



WARTOŚĆ I MIEJSCE W SYSTEMIE OCHRONY ZDROWIA TERAPII KOMÓRKOWYCH I GENOWYCH NA PRZYKŁADZIE CAR-T

Raport pod redakcją
dr n. med. Beaty Jagielskiej, PKMP
dr inż. Agnieszki Sznyk, INNOWO

REKOMENDACJE

ISBN: 978-83-953359-9-0

Autorzy raportu:

prof. dr hab. n. med. Marcin Czech
dr n. med. Jakub Gierczyński, MBA
dr n. med. Iwona Skrzekowska-Baran, MBA
mec. Katarzyna Bondaryk
dr n. med. Beata Jagielska, Polska Koalicja Medycyny Personalizowanej

Komentarzy do raportu udzielili:

prof. dr hab. n. med. Sebastian Giebel,
Klinika Transplantacji Szpiku i Onkohematologii Narodowego Instytutu Onkologii w Gliwicach

prof. dr hab. n. med. Lidia Gil,
Kierownik Kliniki Hematologii, i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

prof. dr hab. n. med. Krzysztof Kałwak,
Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu

prof. dr hab. n. med. Ewa Lech-Marańda,
Konsultant krajowy ds. hematologii

prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński,
Konsultant krajowy ds. onkologii i hematologii dziecięcej

prof. dr hab. n. med. Jan Walewski,
Kierownik Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego, Dyrektor Narodowego Instytutu Onkologii
im. Marii Skłodowskiej-Curie - PIB

Bardzo dziękujemy wszystkim zaangażowanym osobom w powstanie tej publikacji – zarówno jej autorom jak i ekspertom klinicznym, których ogromna wiedza i doświadczenie bardzo pomogły w przygotowaniu niniejszego opracowania i rekomendacji

Opracowanie powstało
dzięki wsparciu firmy Novartis



WSTĘP

dr n. med. Beata Jagielska,
Polska Koalicja Medycyny Personalizowanej

dr inż. Agnieszka Sznyk,
INNOWO

Terapie komórkowe i genowe CAR-T CELLS (*chimeric antigen receptors T cells*) to bezsprzecznie przełom w leczeniu chorych na nowotwory. Niemożliwe stało się możliwe. Jest to pierwsza terapia szyta na przysłowiową miarę.

Modyfikacja układu immunologicznego poprzez wprowadzenie za pomocą odpowiedniego wektora wirusowego sztucznego receptora (gen z zewnątrz, dodatkowo połączony z tzw. domenami aktywującymi limfocyt), pozwala na aktywne poszukiwanie komórek nowotworowych. Strategia leczenia z wykorzystaniem technologii CAR-T cells – indywidualnie przygotowywana z własnych limfocytów pacjenta – jest rzeczywistym przykładem leczenia precyzyjnego [5].

Obecnie trwają zaawansowane badania nad szerokim zastosowaniem terapii CAR-T w hematologii. Z powodzeniem jest już stosowana w leczeniu białaczki limfoblastycznej czy chłoniaków o agresywnym przebiegu [17].

Czy uda się odnieść tak spektakularny sukces w leczeniu guzów litych technologią CAR-T – nie jest to pewne. Niestety guzy lite charakteryzują się niestabilnością genetyczną i zmienną ekspresją antygenu na powierzchni komórek. Immunosupresyjną rolę odgrywa też zrzęb wpływając na zmniejszenie aktywności układu odpornościowego. Limfocyty T infiltrują do tkanki nowotworowej w sposób ograniczony. To będzie wymagało wprowadzenia dodatkowych receptorów i kostymulatorów do błony komórek CAR-T. Na obecnym etapie wiedzy o technologii CAR-T trudno zdefiniować idealny antygen komórkowy w guzach litych w przeciwieństwie do nowotworów hematologicznych. Badaniom poddawano takie antygeny jak MUC1, HER2, G2D, CEA, EGFR. Najbardziej obiecujące wyniki uzyskano w badaniach nad specyficznym antygenem błonowym prostaty (PSMA).

Należy mieć jednak nadzieję, że dynamicznie rozwijająca się technologia CAR-T w terapii nowotworów hematologicznych i zdobyte doświadczenia w tym obszarze pozwolą na wypracowanie strategii w guzach litych.



CAR-T jest najbardziej zaawansowaną formą terapii komórkowej, która wiąże się z olbrzymimi nadziejami dla pacjentów, ale też oczekiwaniami ze strony lekarzy.

prof. dr hab. n. med. Sebastian Giebel, Kierownik Kliniki Transplantacji Szpiku i Onkohematologii Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - PIB, Oddział w Gliwicach



Wprowadzenie CAR-T w leczeniu chłoniaków z komórek B znacząco zmieniło postępowanie u pacjentów z oporną i nawrotową postacią choroby. Terapia wydłuża przeżycie i stwarza możliwość wyleczenia u znaczącego odsetka chorych o dramatycznym rokowaniu i kilkumiesięcznej perspektywie życia, dla których dotychczas nie mieliśmy skutecznych metod postępowania.

prof. dr hab. n. med. Lidia Gil, Kierownik Kliniki Hematologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu



Patrząc na problem finansowania i kosztów z szerszej perspektywy należy zauważyć, że koszt kilku cykli terapii pacjenta, który przebywał wiele tygodni czy miesięcy w szpitalu i otrzymywał wcale nietanie leki jest niewiele mniejszy od jednorazowej terapii CAR-T, po której dziecko mogłoby być już od wielu tygodni w domu. Dodatkowo dzięki CAR-T można także uniknąć transplantacji, której koszty są znaczące. Po raz pierwszy mamy do czynienia z lekiem, którego działanie jest wielomiesięczne, a nawet wieloletnie: w krwi obwodowej naszego pacjenta nr 1 znajdujemy komórki CAR-T 8 miesięcy od ich podania, a ich liczba nie maleje w porównaniu do pierwszej analizy w 5-ym miesiącu po infuzji.

prof. dr hab. n. med. Krzysztof Kałwak, Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu



CAR-T jest to być może największy i najważniejszy postęp w terapii przeciwnowotworowej z jakim mamy do czynienia w ostatnich kilkudziesięciu latach. To technologiczny przełom łączący terapię komórkową, terapię celowaną i terapię genową.

prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński, Konsultant krajowy ds. onkologii i hematologii dziecięcej



Zaawansowana terapia anty-CD19 CAR-T w zastosowaniu do leczenia chorych na chłoniaki agresywne i białaczki limfoblastyczne z limfocytów B, którzy wyczerpali możliwości racjonalnego leczenia w związku z odpornością choroby, to bezprecedensowy ratunek dla pewnej liczby chorych. Jednak potrzebujemy dalszych zaawansowanych badań w dziedzinie immunologii i badań klinicznych, aby tę metodę udoskonalić i uczynić bardziej dostępną dla znacznie większej liczby chorych niż obecnie.

prof. dr hab. n. med. Jan Walewski, Kierownik Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego, Dyrektor Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - PIB



CAR-T jest ogromnym przełomem nie tylko w zakresie medycyny, ale też dostosowania prawa do nowego typu terapii – produktów leczniczych terapii zaawansowanej. Leki zawierające CAR-T wytyczają nowe interpretacje przepisów oraz powodują konieczność wprowadzenia specjalnych zasad dla terapii spersonalizowanych. Pomimo iż rozporządzenie w sprawie terapii zaawansowanych zaczęło obowiązywać w 2008 r. dopiero rok 2020 stał się rokiem, kiedy prawo odpowiedziało na rozwój medycyny w zakresie możliwości finansowania ze środków publicznych tego typu przełomowych terapii. Terapia taka jak CAR-T otwiera zatem w polskiej refundacji nowy rozdział, dotyczący między innymi takich kwestii jak składanie oświadczeń o gotowości technologicznej do wytworzenia leku ATMP, monitorowania terapii czy wytwarzania i dostaw do świadczeniodawców spersonalizowanego leku.

Ponadto, odwołując się do przepisów ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z 12 maja 2011 roku, możemy zauważyć, iż obowiązujące już dziś regulacje prawne, w tym przesłanki refundacyjne, umożliwiają zapewnienie dostępu finansowanego ze środków publicznych do tych terapii przy zachowaniu transparentności procesu decyzyjnego. Jednocześnie, przepisy ustawy refundacyjnej m.in. w zakresie programów lekowych, oceny HTA, negocjacji cenowych z Komisją Ekonomiczną oraz możliwości zawierania instrumentów dzielenia ryzyka zabezpieczają w pełni interes płatnika publicznego.

mec. Katarzyna Bondaryk



PODSUMOWANIE

1. Kymriah (tisagenlecleucel) to pierwsza terapia CAR-T dopuszczona do obrotu przez Europejską Agencję ds. Leków (EMA). Została zatwierdzona w centralnej procedurze rejestracyjnej jako produkt leczniczy terapii zaawansowanej (ATMP). Ustawodawstwo UE nałożyło na podmioty odpowiedzialne obowiązek rejestracji produktów zawierających komórki ludzkie poddane modyfikacjom genetycznym jako produkty lecznicze, nie przewidując w tym zakresie alternatywnej ścieżki rejestracyjnej.
2. Opublikowane w *New England Journal of Medicine* wyniki międzynarodowych badań klinicznych ELIANA i JULIET, które stały się podstawą do rejestracji tisa-genlecleucelu u dzieci, młodych dorosłych i dorosłych pacjentów z nawracającą lub oporną ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) oraz chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) potwierdziły, że pojedyncza infuzja CAR-T prowadziła do uzyskania w tej grupie chorych istotnego wydłużenia przeżycia oraz wysokiego (>50% w ALL i ok. 40% w DLBCL) odsetka trwałych remisji. Mediana czasu trwania odpowiedzi nie została osiągnięta, potwierdzając trwałość efektu terapeutycznego.

Jednoramienny schemat badań rejestracyjnych był podyktowany specyfiką włączonej populacji z niezwykle agresywną postacią choroby. Wobec wcześniejszych, obiecujących wyników tej terapii oraz biorąc pod uwagę fakt, że były to pierwsze globalne badania kliniczne oceniające CAR-T u chorych o wyjątkowo niekorzystnym rokowaniu i opornych na powszechnie stosowane metody leczenia, uwzględnienie komparatora na etapie projektowania badania budziłoby poważne wątpliwości etyczne, w praktyce pozostawiając pacjentów bez jakiegokolwiek perspektywy wyleczenia.

Opublikowane przez amerykańskie i europejskie ośrodki CAR-T doświadczenia pochodzące z praktyki klinicznej potwierdzają skuteczność terapii bardzo zbliżoną do tej zaobserwowanej w badaniach rejestracyjnych, trwałość uzyskanych odpowiedzi, a także akceptowalny poziom bezpieczeństwa, co istotne także u pacjentów powyżej 65 r.ż. i w gorszym stanie ogólnym.

Przykładowo podczas ostatniego kongresu Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego (ASH) w grudniu 2019r. zaprezentowano dane rejestrowe pochodzące z 40 ośrodków amerykańskich (*Center for International Blood and Marrow Transplant Research and Cellular Therapy Registry*), obejmujące 105 pacjentów z oporną/nawrotową postacią ALL poddanych komercyjnej terapii tisagenlecleucelem. U 88% pacjentów stwierdzono całkowitą remisję, zaobserwowano również istotnie niższy odsetek działań niepożądanych w stopniu 3 lub wyższym (tj. zespół uwalniania cytokin i neurotoksyczność u odpowiednio ok. 14% i 8% pacjentów) w porównaniu z danymi z badania rejestracyjnego (odpowiednio 48% i 13%).

3. Zgodnie z wymogami formalnymi prowadzenie terapii CAR-T jest możliwe wyłącznie w wykwalifikowanych ośrodkach hematoonkologicznych posiadających odpowiednią infrastrukturę, bazę organizacyjną, a także doświadczenie w transplantacjach krwiotwórczych komórek macierzystych. Całość procesu technologicznego CAR-T, jak również kompleksowego zarządzania jakością oraz logistyką pozostaje w gestii podmiotu odpowiedzialnego, natomiast po stronie ośrodków odbywa się wyłącznie pobranie od pacjenta materiału biologicznego oraz przygotowanie go do wysyłki do laboratorium producenta. Obecnie trzy ośrodki w Polsce zakończyły formalny proces certyfikacji, który potwierdza ich przygotowanie do stosowania tej terapii:

- u pediatrycznych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) – **Klinika „Przylądek Nadziei“ Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu**
- u dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) oraz chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) - **Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu oraz Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie - Klinika Transplantacji Szpiku i Onkohematologii w Gliwicach**

4. Pomimo stosowania różnych schematów terapeutycznych oraz transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych rokowanie pacjentów z nawracającymi lub opornymi na leczenie postaciami ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) oraz chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) pozostaje bardzo niekorzystne. Mediana czasu przeżycia całkowitego wynosi **6-8 miesięcy** a uzyskane całkowite odpowiedzi na leczenie utrzymują się na niskim poziomie i mają najczęściej krótkotrwały charakter. Jednorazowe zastosowanie terapii CAR-T w tej grupie chorych prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia, wysokich wskaźników trwałych odpowiedzi u znacznej części pacjentów stwarzając szansę całkowitego wyleczenia.

Zgodnie z danymi epidemiologicznymi oraz przewidywaniami ekspertów szacowana populacja pacjentów kwalifikujących się do terapii CAR-T w skali roku wynosi **pomiędzy 10 a 15 chorych** we wskazaniu ALL oraz **pomiędzy 50 a 100 chorych** we wskazaniu DLBCL.

5. Produkt leczniczy Kymriah jest refundowany ze środków publicznych **w 17 krajach Unii Europejskiej**. Należy podkreślić fakt refundacji publicznej tej terapii w krajach o zbliżonym PKB do Polski, takich jak: Czechy, Chorwacja, Słowenia, Grecja, Portugalia i Rumunia.

6. Analizując perspektywę refundacji terapii CAR-T w Polsce wydaje się, że jedynie przepisy ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych pozwalają na kolejne kroki, czyli odbycie negocjacji warunków refundacji, w tym ustalenia właśnie warunków instrumentu dzielenia ryzyka pomiędzy wnioskodawcą a Ministrem Zdrowia. Żaden inny tryb objęcia leku finansowaniem ze środków publicznych nie przewiduje przygotowania pełnej analizy HTA, negocjacji czy ustalenia RSS, nie nakłada na Ministra Zdrowia obowiązku wszczęcia i prowadzenia postępowania, jak również nie określa jego ram czasowych. Zbliża to Polskę do rozwiązań stosowanych w innych krajach m.in. w Wielkiej Brytanii, Niemczech, Włoszech, Francji i Hiszpanii, gdzie refundacja uwzględnia instrumenty dzielenia ryzyka oparte o wyniki zdrowotne (*evidence development, outcome based staged payment*).
7. Jak najkorzystniej sfinansować taki rodzaj terapii? Jak przygotować system NFZ na terapie personalizowane? Zgodnie z przyjętą przez Ministra Zdrowia interpretacją to program lekowy jest wybraną formą refundacji leków zawierających CAR-T. Wybór tej drogi finansowania umożliwi zawarcie instrumentu dzielenia ryzyka w oparciu o uzyskane wyniki kliniczne (*outcome based*), czyli pozwoli na ustalenie zasad finansowania uzależnionych od skuteczności terapii CAR-T. W związku więc ze wskazanym trybem finansowania tego typu terapii personalizowanych na poziomie ich rozliczania wyłaniają się dwa zagadnienia: konieczność wdrożenia rozwiązań prawnych w zakresie utworzenia w systemach NFZ rejestrów medycznych oraz podjęcia systemowej decyzji jaki podmiot będzie administratorem oraz finansującym utworzenie tego rejestru (np. przyjęcie przez Ministra Zdrowia wykładni polegającej na akceptacji zobowiązania wnioskodawcy do przekazania w ramach instrumentu dzielenia ryzyka określonej kwoty na utworzenie rejestru przez NFZ) oraz dokonania zmian aktów wewnętrznych tj. zarządzeń Prezesa NFZ w zakresie zmiany przyjętego aktualnie sposobu rozliczeń podanej pacjentowi substancji czynnej oraz terminów rozliczeń pomiędzy szpitalami – realizatorami programu lekowego z lekiem zawierającym CAR-T a OW NFZ. Do tej pory system rozliczeń NFZ oparty jest o rozliczenie miligramów podanej/wydanej pacjentowi ilości substancji czynnej, co w świetle specyfiki CAR-T musi zostać zastąpione rozliczaniem podania jednej dawki leku, niezależnie od konkretnej ilości substancji w niej zawartej. Możliwe jest przy tym określenie, iż rozliczenie dokonywane jest dla opakowania zawierającego nie mniej niż określoną ilość danego czynnika (substancji) bez uzależniania możliwości rozliczania od podanej ilości miligramów leku.

Dodatkowo również w zakresie terminów otrzymywania akceptacji rozliczeń/płatności dla szpitali po podaniu CAR-T muszą zostać wprowadzone dedykowane im rozwiązania umożliwiające dokonywanie płatności częściowej/ odroczonej w czasie przez szpital na rzecz hurtowni farmaceutycznej i powiązanie takiej

płatności z ratalnym finansowaniem takich świadczeń przez OW NFZ. Wprowadzając zatem mechanizm podziału ryzyka w oparciu o efekty kliniczne pojawią się zagadnienia prawne związane właśnie z dostawami leku do szpitala z płatnością ratalną za lek powiązaną z ratalną płatnością przez OW NFZ. Zarówno sposób rozliczania leku w oparciu o pełne opakowanie, jak również ratalne rozliczanie kosztu podanego leku są rozwiązaniami regulowanymi na poziomie zarządzeń Prezesa NFZ, co w praktyce oznacza, iż będzie to wymagało zmian jedynie na poziomie konkretnych aktów prawa wewnętrznego – zarządzeń Prezesa NFZ, przy jednoczesnym użyciu mechanizmów cywilistycznych i zamówień publicznych regulujących relację szpital – realizator programu lekowego z CAR-T, a hurtownia (dostawca leku).

8. Doceniając wartość kliniczną oraz perspektywy rozwoju CAR-T, Agencja Badań Medycznych (ABM) rozpoczęła realizację programu mającego na celu opracowanie i wprowadzenie do Polski tej terapii na szeroką skalę. Dofinansowanie przekazane przez ABM ma umożliwić prowadzenie badania klinicznego przez wieloosrodkowe konsorcjum, opracowanie lokalnego produktu i w efekcie powszechne jego stosowanie w polskim systemie ochrony zdrowia.

Należy jednak pamiętać, że rekomendacje krajów posiadających duże doświadczenie w CAR-T (np. Izrael) wskazują, że opracowanie lokalnego produktu zajmuje co najmniej trzy lata, a w niektórych przypadkach proces ten może znacząco się wydłużyć. Dodatkowo, zgodnie z obowiązującymi przepisami produkt leczniczy musi zostać zarejestrowany w procedurze centralnej. Optymalnym rozwiązaniem wydaje się zatem wykorzystanie istniejących produktów komercyjnych w zarejestrowanych wskazaniach przy jednoczesnym przeznaczeniu środków na rozwój lokalnej terapii CAR-T w kierunkach badawczych, dla których nie istnieje jeszcze żadna terapia dostępna na platformie komercyjnej.

Tym samym w oczekiwaniu długoterminowych efektów konkursu ABM wydaje się, że na dzień dzisiejszy optymalnym sposobem zaadresowania niezaspokojonych potrzeb pacjentów hematologicznych jest dostęp do zarejestrowanych produktów komercyjnych CAR-T w ramach programów lekowych NFZ.

1. Produkty lecznicze terapii zaawansowanej na przykładzie CAR-T

dr n. med. Iwona Skrzekowska-Baran, MBA

1.1.

PRODUKT LECZNICZY CAR-T - WSKAZANIA, BADANIA KLINICZNE I WYNIKI

Mimo, iż regulacja umożliwiająca rejestrację produktów leczniczych terapii zaawansowanej weszła w życie w 2006 r., rozwój nauki dopiero w 2015 roku pozwolił na opracowanie przełomowej terapii genowej z wykorzystaniem CAR-T (*chimeric antigen receptor T cell*) oraz układu odpornościowego pacjentów, zarejestrowanej centralnie na poziomie Unii Europejskiej przez EMA jako lek Kymriah (tisagenlecleucel) w 2018 r. w dwóch wskazaniach:

- w terapii pacjentów pediatrycznych i młodych dorosłych w wieku do 25 lat z oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B (ALL), w nawrocie choroby po transplantacji szpiku lub w drugim bądź kolejnym nawrocie
- w terapii dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po co najmniej dwóch liniach terapeutycznych [7]



prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński, Konsultant krajowy ds. onkologii i hematologii dziecięcej

„CAR-T jest to być może największy i najważniejszy postęp w terapii przeciwnowotworowej z jakim mamy do czynienia w ostatnich kilkudziesięciu latach. To technologiczny przełom łączący terapię komórkową, terapię celowaną i terapię genową. Technologia CAR-T opiera się na modyfikacji receptorów – limfocytów T które po reinfuzji do organizmu pacjenta będą zwalczać komórki nowotworowe. Co więcej będą żyć w tym organizmie i będą ten efekt wywierać przez długi okres czasu. Można powiedzieć, że jest to idealny model koncepcji precision medicine, czy individualized (personalized) medicine. Już dziś, można powiedzieć, że na świecie jest to uznana, ukształtowana terapia w nowotworach B-komórkowych. A mówimy o grupie pacjentów u których normalnie mamy zerowe albo prawie zerowe wyleczalności. A tutaj pojawia się 60, 70, 80 procent wyleczeń. Są to terapie kosztowne, ale z drugiej strony w ciągu dwóch do trzech lat cena terapii CAR-T obniżyła się o około jedną trzecią. Oczywiście im więcej będzie tych zabiegów wykonywanych na świecie tym cena będzie niższa i będą się one stawały bardziej przystępne dla szerszej grupy pacjentów.”

Podstawą rejestracji tisagenlecleucelu w ostrej białaczce limfoblastycznej było badanie II fazy ELIANA [11], prowadzone w 25 ośrodkach w 11 krajach. Jego jednoramienny schemat był podyktowany specyfiką włączonej populacji z niezwykle agresywną, nawrotową postacią choroby, uwzględnienie komparatora na etapie projektowania badania budziłoby poważne wątpliwości etyczne, w praktyce pozostawiając pacjentów bez jakiegokolwiek perspektywy wyleczenia. W ramach zaplanowanej analizy 75 chorych otrzymało infuzję tisagenlecleucelu i zostało włączonych do oceny skuteczności. Całkowity odsetek remisji po 3 miesiącach wyniósł 81%, przy czym u żadnego spośród chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie, nie wykazano minimalnej choroby resztkowej. Odsetki przeżyć wolnych od zdarzeń i przeżyć całkowitych wyniosły odpowiednio 73% i 90% po 6 miesiącach oraz 50% i 76% po 12 miesiącach. Nie osiągnięto mediany czasu trwania remisji, co potwierdza trwałość efektu terapeutycznego. Tisagenlecleucel utrzymywał się we krwi pacjentów do 20 miesięcy. Leczenie niosło ze sobą ryzyko zdarzeń niepożądanych, w niektórych przypadkach wymagających hospitalizacji w warunkach OIOM, jednak u większości chorych mający charakter przejściowy i ustępujący po zastosowaniu leczenia objawowego.

Aktualizacja wyników badania ELIANA (media-na okresu obserwacji wynosząca 24 miesiące) potwierdziła bezprecedensową skuteczność terapii (całkowita remisja stwierdzona u 82% pacjentów, 2/3 pacjentów odpowiadających na leczenie pozostaje w remisji w 18 miesiącu obserwacji) oraz jednocześnie brak jakichkolwiek nowych sygnałów związanych z jej bezpieczeństwem.

Doświadczenia pochodzące z praktyki klinicznej wydają się potwierdzać te wnioski [18]. Przykładowo podczas ostatniego kongresu Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego (ASH) w grudniu 2019 r. zaprezentowano dane rejestrowe podchodzące z 40 ośrodków amerykańskich (*Center for International Blood and Marrow Transplant Research and Cellular Therapy Registry*), obejmujące 105 pacjentów z oporną/nawrotową postacią ALL poddanych terapii tisagenlecleucelem. U 88% pacjentów stwierdzono całkowitą remisję, zaobserwowano również istotnie niższy odsetek działań niepożądanych w stopniu 3 lub wyższym (tj. zespół uwalniania cytokin i neurotoksyczność u odpowiednio ok. 14% i 8% pacjentów) w porównaniu z danymi z badania rejestracyjnego (odpowiednio 48% i 13%).

prof. dr hab. n. med. Sebastian Giebel, Klinika Transplantacji Szpiku i Onkohematologii Narodowego Instytutu Onkologii w Gliwicach:

„CAR-T jest najbardziej zaawansowaną formą terapii komórkowej, która wiąże się z olbrzymimi nadziejami dla pacjentów, ale też oczekiwaniami ze strony lekarzy. Aktualnie zarejestrowane są dwa produkty komercyjne, które stosowane są u dzieci chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną, ale też u dorosłych z ostrą białaczką limfoblastyczną w wieku do lat dwudziestu pięciu i u chorych na chłoniaki rozlane z dużych komórek B bez ograniczeń wiekowych. Terapia ta ma więc zastosowanie nie tylko u pacjentów młodych, ale również w wieku znacznie bardziej dojrzałym. Takich chorych którzy spełniają kryteria rejestracyjne jest pomiędzy stu a dwustu. Rocznie w Polsce pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B dla których jest to rzeczywiście ostatnia nadzieja i nie ma absolutnie żadnej alternatywy szacuje się, że jest około między 50 a 100.”



Badaniem rejestracyjnym tisagenlecleucelu w chłoniaku rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) było międzynarodowe badanie II fazy JULIET [16], w którym podawano terapię CAR-T dorosłym chorym na nawracającego lub opornego na leczenie DLBCL niekwalifikującym się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych lub z progresją choroby po przeszczepieniu. Do analizy skuteczności włączono 93 chorych. Całkowity odsetek najlepszych odpowiedzi wyniósł 52%, u 40% chorych stwierdzono odpowiedź całkowitą. Wykazano długotrwałe utrzymywanie się tisagenlecleucelu w okresie do dwóch lat. Mediana czasu trwania odpowiedzi nie została osiągnięta, potwierdzając trwałość efektu terapeutycznego CAR-T. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania obejmowały zespół uwalniania cytokin oraz neurotoksyczność, najczęściej miały jednak charakter przejściowy i poddawały się leczeniu objawowemu.

W retrospektywnym analizie klinicznej SCHOLAR-1 obejmującej ponad 600 pacjentów z oporną lub nawrotową postacią DLBCL zintegrowany odsetek odpowiedzi całkowitych u chorych otrzymujących standardowe leczenie wyniósł 7% a mediana przeżycia całkowitego 6,2 miesiąca. Dlatego wyniki uzyskane w przedstawionym badaniu sugerują, że zastosowanie tisagenlecleucelu może fundamentalnie zmienić rokowanie w tej grupie chorych.

Aktualizacja wyników badania JULIET (z medianą obserwacji wynoszącą 33 miesiące) a także doświadczenia pochodzące z praktyki klinicznej stosowania tisagenlecleucelu w ośrodkach amerykańskich i europejskich potwierdzają skuteczność bardzo zbliżoną do wyników pierwotnej analizy opublikowanej w *New England Journal of Medicine*, trwałość uzyskanych odpowiedzi, a także akceptowalny poziom bezpieczeństwa, co istotne także u pacjentów powyżej 65 r.ż. i w gorszym stanie ogólnym.

1.2.

W JAKI SPOSÓB TERAPIA CAR-T WALCZY Z KOMÓRKAMI NOWOTWOROWYMI?

CAR-T cells to zaawansowana technologia immunoterapii, tworzona z myślą o wykorzystaniu własnego układu odpornościowego pacjenta do walki z nowotworem wykorzystująca modyfikowane komórki cytotoksyczne: limfocyty T lub komórki NK pacjenta. Aktywacja i modyfikacja tych komórek polega na umieszczeniu w ich genomie nowego genu lub specjalnie przygotowanego modyfikowanego receptora TCR, zwany CAR (*chimeric antigen receptor*). Stąd też nazwa reprogramowanych w ten sposób limfocytów: CAR-T cells,

czyli skrót od angielskich słów „*chimeric antigen receptor T cells*”. CAR, nazywany jest chimerycznym, ponieważ łączy w sobie elementy przeciwciała rozpoznającego białka powierzchniowe nowotworu z elementem wzmacniającym i sygnalizacyjnym, uruchamiającym opcję niszczenia komórek nowotworowych, gdy tylko limfocyt rozpozna swój cel. Cały proces trwa zwyczajowo ok. czterech tygodni, a przygotowanym lekiem są własne, zmodyfikowane i namnożone komórki pacjenta.

**prof. dr hab. n. med. Lidia Gil,
Kierownik Kliniki Hematologii i Transplantacji
Szpiku Uniwersytetu Medycznego
w Poznaniu**

„Wprowadzenie CAR-T w leczeniu chłoniaków z komórek B znacząco zmieniło rokowanie pacjentów z postacią oporną i nawrotową choroby. Terapia wydłuża przeżycie i stwarza możliwość wyleczenia u znaczącego odsetka chorych o dramatycznym rokowaniu i kilkumiesięcznej perspektywie życia, dla których dotychczas nie mieliśmy skutecznych metod postępowania, wpłynęła także na zmniejszenie liczby wykonywanych transplantacji autologicznych komórek krwiotwórczych w tym wskazaniu, zwłaszcza w USA. Terapia CAR-T wiąże się z występowaniem powikłań, ale mają one charakter wczesny i poddają się leczeniu u większości chorych. Sama technologia CAR-T wymaga jednak specjalistycznego laboratorium do przeprowadzenia modyfikacji genetycznej limfocytów pacjenta, czyli wytworzenia leku, a sama terapia powinna być prowadzona w ośrodkach certyfikowanych. Obecnie najczęściej są to ośrodki, które mają doświadczenie w zakresie transplantacji allogenicznych komórek krwiotwórczych, posiadają procedury, doświadczenie i sprzęt umożliwiające pobieranie limfocytów do dalszej modyfikacji genetycznej oraz prowadzenia terapii komórkowych. Postęp w zakresie terapii CAR-T jest olbrzymi. Obecnie najciekawszy w mojej ocenie kierunek badań dotyczy możliwości stosowania uniwersalnych produktów „off-the-shelf”, co przede wszystkim skróci czas oczekiwania na lek, który dzisiaj wynosi około 4 tygodni.”

W przeciwieństwie do typowych produktów małowartościowych lub leków biologicznych autologiczne terapie CAR-T są dostosowane do indywidualnych potrzeb danego pacjenta. W związku z tym konieczna jest zmiana podejścia do produkcji, logistyki i administracji. W 2020 pod auspicjami Europejskiego Towarzystwa Transplantacji Krwi i Szpiku (EBMT) oraz Wspólnej Komisji Akredytacyjnej ISCT i EBMT (JACIE) zostały opracowane praktyczne zalecenia dotyczące stosowania nowej klasy leków. W zakresie wsparcia pielęgniarstwa i psychologicznego dla pacjentów, długoterminowej obserwacji, nadzoru nad bezpieczeństwem po wydaniu pozwolenia i kwestii regulacyjnych [18]. W Polsce Klinika „Przylądek Nadziei” we Wrocławiu otrzymała certyfikację do prowadzenia leczenia za pomocą CAR-T u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną, natomiast terapię dorosłych pacjentów z chłoniakami i białaczkami prowadzi certyfikowana Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku UM w Poznaniu oraz Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie Klinika Transplantacji Szpiku i Onkohematologii w Gliwicach.

**prof. dr hab. n. med. Krzysztof Kałwak,
Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu**

„Obecnie poruszamy się w obszarze, w którym nie mamy żadnych obiektywnych komparatorów dla CAR-T. Oczywiście mamy (ograniczony) dostęp do nowoczesnych leków (blinatumomab, inotuzumab ozogamycyny), które coraz chętniej stosujemy w opornych postaciach białaczki. Jednak są to leki, których dawkowanie trzeba powtarzać, aby pacjent nie miał nawrotu choroby, a ponadto nie są zwykle w stanie spowodować trwałej eliminacji choroby resztkowej. Tam gdzie stosujemy CAR-T, nie ma żadnej alternatywy o podobnej skuteczności. Nie mamy zatem tak naprawdę żadnego komparatora i to tworzy podstawowy problem, z którym się musimy zmierzyć w przypadku wniosków na temat finansowania stosowania tej terapii.

Patrząc na problem finansowania i kosztów z szerszej perspektywy należy zauważyć, że koszt kilku cykli terapii pacjenta, który przebywał wiele tygodni czy miesięcy w szpitalu i otrzymywał wcale nie tanie leki jest niewiele mniejszy od jednorazowej terapii CAR-T. Przy czym nie liczy się w tym kosztów hospitalizacji, co jeszcze podwyższy wartość leczenia. Jednocześnie na oddziale transplantacyjnym czy onkologicznym blokujemy de facto miejsce dla innego dziecka, którego życie mogłoby być uratowane inną skuteczną terapią. Natomiast dziecko po jednorazowej terapii CAR-T mogłoby być już od wielu tygodni w domu. Dodatkowo dzięki CAR-T można także uniknąć transplantacji, której koszty są znaczące.”

1.3.

REJESTRACJA CAR-T – CZY PRZEWIDZIANA ZOSTAŁA PRZEZ PRAWO UE JEDNOLITA I OBLIGATORYJNA PROCEDURA REJESTRACYJNA DLA LEKÓW TAKICH JAK KYMRIA?

CAR-T zgodnie z ustawodawstwem UE jest produktem leczniczym terapii zaawansowanej ATMP (*Advanced Therapy Medicinal Products*). Rozporządzenie (WE) nr 1394/2007 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 13 listopada 2007 r. w sprawie produktów leczniczych terapii zaawansowanej, zmieniające dyrektywę 2001/83/WE oraz rozporządzenie (WE) nr. 726/2004, nałożyło na podmioty odpowiedzialne obowiązek rejestracji produktów zawierających komórki ludzkie poddane modyfikacjom genetycznym jako produkty lecznicze. Rozporządzenie wyróżnia kilka typów produktów leczniczych terapii zaawansowanych: genowej, somatycznej terapii komórkowej oraz inżynierii

tkankowej [15]. Dotychczas zarejestrowano 14 leków o statusie ATMP, w tym pierwszy w roku 2009. Patenty na tego rodzaju produkty są udzielane przez Europejski Urząd Patentowy zgodnie z powszechnie uznanymi przepisami Konwencji o udzielaniu patentów europejskich, do której Polska przystąpiła 1 marca 2004 r. Od 30 grudnia 2008 r. obowiązuje w Polsce rozporządzenie UE w sprawie produktów leczniczych terapii zaawansowanej, tak jakby było wydane przez organ polski, nie ma więc potrzeby, aby dodatkowo wprowadzać do prawa polskiego definicję ATMP dla celów rejestracyjnych. Natomiast niezwykle ważnym jest zauważenie specyfiki wytwarzania tych leków oraz zabez-

pieczenia ich dostępności w zakresie dotyczącym obejmowania ATMP refundacją. Właściwe przepisy uwzględniające tę odrębność zostały wprowadzone do ustawy o Funduszu Medycznym w odniesieniu wyłącznie do technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej i o wysokim poziomie innowacyjności. Wyróżnienie przez regulatora odrębności ATMP wynika zarówno z potwierdzonej skuteczności klinicznej jak i z wysokiego poziomu innowacyjności tego typu terapii.





2. FINANSOWANIE CAR-T W UNII EUROPEJSKIEJ

dr n. med. Jakub Gierczyński, MBA



W USA terapia CAR-T została zarejestrowana przez FDA w dniu 30 sierpnia 2017 r. (Kymriah) i 18 października 2017 r. (Yescarta). Lek Kymriah został zrefundowany we wskazaniu nawrotowa lub oporna na leczenie ostra białaczka limfoblastyczna u dzieci i młodych dorosłych w 26 krajach świata, natomiast we wskazaniu: rozlany chłoniak z dużych komórek B w 22 krajach świata.

W Unii Europejskiej obie terapie CAR-T zostały zarejestrowane 23 sierpnia 2018 r. Od daty rejestracji lek Kymriah został

zrefundowany we wskazaniu: nawrotowa lub oporna na leczenie ostra białaczka limfoblastyczna u dzieci w 17 krajach Unii Europejskiej. Najkrócej na dostęp refundacyjny do terapii CAR-T w tym wskazaniu czekali chorzy we Francji (9 dni), Hiszpanii (39 dni), Austrii, Holandii i Finlandii (ok. 100 dni). Należy pokreślić fakt refundacji publicznej leku Kymriah we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna u dzieci w krajach o zbliżonym PKB do Polski, takich jak: Czechy, Chorwacja, Słowenia, Grecja, Portugalia i Rumunia.



Tabela 1.

Refundacja publiczna leku Kymriah we wskazaniu: leczenie nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodych chorych do 25 roku życia w krajach Unii Europejskiej, stan na wrzesień 2020 r.

Kraj	Data wprowadzenia do refundacji	Czas od rejestracji EU do refundacji krajowej – w dniach
1. Francja	01.09.2018	9
2. Hiszpania	01.10.2018	39
3. Austria	01.12.2018	100
4. Holandia	01.12.2018	100
5. Finlandia	10.12.2018	109
6. Dania	30.01.2019	160
7. Luksemburg	01.05.2019	251
8. Szwecja	01.06.2019	282
9. Belgia	01.06.2019	282
10. Czechy	01.08.2019	343
11. Włochy	01.09.2019	373
12. Niemcy	15.09.2019	388
13. Chorwacja	01.11.2019	435
14. Słowenia	15.11.2019	449
15. Grecja	01.01.2020	496
16. Portugalia	01.02.2020	527
17. Rumunia	29.04.2020	615

Źródło. Novartis

Od daty rejestracji w Unii Europejskiej lek Kymriah został zrefundowany we wskazaniu: rozlany chłoniak z dużych komórek B (DLBCL) w 14 krajach Unii. Najkrócej na dostęp refundacyjny do terapii CAR-T w tym wskazaniu czeka-
li chorzy we Francji (9 dni), następnie w Niemczech (23 dni) oraz w Hiszpanii

(116 dni). Należy podkreślić fakt refundacji publicznej leku Kymriah we wskazaniu: rozlany chłoniak z dużych komórek B w krajach o zbliżonym PKB do Polski, ta-
kich jak: Czechy, Chorwacja, Słowenia, Grecja, Portugalia i Rumunia.

Tabela 2.

Refundacja publiczna leku Kymriah we wskazaniu: rozlany chłoniak z dużych komórek B (DLBCL) w krajach Unii Europejskiej, stan na wrzesień 2020 r.

Kraj	Data wprowadzenia do refundacji	Czas od rejestracji EU do refundacji krajowej – w dniach
1. Francja	01.09.2018	9
2. Niemcy	15.09.2018	23
3. Hiszpania	17.12.2018	116
4. Luksemburg	01.05.2019	251
5. Austria	01.06.2019	282
6. Belgia	01.06.2019	282
7. Czechy	01.08.2019	343
8. Włochy	01.09.2019	374
9. Chorwacja	01.11.2019	435
10. Słowenia	15.11.2019	449
11. Grecja	01.01.2020	496
12. Finlandia	20.01.2020	515
13. Portugalia	01.02.2020	527
14. Rumunia	13.04.2020	599

Źródło. Novartis

2.1.

MODELE OBJĘCIA REFUNDACJĄ TERAPII CAR-T W KRAJACH UNII EUROPEJSKIEJ

W procesie refundacji terapii komórkowo-genowej szczególny nacisk położono na nowość modelu biznesowego, w którym przemysł farmaceutyczny nie jest już tylko dostawcą leku, ale działa jako partner w całym procesie leczenia. Jednocześnie podkreślany jest fakt jednorazowych terapii o przedłużonej wartości medycznej oraz różnych modeli płatności, które zostały wprowadzone we współpracy z płatnikami reprezentującymi krajowe systemy ochrony zdrowia [13]. Kluczowa w procesie wprowadzania terapii CAR-T jest wiedza i współpraca pomiędzy wszystkimi interesariuszami systemowymi:

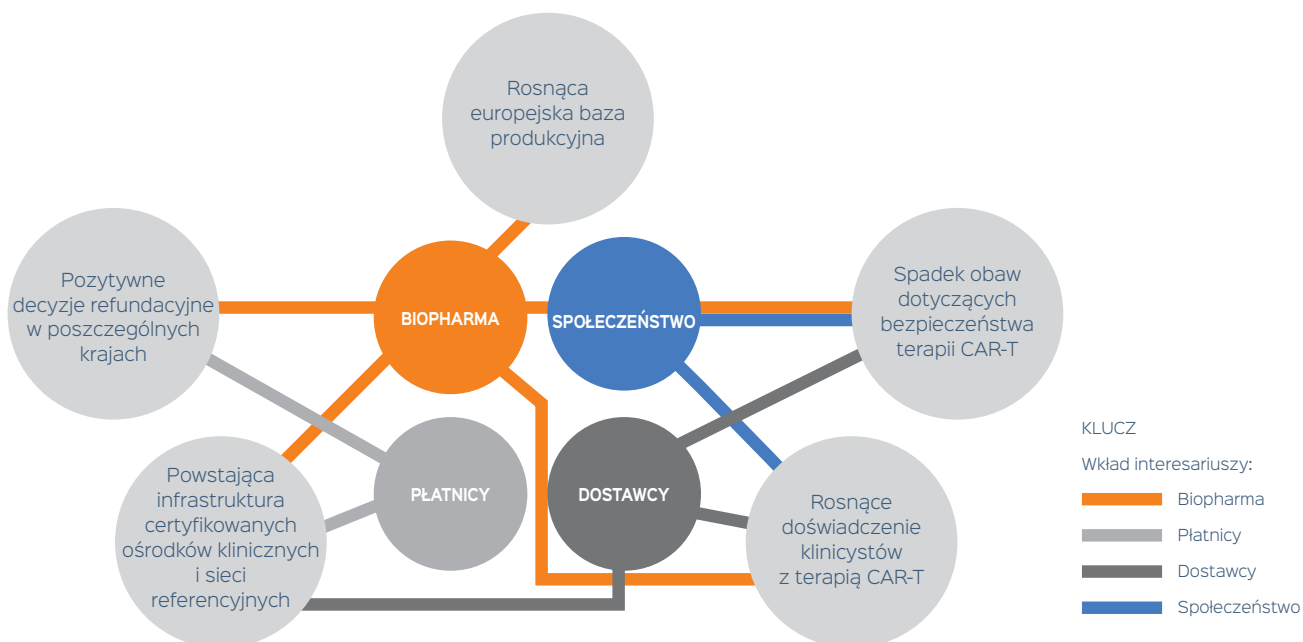
- Ministerstwa Zdrowia państw członkowskich,
- Towarzystwa naukowe - europejskie (European Hematology Association, EHA) i krajowe w dziedzinie hematologii, onkologii, pediatrii, immunologii i farmacji,
- Stowarzyszenia europejskie (EBMT) i krajowe w dziedzinie przeszczepiania i terapii komórkowych,
- Płatnicy krajowi,
- Lekarze z doświadczeniem w terapii CAR-T,
- Stowarzyszenia pacjentów – europejskie i krajowe [4].

Dwa lata po rejestracji terapii CAR-T przez Europejską Agencję Leków odnotowuje się coraz więcej zastosowanych terapii CAR-T w krajach Unii Europejskiej. Proces absorpcji CAR-T w modelu komercyjnym rozwija się dzięki pięciu czynnikom sukcesu, wykazującym dobrą współpracę pomiędzy interesariuszami systemowymi – producentami, płatnikami, klinicystami oraz środowiskami akademickimi i stowarzyszeniami pacjentów:

- Pozytywne decyzje refundacyjne w poszczególnych krajach,
- Powstająca infrastruktura certyfikowanych ośrodków klinicznych i sieci referencyjnych,
- Rosnące doświadczenie klinicystów z terapią CAR-T,
- Spadek obaw dotyczących bezpieczeństwa terapii CAR-T,
- Rosnąca europejska baza produkcyjna [6].

Rycina 1.

Kluczowe czynniki sukcesu wdrażania terapii CAR-T



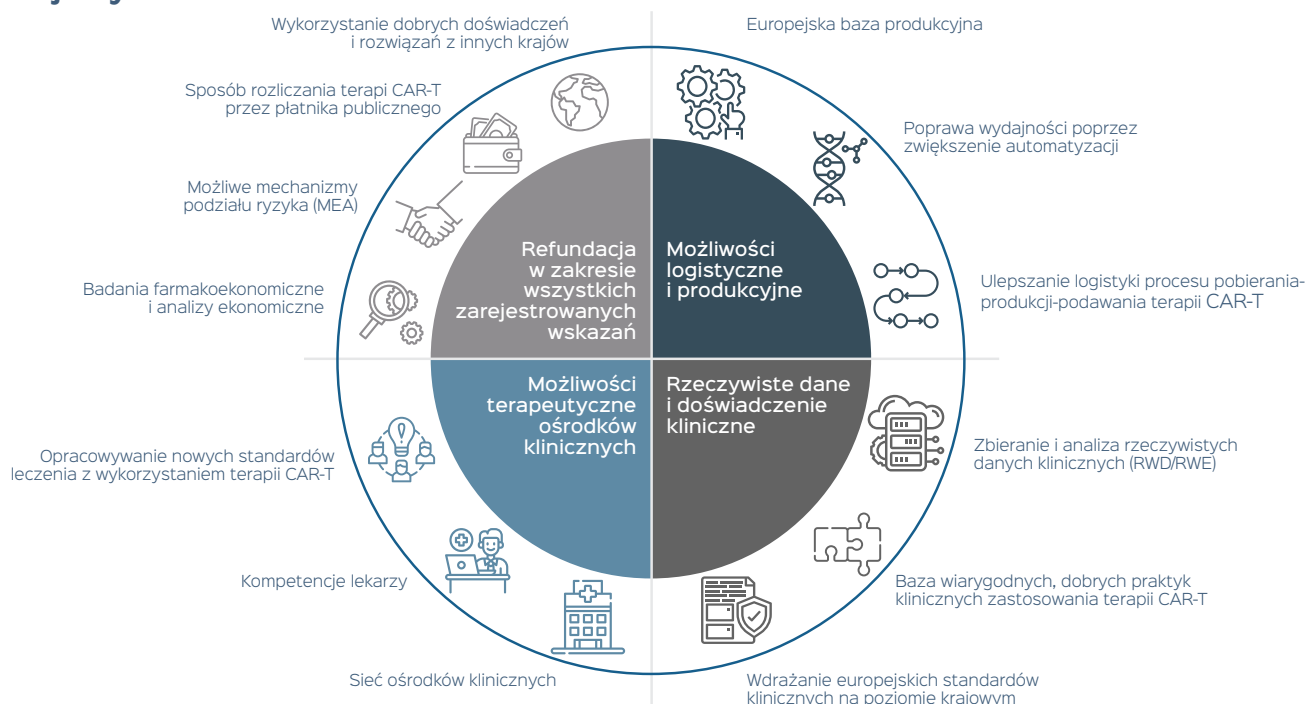
Źródło: Dhulesia et al. (2020).

Aby sprawnie wdrażać terapie CAR-T we wszystkich krajach Unii Europejskiej konieczne jest dalsze udoskonalanie

działań i współpracy interesariuszy systemowych w czterech kluczowych obszarach.

Rycina 2.

Cztery kluczowe obszary efektywnego wdrażania terapii CAR-T na poziomie krajowym



Źródło: Dhulesia et al. (2020).

2.2.

KOMERCYJNA I AKADEMICKA DROGA DOSTĘPU DO TERAPII CAR-T – OPTYMALNA DROGA DLA POLSKI

W 2019 r. na świecie prowadzono ok. 500 badań klinicznych z terapiami CAR-T. Dla porównania w 2012 r. odnotowano tylko 23 badania kliniczne z wykorzystaniem tych terapii [12]. Terapie CAR-T wykazały, że mogą zrewolucjonizować postępowanie u chorych na nowotwory krwi oraz układu chłonnego w stadium nawrotowym i opornym na leczenie. Aby uwolnić pełny kliniczny potencjał CAR-T, konieczne są inwestycje i rozwój w czterech obszarach: optymalizacja autologicznych CAR-T dla guzów litych, zwiększenie liczby ośrodków klinicznych, w których podaje się CAR-T, skrócenie czasu cyklu innowacji umożliwiającego odniesienie sukcesu w przypadku guzów litych oraz innowacje w produkcji terapii komórkami CAR-T nowej generacji. Estymuje się, że obecnie z terapii CAR-T we wskazaniach ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) i rozlany chłoniak z dużych komórek B (DLBCL) może skorzystać ok. 400 tys. chorych na świecie, w 2025 – ok. 900 tys. chorych, a w 2030 r. – ok. 2 mln chorych. Nastąpi to przede wszystkim poprzez spadek ceny terapii komercyjnej i rozwój terapii akademickich – głównie w zakresie nowych wskazań, takich jak szpiczak plazmocytowy (MM), przewlekła białaczka limfocytowa (CLL), chłoniak grudkowy (FL), chłoniaki nieziarnicze (NHL) oraz niektóre guzy lite [12].

Wg. ekspertów najlepszą drogą do pełnego wykorzystania potencjału terapii CAR-T w poszczególnych krajach Unii Europejskiej jest równoległy rozwój drogi akademickiej i komercyjnej [2]. Wątpliwości może budzić inwestycja zarówno

czasu jak i ogromnych środków finansowych na opracowanie terapii CAR-T we wskazaniach, które były już przedmiotem badań rejestracyjnych i są komercyjnie dostępne. Poza tym w takich przypadkach lokalnym akademickim ośrodkom bardzo trudno byłoby konkurować z przemysłem farmaceutycznym. Optymalnym rozwiązaniem wydaje się zatem wykorzystanie istniejących produktów komercyjnych w zarejestrowanych wskazaniach przy jednoczesnym przeznaczeniu środków na rozwój lokalnej terapii CAR-T w kierunkach badawczych, dla których nie istnieje jeszcze żadna terapia dostępna na platformie komercyjnej. Warto pamiętać, że nie chodzi tylko o pieniądze, ale również o czas. Opracowanie własnej terapii CAR-T zajmuje co najmniej trzy lata, a w niektórych przypadkach proces ten może znacząco się wydłużyć. Dodatkowo, zgodnie z obowiązującymi przepisami produkt leczniczy musi zostać zarejestrowany w procedurze centralnej. Trzeba bowiem nie tylko od podstaw opracować technologię – komercyjnie dostępne produkty są bowiem w całości chronione patentami – ale również poradzić sobie ze wszystkimi problemami regulacyjnymi, przeprowadzić badania na zwierzętach, a także przejść przez kolejne fazy badań klinicznych. Proces wymaga czasu, którego chorzy na raka nie mają.

„Jestem zwolenniczką łączenia obu dróg rozwoju terapii CAR-T, ponieważ dzięki zastosowaniu dostępnych produktów komercyjnych przez kilka lat, które potrzebne byłyby do opracowania terapii akademickiej, można uratować życie bardzo wielu pacjentom.”

prof. Polina Stepensky, dyrektor oddziału transplantacji szpiku kostnego oraz immunoterapii nowotworów dorosłych i dzieci z Uniwersyteckiego Centrum Medycznego Hadassah w Jerozolimie, jeden z pionierów akademickich badań klinicznych nad rozwojem terapii CAR-T w Izraelu

W ramach lokalnego, akademickiego CAR-T zakończono fazę badań przedklinicznych i rozpoczynane są badania kliniczne nad wykorzystaniem zmodyfikowanych genetycznie limfocytów w leczeniu szpiczaka mnogiego. Kliniczne ośrodki badawcze blisko współpracują z firmami farmaceutycznymi, co pozwala lepiej prowadzić własne projekty. Używając produktów komercyjnych ośrodki mogą lepiej poznać wymagania regulacyjne, jakie musi spełniać akademicka terapia CAR-T. Poza tym lecząc pacjentów terapiami komercyjnymi ośrodki kliniczne zyskują certyfikację, doświadczenie i kompetencje krajowych kadr medycznych. W Niemczech planowane jest wdrożenie akademickich CAR-T w okresie do ok. 5 lat, co ma przełożyć się na niższe koszty stosowanych terapii [14]. W przypadku Izraela komercyjna terapia CAR-T znalazła się na liście leków finansowanych przez rząd w terapii nowotworów

hematologicznych z ekspresją CD19. Jednocześnie wraz ze stosowaniem terapii komercyjnej rozpoczęto prace akademickie nad nowymi strategiami leczenia nowotworów hematologicznych bez ekspresji CD19. Powoływane są również międzynarodowe konsorcja badawcze – np. Konsorcjum EURE-CART, które składa się z 6 ośrodków akademickich oraz 3 przedsiębiorstw z 5 krajów Unii Europejskiej. Głównym celem EURE-CART jest zarejestrowanie i wprowadzenie akademickiego CAR-T.¹

W Polsce akademickie CAR-T ma szansę rozwijać się dzięki konkursowi ogłoszonemu przez Agencję Badań Medycznych (ABM). W lipcu 2020 r. ABM ogłosiła konkurs pt. „Opracowanie polskiej terapii adoptywnej² (CAR/CAR-T) z wykorzystaniem komórek immunokompetentnych modyfikowanych genetycznie”. ABM informuje, że mimo iż od 2016 r. obserwuje się gwałtowny wzrost liczby badań klinicznych w tym obszarze i aktualnie prowadzonych jest ponad 500 badań klinicznych testujących wykorzystanie komórek CAR-T, to znikoma ich liczba jest prowadzona w Polsce z udziałem polskich pacjentów. Pierwsze podanie zarejestrowanego produktu leczniczego opartego na komórkach CAR-T miało miejsce dopiero w listopadzie 2019 r. Dlatego też Agencja Badań Medycznych przygotowała program mający na celu zniwelowanie przeszkód w wykorzystaniu pełnego potencjału w zakresie prowadzenia badań i stosowania Terapii adoptywnych w Polsce.

Wnioskodawcą w konkursie powinno być wieloośrodkowe konsorcjum, którego liderem (będącym jednocześnie sponsorem niekomercyjnego badania klinicznego) może być wyłącznie pu-

1. The EURE-CART consortium. Dostępne: <https://www.eure-cart.eu/the-group/>

2. Terapia adoptywna/Terapia CAR/CAR-T – terapia wykorzystująca komórki układu immunologicznego poddawanych aktywacji i modyfikacjom mającym na celu nasilenie rozpoznawania komórek nowotworowych oraz nasilenie cytotoksyczności a następnie podawane pacjentowi



bliczna uczelnia kształcąca na kierunku lekarskim, będąca podmiotem tworzącym dla Podmiotu leczniczego, wchodzącego w skład Konsorcjum lub instytut badawczy.

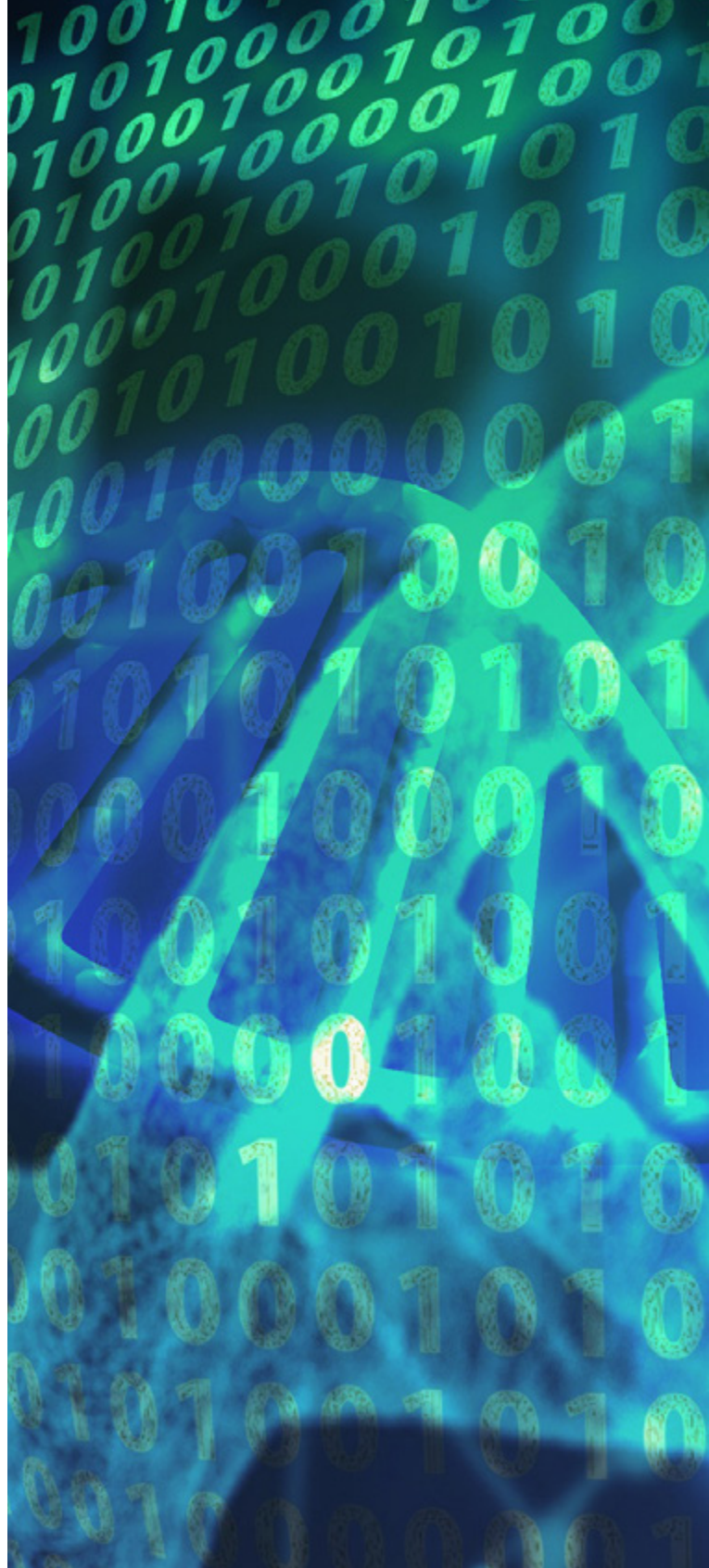
Kwota przeznaczona na dofinansowanie jednego Projektu wyłonionego w ramach konkursu wynosi 100 mln zł, maksymalny czas jego trwania powinien wynosić nie dłużej niż 6 lat [1]. Dofinansowanie przekazane przez ABM ma umożliwić prowadzenie badań, opracowanie lokalnego produktu CAR-T i w efekcie powszechne jego stosowanie w polskim systemie ochrony zdrowia.

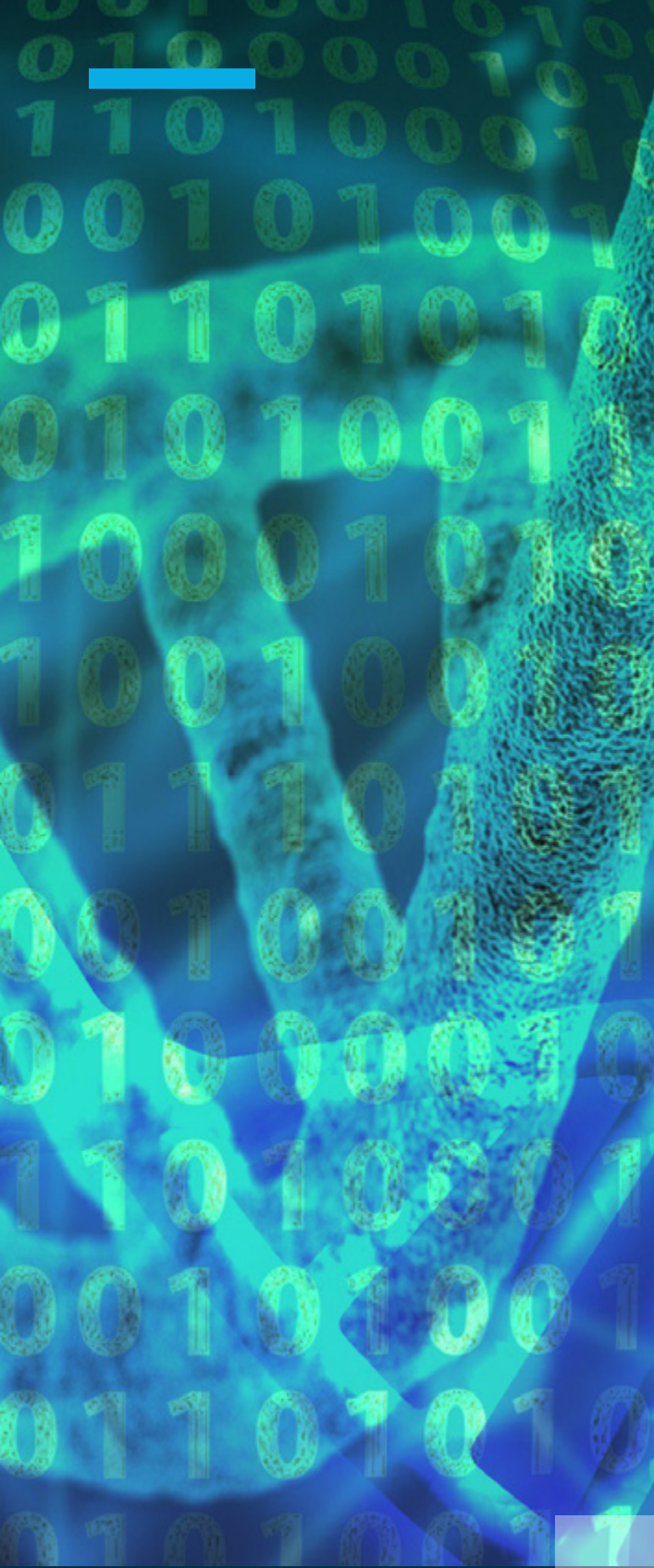
W oczekiwaniu długoterminowych efektów konkursu ABM wydaje się, że na dzień dzisiejszy optymalnym sposobem zaadresowania potrzeb pacjentów jest dostęp do zarejestrowanych produktów komercyjnych CAR-T w ramach programów lekowych NFZ.

3. MIEJSCE TERAPII KOMÓRKOWEJ I GENOWEJ W POLSKIM SYSTEMIE OCHRONY ZDROWIA. PRZYSZŁOŚĆ TERAPII CAR-T I METODY ICH FINANSOWANIA.

prof. dr hab. n. med. Marcin Czech

Terapie komórkowe i genowe mogą zrewolucjonizować obraz współczesnej medycyny w tym w dziedzinie leczenia chorób rzadkich i nowotworów. Uważa się, że ok. 4 000 chorób ma podłoże genetyczne, stąd rozwiązania tego typu mogą przyczynić się do (wy)leczenia milionów ludzi [10].





Rozwój technologii CAR-T ma ponad 30 letnią historię licząc od momentu wygenerowania efektorowych limfocytów T z ekspresją chimerycznego receptora. Komórki CAR-T to bezsprzecznie technologiczny przełom i postęp terapeutyczny łączący terapię komórkową, terapię celowaną i terapię genową doceniony przez prestiżowe czasopismo „Science”, które określiło immunoterapię przeciwnowotworową jako „*Breakthrough of the Year*” w roku 2013. Dalsza ewolucja, która nastąpiła pod koniec drugiej dekady XX wieku przy użyciu rewolucyjnej technologii CRISPR użytej z celu optymalizacji umieszczenia CAR w komórkach T, po przeprowadzeniu badań klinicznych doprowadziła do uzyskania rejestracji trzech rozwiązań mających wymiar komercyjny, ostatniego w roku 2020. Szacuje się, że do 2025 roku amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków będzie oceniała rocznie od 10 do 20 tego typu terapii we wszystkich wskazaniach.

Z drugiej strony terapie komórkowe i genowe dostępne w formie komercyjnych rozwiązań każą nam postawić pytanie o ich dostępność dla pacjentów biorąc pod uwagę możliwości ich finansowania przez publiczne systemy ochrony zdrowia krajów europejskich czy firmy ubezpieczeń zdrowotnych w USA. Interesujące jest również pytanie jak podejść do oceny ich kosztowej efektywności, jak interpretować wyniki i jaką ścieżką decyzyjną powinna podążać ocena tych rozwiązań w procesie ustalania cen i refundacji [9].

3.1.

W JAKI OPTYMALNY SPOSÓB

OBJĄĆ REFUNDACJĄ LEK

KYMRIAH W POLSKIM SYSTEMIE

REFUNDACYJNYM?

W Europie od strony prawnej dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych terapii zaawansowanej oraz nadzór nad ich prowadzeniem oparte są na przepisach rozporządzenia UE nr 1394/2007, które obowiązuje bezpośrednio na terenie Polski, tak jakby było wydane przez organ w naszym kraju. Rozporządzenie to wprowadza definicję tych produktów wyróżniając trzy kategorie: terapie genowe (CAR-T), somatyczną terapię komórkową oraz produkty inżynierii tkankowej.

Z polskiego punktu widzenia ważną planowaną zmianą przepisów ustawy o refundacji, znajdującą się w projekcie ustawy o Funduszu Medycznym jest przepis, wskazujący w przypadku produktu leczniczego terapii zaawansowanej na zobowiązanie do zapewnienia gotowości technologicznej do jego wytworzenia na dzień składania wniosku (a nie dostępności leku). Wydaje się, że jedynie przepisy ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych pozwalają na kolejne kroki, czyli odbycie negocjacji warunków refundacji, w tym ustalenia właśnie warunków instrumentu dzielenia ryzyka pomiędzy wnioskodawcą a Ministrem Zdrowia. Żaden inny tryb objęcia leku finansowaniem ze środków publicznych nie przewiduje przygotowania pełnej analizy HTA, negocjacji czy ustalenia RSS, nie nakłada na Ministra Zdrowia obowiązku wszczęcia i prowa-

dzenia postępowania, jak również nie określa jego ram czasowych. Zbliża to Polskę do rozwiązań stosowanych w innych krajach m.in. w Wielkiej Brytanii, Niemczech, Włoszech, Francji i Hiszpanii, gdzie refundacja uwzględnia instrumenty dzielenia ryzyka oparte o wyniki zdrowotne (*evidence development, outcome based staged payment*).

3.2.

WARTOŚĆ CAR-T

Obok kwestii systemowych i prawnych terapie komórkowe i genowe stały się i będą dużym wyzwaniem z punktu widzenia procesu decyzyjnego, metod finansowania i farmakoekonomicznego określania opłacalności terapii.

Pomimo, że są to terapie, których jednostkowy koszt jest stosunkowo wysoki, terapie komórkowe i genowe ze względu na swoją skuteczność (udokumentowaną w badaniach klinicznych, limitowaną oczywiście długością ich trwania) często niosą korzyści zdrowotne o wiele wyższe niż ich chemiczne lub biologiczne komparatory dając podobne lub lepsze współczynniki efektywności kosztowej.

Przeprowadzone ostatnio analizy porównawcze w warunkach amerykańskich (127 konwencjonalnych leków, 46 leków biologicznych oraz 7 nowoczesnych terapii zarejestrowanych przez FDA w latach 1999-2015; z wyłączeniem analiz sponsorowanych przez przemysł farmaceutyczny) wskazują na fakt, że średnia korzyść zdrowotna dla terapii komórkowych i genowych (5.8 QALYs) przekracza o rząd wielkości te zaobserwowane w odniesieniu do terapii konwencjonalnych (0.5 QALYs) lub biologicznych (0.4 QALYs) [3].

Kluczowa wydaje się perspektywa czasowa, w której rozpatrujemy efekt terapeutyczny. Terapie genowe zapewniając wyleczenie pacjenta równoważą często wysokie koszty konwencjonalnej, dotychczasowej terapii, nierzadko mniej skutecznej, o być może niższym koszcie jednostkowym, ale rozłożonej na lata, stąd o dużym całkowitym wpływie na budżet płatnika. Skuteczna terapia może zrównoważyć większość tych kosztów, a więc metodyczne pozostanie wyłącznie w wymiarach monetarnych również znajduje swoje uzasadnienie. Należy wziąć pod uwagę fakt, że konwencjonalne terapie, będące komparatorami w analizach farmakoekonomicznych, są zwykle powtarzane, podawanie leku często odbywa się w sposób przewlekły, przez całe życie. Stąd analizowanie terapii „jednorazowych” wymyka się klasycznemu podejściu.

płatność za terapię (lub jej część) jest odroczone do czasu uzyskania zadawalających, predefiniowanych wyników zdrowotnych uzyskanych w odpowiednim czasie. Transfer następuje jedynie wtedy, gdy odniesiemy korzyść terapeutyczną i jest ona udokumentowana.

3.3.

MODELE FINANSOWANIA

Decydenci stawiają uzasadnione pytania o trwałość efektu terapeutycznego wynikającą nie z danych płynących z praktyki klinicznej. Tu zbliżamy się do konieczności tworzenia rejestrów i oceny danych w wymiarach klinicznych, epidemiologicznych i kosztowych. Zawieranie instrumentów dzielenia ryzyka opartych o wyniki zdrowotne [8] wydaje się również rozsądnym i uzasadnionym podejściem do finansowania tego typu terapii w okresie średnio- i długoterminowym. Jedynie ścieżka refundacyjna dopuszcza stosowanie tego typu rozwiązań, oczywiście obok opcji o czysto finansowym charakterze. Dostępne opcje finansowania mogą zbliżyć się do, szeroko dyskutowanych w Stanach Zjednoczonych, rozwiązań typu *value-based healthcare* (VBHC), w których



KOMENTARZ

prof. dr hab. n. med. Ewa Lech-Marańda,
konsultant krajowy w dziedzinie hematologii,
dyrektor Instytutu Hematologii
i Transfuzjologii w Warszawie

Technologia CAR-T jest obecnie jedną z najnowocześniejszych i najbardziej zaawansowanych procedur medycznych. W 2018 roku Europejska Agencja ds. Leków (EMA, *European Medicines Agency*) zarejestrowała dwa produkty lecznicze terapii zaawansowanej (ATMP), tj. Tisagenlecleucel (*Kymriah*, Tisa-cel) oraz Axicabtagene ciloleucel (Yescarta, Axi-cel). Ta przełomowa technologia polega na zastosowaniu autologicznych, tj. pobranych od pacjenta limfocytów T, które następnie są modyfikowane w warunkach *ex vivo* metodą transdukcji wektora retrowirusowego kodującego chimerowy receptor antygenowy (CAR, *chimeric antigen receptor*) rozpoznający antygen CD19 na powierzchni komórek nowotworowych. Zmodyfikowane limfocyty CAR-T anty-CD19 są namnażane w warunkach *in vitro* i podawane pacjentowi w postaci dożylniej infuzji. Tisagenlecleucel ma wskazania rejestracyjne do leczenia dzieci i młodych dorosłych do 25 roku życia z rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej B-komórkowej (B-ALL) z ekspresją antygenu CD19, którzy są oporni na leczenie i są w fazie nawrotu po przeszczepieniu allogenicznym krwiotwórczych komórek macierzystych lub mają drugi bądź kolejny nawrót choroby. Tisagenlecleucel uzyskał również rejestrację u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego. Z kolei Axi-cel ma wskazania rejestracyjne do leczenia dorosłych chorych na agresywne chłoniaki DLBCL lub pierwotnego chłoniaka śródpiersia z dużych komórek B (PMBCL), którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego. Zastosowanie terapii CAR-T u chorych z wyżej wymienionymi nowotworami pozwala na przełamanie mechanizmów oporności na dotychczas stosowaną chemioterapię czy immunochemioterapię. Skuteczność Tisa-cel i Axi-cel została potwierdzona w prospektywnych badaniach klinicznych, jak również w codziennej praktyce klinicznej na podstawie stosowania tych terapii u pacjentów w ośrodkach europejskich i amerykańskich.

Ze względu na stopień skomplikowania procesu produkcyjnego oraz ograniczone możliwości wytwarzania i dostarczania leku dla chorego, technologia CAR-T, na obecnym etapie rozwoju, cechuje się bardzo ograniczoną liczbą dostawców i relatywnie wysokimi kosztami jednostkowymi, co powoduje jej ograniczoną dostępność. Biorąc pod uwagę powyższe ograniczenia refundacja terapii CAR-T w ramach programu lekowego wydaje się być właściwą drogą, która z jednej strony nadaje procesowi refundacyjnemu określone etapy i ramy czasowe, a z drugiej strony umożliwia wprowadzenie instrumentów dzielenia ryzyka w oparciu o uzyskane efekty kliniczne,

co pozwala na ustalenie zasad finansowania terapii CAR-T w zależności od jej skuteczności. W przypadku uzyskania finansowania technologii CAR-T ze środków publicznych należy położyć również nacisk na aspekty kliniczne jej stosowania, w tym określenie populacji chorych, która uzyska możliwie najlepszy efekt kliniczny. W dużej mierze będzie to zależało od właściwej i precyzyjnej kwalifikacji pacjenta i braku przeciwwskazań do leczenia, dlatego też kwalifikacja chorych do terapii CAR-T powinna być zatwierdzana przez zespół ekspertów klinicznych, którzy każdorazowo oceniałby sytuację kliniczną pacjenta, wykorzystanie dostępnych obecnie metod leczenia oraz korzyści uzyskane z terapii w odniesieniu do jej potencjalnych objawów niepożądanych. Istotnym elementem wspierającym ocenę skuteczności zastosowanej terapii CAR-T powinno być wprowadzenie rejestru klinicznego obejmującego wszystkich chorych zakwalifikowanych do programu lekowego. Rejestr z jednej strony pozwalałby zbierać i analizować dane kliniczne dotyczące kwalifikacji chorych, prowadzonej terapii wraz z leczeniem wspomagającym oraz wczesnych i odległych wyników leczenia, a z drugiej strony dane zawarte w rejestrze klinicznym mogłyby stanowić podstawę do prowadzenia dalszych ustaleń z dostawcami technologii CAR-T odnośnie mechanizmów dzielenia ryzyka w oparciu o trwały efekt zdrowotny. Niezwykle ważnym aspektem zapewniającym optymalne wykorzystanie technologii CAR-T jest przygotowanie ośrodków hematologicznych do stosowania tej terapii i uzyskanie odpowiednich certyfikatów zgodnie z wymogami EMA.

Terapia CAR-T jest obecnie refundowana w 17 krajach Unii Europejskiej, więc umożliwienie chorym dostępu do tej przełomowej metody leczenia jest aktualnie najważniejszym wyzwaniem refundacyjnym w polskiej hematologii.



BIBLIOGRAFIA:

[1] Agencja Badań Medycznych (2020): Regulamin konkursu: Opracowanie polskiej terapii adoptywnej (CAR/ CAR-T) z wykorzystaniem komórek immunokompetentnych modyfikowanych genetycznie. (Dostęp wrzesień 2020: <https://abm.gov.pl/download/1/1378/Zal1RegulaminkonkursuCAR-TAktualizacja08092020.pdf>).

[2] Buechner J, Kersten MJ, Fuchs M, et al. (2018): Chimeric antigen receptor-T cell therapy: Practical considerations for implementation in Europe. *HemaSphere*; 2(1):e18.

[3] Chambers J et al. (2019): PMU77 cell and gene therapies are associated with substantially larger quality-adjusted life year gains than conventional drugs and biologics. *Value in Health*; 22 (Suppl 2) :S263.

[4] Chomienne C et al. (2019): EHA Guidance Document The process of CAR-T cell therapy in Europe. *HemaSphere*: Volume 3 - Issue 4 - p e280.

[5] Curran K, Pegram H, Brentjens R (2012): Chimeric antigen receptors for T cell immunotherapy: current understanding and future directions. *J Gene Med*; 14(6): 405–415.

[6] Dhulesia A et al. (2020): CAR-T: Unlocking Barriers to Adoption in Europe. *Executive Insights, L.E.K., Volume XXII, Issue 55*. (Dostęp wrzesień 2020): <https://www.lek.com/insights/ei/car-t-unlocking-barriers-adoption-europe>

[7] Europejska Agencja Leków (2018): Charakterystyka produktu leczniczego (Kymriah). Pierwsza publikacja 19.09.2018, dostęp do wersji zaktualizowanej 17.08.2020: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_pl.pdf

[8] Garrison LP et al. (2013): Performance-based risk-sharing—Good practices for design, implementation, and evaluation: Report of the ISPOR Good Practices for Performance-based Risk-sharing Task Force. *Value in Health*. 16(5), 703-719.

[9] Hettle R et al. (2016): Exploring the assessment and appraisal of regenerative medicines and cell therapy products. CRD and CHE Technology Assessment Group, University of York, National Institute of Health and Care Excellence, Londyn. (Dostęp wrzesień 2020: <https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/Science%20policy%20and%20research/final-york-report-march-16.pdf>)

[10] Mardsen G et al. (2017): Gene therapy: Understanding the Science, Assessing the Evidence, and Paying for Value A Report from the 2016 ICER Membership Policy Summit; March 2017. Institute for Clinical and Economic Review, Office of Health Economics Research. (dostęp wrzesień 2020): <https://icer-review.org/wp-content/uploads/2017/03/ICER-Gene-Therapy-White-Paper-030317.pdf>

[11] Maude S et al. (2018): Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*; 378:439-448.

[12] Nam S, Smith J, Yang G. (2019): Driving the next wave of innovation in CAR T-cell therapies. (Dostęp wrzesień 2020):

<https://www.mckinsey.com/industries/pharmaceuticals-and-medical-products/our-insights/driving-the-next-wave-of-innovation-in-car-t-cell-therapies>

[13] Ostuni E. et al. (2020): Chapter 28 - Commercialising CAR-T Therapies: The Evolution of a Revolution, s. 747-775. W: Vertes A. et al. (2020) *Second Generation Cell and Gene-based Therapies. Biological Advances, Clinical Outcomes and Strategies for Capitalisation*; Academic Press.

[14] Ran T, Eichmüller SB, Schmidt P, Schlöndorfer M. (2020): Cost of decentralized CAR T-cell production in an academic nonprofit setting. *Int. J. Cancer*; 1–8.

[15] Rozporządzenie nr 1394/2007 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 13 listopada 2007 r. w sprawie produktów leczniczych terapii zaawansowanej i zmieniające dyrektywę 2001/83/WE oraz rozporządzenie (WE) nr 726/2004.



[16] Schuster SJ et al. (2019): JULIET Investigators. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.*; 380(1):45-56.

[17] Wrona E, Potemski P (2019): A novel immunotherapy – the history of CAR-T-cell therapy. *Oncol ClinPract*; 15, 4: 202–207.

[18] Yakoub-Agha I et al. (2020): Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Haematologica*; 105(2):297-316.

ISBN: 978-83-953359-9-0

