



## **RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE**

**DCI: TISAGENLECLEUCEL**

**INDICAȚIA: Tratamentul pacienților adulți cu limfom difuz, cu celulă mare de tip B, recidivant sau refractar (DLBCL), după două sau mai multe linii de terapie sistemică.**

**Data depunerii dosarului**

**23.04.2019**

**Număr dosar**

**22664**

**PUNCTAJ: 80**





## 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: TISAGENLECLEUCEL

1.2. DC: Kymriah dispersie perfuzabilă cu  $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$  celule

1.3 Cod ATC: L01

1.4. Data eliberării APP: 23.08.2018

1.5. Deținătorul APP: Novartis Europharm Limited reprezentata prin Novartis Pharma Services Romania S.R.L.

1.6. Tip DCI: nouă

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	dispersie perfuzabilă
<b>Concentrația</b>	$1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ celule
<b>Calea de administrare</b>	intravenoasa
<b>Mărimea ambalajului</b>	1 până la 3 pungi de perfuzare (în funcție de pacient, până la max. 50 ml) (9 luni)

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1468 din 21 noiembrie 2018:

<b>Prețul cu amănuntul pe ambalaj</b>	<b>1.623.839,4 Ron</b>
<b>Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică</b>	<b>1.623.839,4 Ron</b>

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Kymriah:

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului conform RCP
<b>Kymriah este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom difuz, cu celulă mare de tip B, recidivant sau refractar (DLBCL), după două sau mai multe linii de terapie sistemică.</b>	Doza zilnică medie (DDD) $0,6-6 \times 10^8$ celule T CAR viabile (fără a fi în funcție de greutatea corporală).	<b>O singură administrare.</b>

### ***Grupe speciale de pacienți***

#### *Vârstnici ( $\geq 65$ ani)*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta peste 65 ani.

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Kymriah la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.



*Pacienți seropozitivi pentru virusul hepatitei B (HBV), virusul hepatitei C (HCV) sau virusul imunodeficienței umane (HIV)*

Nu există experiență privind producerea Kymriah la pacienții care obțin un rezultat pozitiv pentru HBV, HCV sau HIV active. Prin urmare, materialul de leucaferază provenit de la acești pacienți nu va fi acceptat pentru fabricarea Kymriah.

Kymriah trebuie administrat într-un centru calificat de tratament. Terapia trebuie inițiată sub îndrumarea și supervizarea unui cadru medical experimentat în tratarea neoplaziilor hematologice și instruit în administrarea medicamentului și tratarea pacienților tratați cu Kymriah. Înainte de administrarea perfuziei, trebuie să fie disponibile minimum patru doze de tocilizumab și echipament de urgență pentru eventualitatea apariției sindromului de eliberare de citokine.

## **2. GENERALITĂȚI DLBCL**

Limfoamele Non-Hodgkin (LNH) reprezintă un grup heterogen de afecțiuni definite prin proliferarea anormală a celulelor limfoide, majoritatea celor de tip B (85% din cazuri). În cadrul LNH distingem formele agresive și formele indolente care se caracterizează prin comportamente clinice și moduri evolutive diferite care conduc ulterior la abordarea terapeutică.

Abordarea terapeutică se bazează pe anumiți parametri precum scorul IPI (International Prognostic Index), utilizat ca index de pronostic în LNH agresive. Se va lua în considerare vârsta pacientului, scorul ECOG, rata LNH, stadiul bolii și numărul ganglionilor extra-limfatici. Limfoamele agresive B sunt clasificate după analiza imunohistochimică în LNH de tip GC (germinative center) sau non GC (ABC, activated B Cell).

Limfoamele agresive (cu grad înalt de malignitate) reprezintă 50-60% din cazurile de LNH. Limfomul difuz, cu celulă mare de tip B, recidivant sau refractar (DLBCL) este cel mai întâlnit subtip de limfom non-Hodgkin (NHL) reprezentând între 30% și 40% dintre cazurile nou diagnosticate, având etiologie necunoscută. Acestea pot fi primare sau secundare unui limfom indolent cu celule B. Potențiali factori de risc în ceea ce privește DLBCL au fost identificați ca fiind istoric familial de limfom, boli autoimune, infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV), hepatita C (VHC), greutatea corporală mare ca adult tânăr sau expunerea la diferiți factori.

DLBCL este o afecțiune preponderent întâlnită la pacientul adult, peste 70 de ani dar intervalul de vârstă este mai mare și poate apărea și la copii. Prezentarea clinică și prognosticul sunt variabile, depinzând mai ales de afectarea extranodală atunci când apare. Aceste malignități sunt prezentate în mod localizat la aproximativ 20% dintre pacienți. Boala extranodală diseminată este mai puțin frecventă și o treime dintre pacienți prezintă simptome sistemice.

Numărul cazurilor noi de DLBCL a fost estimat în Franța în anul 2012 la mai mult de 4.000 de cazuri noi, dintre care 60% au fost bărbați. Vârsta mediana la diagnostic a fost de aproximativ 70 de ani (69 la bărbați și 74 la femei).



LDGCB sunt caracterizate prin instalarea rapidă a simptomatologiei și un prognostic nefavorabil în absența tratamentului. Opțiunile terapeutice pentru LDGCB presupun chimioterapia, imunoterapia cu anticorpi monoclonali, radioterapia și transplantul de celule stem hematopoietice, de obicei la momentul recăderii. Tratamentul de prima linie îl constituie schema pe bază de rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina și prednisolon. Acest tratament permite la mai mult de două treimi din pacienți să obțină remisia.

### 3. Locul Tisagenlecleucel în strategia terapeutică

Kymriah este un medicament pentru terapie avansată numit „medicament pentru terapie genică” și a fost desemnat „medicament orfan” la 29 aprilie 2014 pentru LAL cu celule B și la 14 octombrie 2016 pentru DLBCL.

Avizul COMP care a stat la baza desemnării inițiale a medicamentului orfan în 2014 s-a bazat pe următoarele motive:

- ❖ intenția de a trata afecțiunea cu medicamentul care conține celule T autologe, modificate genetic, utilizând un vector lentiviral care codifică un receptor antigen chimeric anti-CD19 (CAR) a fost considerată justificată pe baza datelor clinice preliminare la pacienți;
- ❖ afecțiunea este o boală amenințătoare de viață, debilitantă, gravă și cronică și poate pune viața în pericol, în funcție de răspunsul la tratament, formele leucemice acute fiind letale în câteva săptămâni dacă nu sunt tratate. Principalele manifestări ale bolii, cum ar fi febra persistentă, infecții, anemie, oboseală, insuficiența respiratorie, dureri osoase și articulare, sunt legate de pătrunderea în torentul sanguin, măduva osoasă și / sau ganglionii limfatici și alte organe limfatice, de către celulele tumorale ducând la lipsa de celule normale din sânge, afectarea măduvei osoase și leziuni specifice ale organelor;
- ❖ medicamentul este destinat diagnosticării, prevenirii sau tratamentului unei boli amenințătoare de viață, sau cronic debilitante, care afectează nu mai mult de 5 din 10,000 de persoane din Uniunea Europeană;
- ❖ deși în Uniunea Europeană au fost autorizate metode satisfăcătoare de tratare ale afecțiunii menționate, sponsorul a oferit o justificare suficientă pentru a presupune că medicamentul care conține celule T autologe, modificate genetic, utilizând un vector lentiviral care codifică un receptor antigen chimeric anti-CD19 poate aduce un beneficiu semnificativ celor cu aceasta afecțiune. Sponsorul a furnizat date clinice care demonstrează că medicamentul a fost eficient la pacienții care au recidivat sau au fost refractari la tratamentele anterioare. Comitetul a considerat că acest lucru reprezintă un avantaj relevant din punct de vedere clinic.

Tisagenlecleucel este o terapie modificatoare de gene (terapie CAR-T), dezvoltată pentru tratarea limfoamelor cu celulă B mare recidivante și refractare. Acest produs este o terapie imunocelulară autologă antineoplazică ce utilizează celulele T proprii ale pacientului. Acestea sunt recoltate din sânge apoi, prin inginerie



genetică este introdusă o transgenă care codifică o proteină numită receptor antigen chimeric (CAR). Acest receptor este exprimat pe suprafața celulelor T și le permite să se lege și să elimine antigenul CD19 de pe celulele B și celulele B precursorare. Această legare activează citokinele inflamatorii și distruge celulele CD19 pozitive.

Înainte de administrarea celulelor T modificate, pacientului i se administrează ședințe de chimioterapie (2 - 4 zile) pentru limfodepleție.

Regimul recomandat de chimioterapie de limfodepleție este:

- Fludarabină (25 mg/m<sup>2</sup> intravenos, zilnic, timp de 3 zile) și ciclofosamidă (250 mg/m<sup>2</sup> intravenos, zilnic, timp de 3 zile, începând din ziua administrării primei doze de fludarabină).

În cazul în care pacientul a prezentat anterior cistită hemoragică de gradul 4 la administrarea ciclofosamidei sau a demonstrat un status de rezistență la chimioterapie în urma unui regim care a conținut ciclofosamidă, administrat cu scurt timp înaintea chimioterapiei de limfodepleție, atunci trebuie utilizată următoarea schemă:

- Bendamustină (90 mg/m<sup>2</sup> intravenos, zilnic, timp de 2 zile).

Chimioterapia de limfodepleție poate fi omisă dacă leucograma pacientului indică  $\leq 1000$  celule/ $\mu$ l cu 1 săptămână înainte de perfuzarea Kymriah.

Pentru a reduce riscul unei reacții de perfuzie la tisagenlecleucel, pacienților li se administrează paracetamol și un antihistaminic cu 30–60 minute înainte. Nu trebuie utilizați corticosteroizi decât în cazurile de urgență cu potențial letal. Chimioterapia de limfodepleție poate fi omisă dacă leucograma pacientului indică  $\leq 1000$  celule/ $\mu$ l cu 1 săptămână înainte de perfuzarea Kymriah.

HAS evaluează medicamentul cu indicația menționată la pct 1.9 pentru DLBCL recidivant sau refractar, ca tratament de linia a 3-a sau mai mult.

Celulele CAR-T sunt descrise ca o terapie genică constând în limfocite T autologe prelevate prin leucafereză, apoi modificate genetic *ex vivo*, pentru a exprima un receptor antigen chimeric care țintește proteina CD19 prezentă pe suprafața celulelor B. CAR-T anti CD19 re-injectate se multiplică și se activează *in vivo* după legarea lor pe celulele țintă care exprimă CD19, inducându-le apoptoza.

Datele au arătat un procent de răspuns complet de 24,2% și o rată de supraviețuire la 12 luni de aproximativ 40% cu o supraviețuire mediană limitată la 7 luni și evenimente adverse cu grad  $\geq 3$  raportate în 90% din cazuri, ducând la internarea în secțiile de reanimare.

Strategia terapeutică

Managementul terapeutic al LDGCB implică, în general, ca tratament de prima linie protocolul R-CHOP (rituximab, ciclofosamidă, doxorubicină, oncovin și prednison). În caz de rezistență primară sau recidivă, este luat în considerare un protocol de linia a 2-a cu săruri de platină, cum ar fi R-DHAP (rituximab, cisplatină, citabrină și dexametazonă) sau R-ICE (rituximab, ifosfamidă, carboplatină și etoposid).



Dacă se obține un răspuns cu tratamentul de linia a 2-a, pacienții sunt considerați chimiosensibili și consolidarea prin autogrefa de celule stem hematopoietice, precedate de chimioterapie în doze mari, pot fi oferite pacienților eligibili. Pacienții care nu sunt eligibili pentru autogrefa de celule stem hematopoietice, din cauza vârstei, cu o boală chimio-sensibilă nu primesc alte tratamente și sunt monitorizați.

La pacienții cu recidivă sau refractari la tratamentul de linia a doua, alegerea strategiei terapeutice depinde în special de vârsta pacientului, de indicele prognostic internațional și de răspunsul terapeutic. Nici o chimioterapie nu este considerată un standard.

Următoarele opțiuni pot fi luate în considerare: 1) pentru pacienții recidivați: efectuarea unei noi chimioterapii intensive al cărei obiectiv este realizarea de allogrefa de celule stem hematopoietice în caz de eligibilitate a pacientului; dacă este aplicabil, autogrefa 2) alte chimioterapii, 3) implementarea îngrijirii paliative. Nu este posibilă definirea unei strategii terapeutice standardizate datorită variabilității situațiilor clinice și complexității tratamentului cu celule CAR-T.

Unul din principalele studii privind Kymriah la adulții cu DLBCL refractar sau recidivant a fost un studiu multicentric, de faza II, cu braț unic de tratament care a cuprins 165 de pacienți care urmaseră cel puțin 2 tratamente anterioare și cărora nu li se putea efectua un transplant de celule stem. La aproximativ 24 % din pacienți s-a obținut un răspuns complet, iar la 34 % s-a obținut cel puțin un răspuns parțial după cel puțin 3 luni. Aceste rezultate au fost comparabile cu cele din studiile la pacienții cărora li s-au administrat tratamente standard oncologice. La douăsprezece luni după tratament, probabilitatea de supraviețuire era de 40%. Majoritatea pacienților care au răspuns la Kymriah au continuat să răspundă la tratament după 19 luni.

La pacienții cu DLBCL tratați cu Kymriah, rezultatele au fost similare celor obținute cu alte tratamente, dar datele provenite dintr-un studiu aflat în derulare indică faptul că efectele durează mai mult. La majoritatea pacienților apar reacții adverse grave, printre care se poate enumera sindromul de eliberare de citokine. Totuși, acestea sunt gestionabile dacă se instituie măsuri adecvate. Prin urmare, Agenția Europeană pentru Medicamente a hotărât că beneficiile Kymriah sunt mai mari decât riscurile asociate și acest medicament poate fi autorizat pentru utilizare în UE.

#### Locul medicamentului Kymriah în strategia terapeutică

Kymriah este un tratament de linia a 3-a sau mai mult în DLBCL la pacienți cu eșec terapeutic la cel puțin două linii de tratament sistemic cu antecedente de transplant autolog pentru pacienții eligibili.

Datorită timpului necesar (de la determinarea eligibilității pacientului pentru terapia cu celule CAR-T, leucafereză, transportarea celulelor înainte și după producerea lor, fabricarea de celule modificate genetic, chimioterapie pentru limfodepleție înainte de reinjectare) și o toxicitate semnificativă pe termen scurt, pacienții eligibili pentru KYMRIAH trebuie să aibă o stare generală și o speranță de viață compatibilă cu aceste termene.



În ceea ce privește autorizarea medicamentului Kymriah la pacienții adulți cu DLBCL recidivant sau refractar, după cel puțin două linii de tratament sistemic, comparatorii clinici relevanți sunt tratamentele de linia a 3-a și mai mult utilizate în limfomul difuz cu celula mare de tip B. Începând cu aceste linii de tratament, strategia terapeutică nu este standardizată din cauza variabilității cazurilor clinice. În consecință, diferitele situații clinice nu pot fi segmentate pentru a putea fi descriși comparatorii clinici relevanți.

Medicamente comparator relevante pentru practica clinică din Franța:

La pacienții cu eșec la cel puțin două linii de chimioterapie și la autogrefă în cazul pacienților eligibili, tratamentul se bazează pe:

- polichimioterapie (fără să se recomande un protocol standard) urmată de consolidarea pe bază de chimioterapie în doze mari și alogrefa de celule stem hematopoietice în cazul pacienților eligibili;
- diverse chimioterapii (PIXUVRI);
- un tratament paliativ adresat pacienților cu comorbidități importante;
- YESCARTA (axicabtagene ciloleucel).

Comparatori non-medicamente:

Alogrefa de celule stem hematopoietice, urmată de consolidarea cu chimioterapie a fost propusă la pacienții care au răspuns la această chimioterapie, sub rezerva eligibilității (vârsta sub 65-70 de ani, absența comorbidităților importante, existența unui donator identificat). În concluzie, comparatorii clinici relevanți pentru Kymriah în tratamentul DLBCL sunt alogrefa în consolidare cu chimioterapia (PIXUVRI) fără un protocol specific și îngrijiri paliative. YESCARTA este un comparator clinic pertinent doar în tratamentul limfomului difuz cu celula mare de tip B.

#### 4. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

Evaluările internaționale din Franța, Marea Britanie și Germania pentru DCI **Tisagenlecleucel** cu indicația *“tratamentul pacienților adulți cu limfom difuz, cu celulă mare de tip B, recidivant sau refractar (DLBCL), după două sau mai multe linii de terapie sistemică”*, sunt listate în tabelul următor:

**Tabel 1: Concluziile rapoartelor de evaluare internațională a medicamentului Tisagenlecleucel cu indicația menționată mai sus:**

Autoritatea de evaluare a tehnologiilor medicale	Data	Referința	Concluzii raport
HAS	12.12.2018		BT1-important
NICE	13.03.2019	TA567	Este recomandat ca opțiune terapeutică în indicația menționată la pct 1.9, în limfom difuz, recidivant sau refractar la adulți după 2 sau mai multe terapii sistemice numai dacă sunt îndeplinite condițiile financiare



<b>SMC</b>	09.08.2019	SMC2200	Este acceptat ca opțiune terapeutică în indicația menționată în cadrul NHS Scoția
<b>IQWIG</b>	13.12.2018		
<b>G-BA</b>	07.03.2019		

## 5 . RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că Tisagenlecleucel, este rambursat în **14** state membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Cehia, Croația, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Italia, Luxemburg, Portugalia, Marea Britanie, Slovenia, Spania.

## 6. PUNCTAJ OBȚINUT

Criteriu de evaluare	Nr. puncte
Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10 000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nici o metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu terapeutic semnificativ celor care suferă de această acțiune	55
Statutul de compensare al DCI Tisagenlecleucel în statele membre ale UE – 14 state	25
<b>TOTAL PUNCTAJ</b>	<b>80</b>

## 7. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI Tisagenlecleucel** pentru indicația: *”tratamentul pacienților adulți cu limfom difuz, cu celulă mare de tip B, recidivant sau refractar (DLBCL), după două sau mai multe linii de terapie sistemică.”*, **întrunește punctajul de admitere necondiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, sublista C – secțiunea C2 – P3 ”Programul național de oncologie”.

## 8. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Tisagenlecleucel pentru indicația: *” tratamentul pacienților adulți cu limfom difuz, cu celulă mare de tip B, recidivant sau refractar (DLBCL), după două sau mai multe linii de terapie sistemică”*.

Raport finalizat în data de:02.04.2020

**Director DETM**  
**Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu**