



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

### **DCI: TISAGENLECLEUCEL**

**INDICAȚIA: tratamentul pacienților copii și adolescenți și pacienților adulți tineri, cu vârsta cuprinsă până la 25 ani, cu leucemie acută limfoblastică (LAL) cu celule B, refractar, în recădere post-transplant, în a doua recădere sau recăderi ulterioare**

**Data depunerii dosarului**

**23.04.2019**

**Număr dosar**

**22667**

**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/pana la 50 ml in funcție de pacient  
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
Concentrația	$1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ celule
Calea de administrare	intravenoasa
Mărimea ambalajului	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:

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	1.623.839,4 Ron
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	1.623.839,4 Ron

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

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului conform RCP
Kymriah este indicat in tratamentul pacienților copii și adolescenți și pacienților adulți tineri, cu vârsta cuprinsă până la 25 ani, cu leucemie acută limfoblastică (LAL) cu celule B, refractar, în recădere post-transplant, în a doua recădere sau recăderi ulterioare.	0,6 până la $6 \times 10^8$ 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 s-au stabilit siguranța și eficacitatea Kymriah la această categorie de pacienți.

#### *Copii și adolescenți*



Nu au fost efectuate studii la pacienții copii cu vârsta sub 3 ani.

*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 leucafereză provenit de la acești pacienți nu va fi acceptat pentru fabricarea Kymriah.

Kymriah trebuie administrat într-un centru specializat de tratament. Terapia trebuie inițiată sub îndrumarea și supervizarea unui medic specialist 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 LAI

Leucemia limfoblastică acută a celulelor B (ALL) este o afecțiune hematologică malignă, agresivă și poate fi letală fără tratament imediat. Această malignitate este mai frecventă la copii, dar poate apărea la orice vârstă, de la vârsta fragedă până la vârsta adultă. Managementul standard implică chimioterapie de inducție urmată de terapie de consolidare și terapii de întreținere la pacienți pediatri și adulți tineri, în timp ce transplantul alogenic de celule hematopietice (alo-HCT) este adesea considerat o terapie de consolidare la pacienții adulți (vârsta 40 ani).

În timp ce rezultatele clinice ale ALL s-au îmbunătățit în ultimele două decenii, ca urmare a noilor medicamente și terapii țintite, pentru cei cu boală recidivată și refractară (RR), prognosticul este încă unul sumbru. Boala are o rată scăzută de răspuns la tratament și este asociată cu supraviețuirea limitată.

ALL poate fi clasificat în două subtipuri majore în funcție de apartenența blaștilor ALL-B este cel mai frecvent, reprezentând aproximativ 85% din cazuri la copil și 75% la adult și ALL-T care reprezintă între 15 până la 25% din cazuri.

Incidența ALL este bimodală: aproximativ 60% din cazuri sunt observate la copii și adulții tineri sub 21 de ani (cu o incidență maximă între 1 și 10 ani), celelalte cazuri de ALL apar în adulți peste 60 de ani. Deși este o hemopatie rară cu aproximativ 810 cazuri noi estimate în Franța în anul 2012, ALL este cel mai frecvent diagnosticat cancer la copii, adolescenți și adulții tineri. Prognosticul său este eterogen și tine cont de mai mulți factori legați de caracteristicile leucemiei (leucocitoză, factori citogenetici), vârsta și sensibilitatea la tratament, evaluată luând în considerare boala reziduală după obținerea remisiunii complete.

Ratele ridicate de vindecare (definite prin observarea de către experți a remisiiei timp de 5 ani) sunt observate în general după protocoalele convenționale de chimioterapie. Acestea sunt estimate la 90% în rândul



copiilor diagnosticați între 1 și 10 ani, la 80% la pacienții diagnosticați între 10 și 20 de ani și la aproximativ 70% la cei diagnosticați între 20 și 25 ani, după o primă linie de tratament bazată pe:

- O fază de inducție cu durată de 4 până la 6 săptămâni bazată pe polichimioterapie, al cărei obiectiv este obținerea remisiei complete (cu blaști medulare  $\leq 5\%$ ) și, dacă este posibil cu boala minimă reziduală negativă (celule tumorale  $< 10^{-4}$ );
- O fază de consolidare cu o durată de 6 până la 9 luni constând în polichimioterapie care în general nu se utilizează în faza de inducție;
- și o fază de întreținere de aproximativ 2 ani folosind protocoale de chimioterapie mai puțin intense și de preferință pe cale orală, după obținerea remisiei complete.

Rata de remisie completă după un tratament de prima linie este ridicată (90 până la 95%). Restul de 5 până la 10% corespunde pacienților care au murit din cauza efectelor adverse ale chimioterapiei sau celor refractari la regimul chimioterapic. Prognosticul vital al celor menționați la urmă este defavorabil. Tratamentul acestora presupune un al doilea regim chimioterapic de inducție urmat de TACS la pacienții eligibili după obținerea remisiei complete.

### 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 ALL 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 produsul medicamentos 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 fatale 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 invazia fluxului sanguin, măduva osoasă și / sau ganglionii limfatici și alte organe limfactice, 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 produsul medicamentos 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 această 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 ALL cu celule B, refractar, în remisie post-transplant sau în a doua sau a treia recidivă. 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 (30 mg/m<sup>2</sup> intravenos, zilnic, timp de 4 zile) și ciclofosamidă (500 mg/m<sup>2</sup> intravenos, zilnic, timp de 2 zile, începând din ziua administrării primei doze de fludarabină).

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

- Citarabină (500 mg/m<sup>2</sup> intravenos, zilnic, timp de 2 zile) și etoposid (150 mg/m<sup>2</sup> intravenos, zilnic, timp de 3 zile, începând cu ziua administrării primei doze de citarabină). 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 cazuri 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 pacienții copii și adolescenți și pacienți adulți tineri, cu vârsta cuprinsă până la 25 ani, cu leucemie acută limfoblastică (ALL) cu celule B, refractar, în remisie post-transplant sau în a doua sau a treia recidivă.

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.

Ca tratament de primă linie, strategia terapeutică se bazează pe polichimoterapie de inducție urmată de chimioterapie de consolidare, apoi de chimioterapie de întreținere, dacă se realizează o remisiune completă. Aceste tratamente trebuie să fie combinate cu un inhibitor al tirozin kinazei (TKI) la pacienții cu ALL și cromozom Philadelphia pozitiv confirmat. Beneficiul transplantului alogenic de celule stem hematopoietice (HSCT) după remisie nu a fost clar stabilit la copii și adulți tineri, deși poate fi recomandat la pacienții cu risc ridicat de recidivă (caracteristicile citogenetice ale leucemiei, starea de boală reziduală minimă după realizarea remisei complete).

Rata de remisie completă după tratamentul de primă linie este mare (90 până la 95%). Prognosticul pacienților refractari la prima linie de tratament este în general slab. Tratamentul acestora include o a doua chimioterapie de inducție, urmată de transplant alogenic la pacienții eligibili, după obținerea remisiunii complete.

Între 15 și 20% dintre pacienții care au obținut o remisiune completă după primul tratament recidivează. Tratamentul recidivei nu este unul standardizat pentru această populație, dar poate include:

- o nouă linie de polichimoterapie de inducție, urmată de consolidarea prin transplant alogenic dacă se realizează o a doua remisie și dacă pacientul este eligibil;
- inhibitori ai tirozin kinazei BCR-ABL la pacienții cu ALL cu cromozom Philadelphia pozitiv confirmat;
- inotuzumab ozogamicin la adulți cu CD-22, ALL-B pozitiv;
- blinatumomab pentru CD-19, ALL-B pozitiv;
- îngrijiri paliative.

Decizia terapeutică se bazează pe diferiți parametri și în special, pe linia terapeutică, vârsta pacientului, starea generală, apariția unei infecții, locurile de recidivă, eventual extra-hematopoietică, procentul de blasti medulari, sau prezența unui donator de celule stem hematopoietice. Pot fi observate remisii pe termen lung în situația unei prime recidive dacă se obține o a 2-a remisie completă (aproximativ 50% în caz de recidivă tardivă și 25% pentru recidivele precoce survenite în timpul tratamentului). În acest stadiu al bolii, prognosticul depinde în special de durata primei remisiuni, de locul recidivei (recidivă extramedulară izolată are prognostic mai bun), de caracteristicile leucemiei și de sensibilitatea la chimioterapie.

În situația celei de-a doua recidive sau de boală refractară, vindecarea are prognostic mic (între 0% și 15%) iar mediana supraviețuirii este în general mai mică de 6 luni. În acest stadiu al bolii, tratamentele sunt puțin standardizate; transplantul alogenic este recomandat dacă nu a avut loc după prima recidivă și se poate obține o remisie completă. Uneori se ia în considerare un al doilea transplant.

În indicația menționată la pct 1.9 comparatorii clinici relevanți sunt tratamentele recomandate la pacienții:

- refractari la prima linie de tratament;
- în recidivă sau refractari după transplant;



- începând cu a 2-a recidivă;

În studiile clinice ale medicamentului Kymriah, pacienții cu cromozom Philadelphia confirmat au fost tratați cu tisagenlecleucel numai dacă au fost intoleranți sau au avut eșec la tratamentul cu inhibitori de tirozin kinază. Prin urmare, aceștia nu sunt considerați drept comparatori clinici relevanți pentru Kymriah. Comparatorii menționați de HAS sunt clofarabina, blinatumomab, inotuzumab ozogamicin.

Ceilalți comparatori medicamentoși sunt chimioterapia convențională utilizată în general în combinație: ciclofosamidă, etoposid, antraciclină, corticosteroizi, vincristină, metotrexat, fludarabină.

La pacienții refractari, în recidivă după transplant sau după o a doua recidivă sau mai mult, transplantul alogenic nu este considerat un comparator clinic relevant pentru Kymriah. De fapt, în această etapă, fie pacienții au primit deja un transplant alogenic și beneficiul unui al doilea transplant nu este validat, fie pacienții nu obțin o remisie completă, făcându-i neeligibili pentru transplant.

În anumite situații îngrijirile de susținere cu scop paliativ pot fi considerate comparatori relevanți din punct de vedere clinic pentru Kymriah.

Evaluarea KYMRIA (tisagenlecleucel) în tratamentul copiilor și adulților tineri până la 25 de ani cu leucemie limfoblastică acută cu celule B, refractar, în remisie post-transplant sau în a doua sau a treia recidivă se bazează pe două studii non-comparative de faza II (studiul pivot ELIANA studiul ENSIGN) și o comparație indirectă folosind date de tip MAIC.

Conform datelor, la pacienții tratați cu tisagenlecleucel, supraviețuirea mediană fără evenimente a fost de 7,9 luni și supraviețuirea mediană globală a fost de 23,8 luni.

În absența unui studiu comparativ disponibil, a fost efectuată o comparație indirectă ajustată (MAIC) pentru a compara tisagenlecleucel cu tratamente (blinatumomab, clofarabină în monoterapie și alte chimioterapii) în ceea ce privește supraviețuirea globală, supraviețuirea fără recidivă și procentul remisiunii complete. Această comparație indirectă este prezentată doar în scopuri ilustrative. Din aceste comparații indirecte nu se poate face nicio estimare fiabilă a diferenței de efect între acest medicament și managementul terapeutic curent.

#### 4. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

Evaluările internaționale din Franța, Marea Britanie și Germania pentru DCI **Tisagenlecleucel** cu indicația " *tratamentul pacienților copii și adolescenți și pacienților adulți tineri, cu vârsta cuprinsă până la 25 ani, cu leucemie acută limfoblastică (LAL) cu celule B, refractar, în recădere post-transplant, în a doua recădere sau recăderi ulterioare*", 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	Referinta	Concluzii raport
HAS	12.12.2018		BT1-important
NICE	21.12.2018	TA554	Este recomandat ca opțiune terapeutică la „copii și adolescenți și pacienților adulți tineri, cu vârsta cuprinsă până la 25 ani, cu leucemie acută limfoblastică (LAL) cu celule B, refractar, în recădere post-transplant, în a doua recădere sau recăderi ulterioare” numai dacă sunt îndeplinite condițiile financiare
SMC	11.02.2019	SMC2129	Este acceptat ca opțiune terapeutică în indicația menționată în cadrul NHS Scoția
IQWIG	13.12.2018 G18-11		
G-BA	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, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Italia, Luxemburg, , Marea Britanie, Olanda, Spania și Suedia.

## 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 copii și adolescenți și pacienților adulți tineri, cu vârsta cuprinsă până la 25 ani, cu leucemie acută limfoblastică (LAL) cu celule B, refractar, în recădere post-transplant, în a doua recădere sau recăderi ulterioare”*, 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 copii și adolescenți și pacienților adulți tineri, cu vârsta cuprinsă până la 25 ani, cu leucemie acută limfoblastică (LAL) cu celule B, refractar, în recădere post-transplant, în a doua recădere sau recăderi ulterioare*".

Raport finalizat în data de 22.04.2020

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