <p>Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>U chorych można zastosować jedno przetoczenie CAR-T (tj. podanie breksukabtagenu autoleuceel). Maksymalny czas opieki w ramach programu lekowego wynosi 12 miesięcy od dnia podania CAR-T.</p> <p>1.3. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do włączenia do programu</p> <p>Obecne co najmniej jedno z poniższych kryteriów podczas kwalifikacji do programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą; 2) ciąża lub karmienie piersią; 3) aktywne niekontrolowane zakażenie systemowe; 4) aktywna obturacyjna lub restrykcyjna choroba płuc; 5) aktywna hemoliza; 6) aktywna koagulopatia; 7) zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) przez chłoniaka lub przez inne choroby obejmujące OUN; 8) zakażenie HIV; 9) aktywne wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C; 10) aktywna choroba autoimmunologiczna; 11) pierwotny niedobór odporności; 	<p>Krajowej Rady Transplantacyjnej odnośnie pobierania i wykorzystania autologicznych limfocytów. Terapię należy rozpoczynać pod nadzorem fachowego personelu medycznego doświadczonego w leczeniu nowotworów układu krwiotwórczego i chłonnego oraz przeszkolonego w podawaniu i postępowaniu z pacjentami leczonymi breksukabtagenem autoleuceel.</p> <p>1.2. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania, przechowywania, przygotowania i usuwania produktu leczniczego</p> <p>Postępowanie zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego.</p>	<p>8) oznaczenie markerów wirusa zapalenia wątroby typu C (anty-HCV, HCV RNA – w przypadku dodatnich anty HCV);</p> <p>9) EKG i ECHO/MUGA;</p> <p>10) badania radiologiczne potwierdzające wznowę lub oporność choroby, z zastosowaniem CT lub NMR lub PET-CT;</p> <p>11) oznaczenie parametrów krzepnięcia krwi (PT, aPTT, INR, D-dimer, fibrynogen);</p> <p>12) test ciążowy (u kobiet z możliwością zajścia w ciążę).</p> <p>1.1.2. Badania bezpośrednio przed podaniem breksukabtagenu autoleuceel</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi obwodowej z rozmazem; 2) białka ostrej fazy (CRP, ferrytyna); 3) oznaczenie parametrów krzepnięcia krwi (PT, aPTT, INR, fibrynogen); 4) ocena funkcji nerek (jak wyżej); 5) ocena funkcji wątroby (jak wyżej). <p>1.1.3. Badania w dniu następnym po podaniu breksukabtagenu autoleuceel</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi obwodowej z rozmazem; 2) oznaczenie parametrów krzepnięcia krwi (PT, aPTT, INR, D-dimer, fibrynogen); 3) dodatkowo w sytuacji podejrzenia wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (CRS): CRP, ferrytyna, LDH.
--	--	--

<p>12) aktywna, przewlekła lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD) po przeszczepie allogenicznym komórek macierzystych;</p> <p>13) żywa sześciennek podana w ciągu 6 tygodni przed planowanym rozpoczęciem chemioterapii limfodeplecyjnej;</p> <p>14) obecność przeciwwskazań do stosowania chemioterapii limfodeplecyjnej z zastosowaniem takich leków, jak: cyklofosfamid i fludarabina;</p> <p>15) nawrót choroby bez ekspresji CD19 po wcześniejszej terapii anty-CD19.</p> <p>1.4. Kryteria wyłączenia z programu</p> <p>1) wystąpienie nieodwracalnych, bezwzględnych przeciwwskazań do podania breksukabtagenu autoleucel.</p>	<p>1.2. Monitorowanie leczenia</p> <p>1.2.1. Monitorowanie bezpieczeństwa po podaniu CAR-T:</p> <p>1) przez pierwsze 10 dni po podaniu infuzji należy monitorować pacjenta w wykwalifikowanym ośrodku leczniczym, czy nie występują u niego objawy przedmiotowe i podmiotowe CRS, zdarzeń neurologicznych i innych działań toksycznych;</p> <p>2) w przypadku podejrzenia lub wystąpienia CRS należy (w uzasadnionych przypadkach) wykonywać badania: CRP, ferrytyna, fibrynogen, LDH, PT, aPTT, INR oraz D-dimer (przy zaistnieniu innych wskazań wykonywać badania zgodnie z nimi);</p> <p>3) po upływie pierwszych 10 dni od infuzji, o dalszym monitorowaniu pacjenta pod kątem CRS decyduje lekarz;</p> <p>4) morfologia krwi obwodowej i badania biochemiczne (AST, ALT, bilirubina, mocznik, kreatynina, elektrolity) – co najmniej 2 razy w tygodniu w ciągu pierwszych 2 tygodni od podania leku, a następnie w zależności od sytuacji klinicznej.</p> <p>1.2.2. Monitorowanie skuteczności leczenia</p> <p>1) co 3 miesiące:</p> <p>a) monitorowanie z zastosowaniem CT lub NMR lub PET-CT przez okres 12 miesięcy od podania CAR-T.</p>
---	---

2. Monitorowanie programu

- 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;
- 2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia.
- 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.