



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

www.aotmit.gov.pl

**Minjuvi (tafasytamab)
we wskazaniu:
zgodnym z zapisami programu lekowego
B.12.FM Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe
(ICD-10: C82, C83, C85)**

Raport z oceny efektywności oraz jakości leczenia technologią lekową o wysokim poziomie innowacyjności, objętej refundacją w ramach Funduszu Medycznego

Nr: WS.425.4.2024.4

Data ukończenia: 29.01.2025 r.

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	1
WYKAZ SKRÓTÓW	3
1 METODYKA PRZEPROWADZONEJ OCENY	4
2 PODSUMOWANIE NAJWAŻNIEJSZYCH INFORMACJI	6
3 PRZEDMIOT ANALIZY	10
3.1 Informacje podstawowe	10
4 ANALIZA DANYCH KLINICZNYCH DOTYCZĄCYCH REFUNDOWANEJ TECHNOLOGII	12
4.1 Charakterystyka programu lekowego.....	12
4.1.1. Kryteria populacji docelowej w programie lekowym	12
4.1.2. Monitorowanie leczenia w programie lekowym.....	13
4.2 Populacja pacjentów objęta leczeniem	15
4.2.1. Analiza populacji włączonej do programu lekowego na podstawie SMPT	15
4.3 Analiza danych klinicznych dotyczących skuteczności ocenianej technologii lekowej	16
4.3.1. Analiza danych klinicznych na podstawie SMPT	16
4.4 Analiza danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa ocenianej technologii lekowej	22
4.4.1. Analiza danych klinicznych na podstawie SMPT	22
4.4.2. Analiza komunikatów bezpieczeństwa	23
5. ANALIZA DANYCH KLINICZNYCH DOTYCZĄCYCH ALTERNATYWNYCH SPOSOBÓW POSTĘPOWANIA	25
5.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych.....	25
5.2. Charakterystyka programu lekowego.....	26
5.2.1. Kryteria populacji docelowej w programie lekowym	26
5.2.2. Monitorowanie leczenia w programie lekowym	27
5.3. Charakterystyka populacji objętej leczeniem	29
5.4. Analiza danych klinicznych dotyczących skuteczności.....	30
5.4.1. Analiza danych klinicznych na podstawie SMPT	30
5.5. Analiza danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa	35
5.5.1. Analiza danych klinicznych na podstawie SMPT	35
5.5.2. Analiza komunikatów bezpieczeństwa	36
6. DOWODY NAUKOWE	37
6.1. Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii	37
6.2. Wyszukiwanie dowodów naukowych	37
6.3. Opis badań	38
6.4. Podsumowanie materiału dowodowego.....	39
7. DANE Z INNYCH KRAJÓW	40
8. PIŚMIENNICTWO	41
9. ZAŁĄCZNIKI	42
9.1. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych	42

9.2. Strategie wyszukiwania publikacji	45
9.3. Diagram selekcji publikacji	46

WYKAZ SKRÓTÓW

ALT	aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCT	autologiczny przeszczep komórek macierzystych (ang. <i>autologous stem cell transplant</i>)
AST	aminotransferaza asparaginianowa
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
COVID-19	choroba wywołana zakażeniem wirusem SARS-CoV-2
CR	całkowita odpowiedź (ang. <i>complete response</i>)
DCR	wskaźnik kontroli choroby (ang. <i>disease control rate</i>)
DLBCL	chłoniak nieziarniczny rozlany z dużych komórek B (ang. <i>diffuse large B-cell lymphoma</i>)
DoR	czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>)
ECOG	skala sprawności (ang. Eastern Cooperative Oncology Group)
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i>
FAERS	ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>
FM	Fundusz Medyczny
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NMR	spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego (ang. <i>nuclear magnetic resonance</i>)
ORR	wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. <i>overall response rate</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
p.k.	punkt kontrolny
PET-TK	pozytonowa tomografia emisyjna wykonana jednocześnie z tomografią komputerową
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PML	wieloogniskowa leukoencefalopatia (ang. <i>progressive multifocal leukoencephalopathy</i>)
PR	częściowa odpowiedź (ang. <i>partial response</i>)
PSURs	Okresowe Raporty o Bezpieczeństwie Stosowania (ang. <i>Periodic Safety Update Reports</i>)
SD	choroba stabilna (ang. <i>stable disease</i>)
SMPT	System Monitorowania Programów Terapeutycznych
TEAE	zdarzenie niepożądane powstałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse event</i>)
TK	tomografia komputerowa
TLI	technologie lekowe o wysokim poziomie innowacyjności
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

1 METODYKA PRZEPROWADZONEJ OCENY

Podstawę niniejszego raportu stanowi art. 31n pkt 2h Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (ustawa o świadczeniach): „przygotowywanie raportów z oceny efektywności objętych refundacją technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności oraz jakości leczenia, o których mowa w art. 40a ust. 7 ustawy o refundacji”, zgodnie z którym „na 90 dni przed zakończeniem okresu refundacji technologii lekowej o wysokim poziomie innowacyjności Agencja publikuje raport z oceny efektywności objętych refundacją technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności oraz jakości leczenia w oparciu o dane z rejestrów medycznych lub elektronicznego systemu monitorowania programów lekowych, o którym mowa w art. 188c ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, pod warunkiem że dane kliniczne niezbędne do opracowania tego raportu są wystarczające”.

Produkt leczniczy Minjuvi został objęty refundacją ze środków Funduszu Medycznego 1 maja 2023 r. w ramach programu lekowego B.12.FM. Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85). W związku z powyższym, 31 stycznia 2025 r. mija 90 dni do daty upływu 2 lat od momentu objęcia leku refundacją. Produkt leczniczy Minjuvi został oceniony przez Agencję w ramach tworzenia wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności (TLI), opublikowanego 25 lutego 2022 r.¹

Agencja wystąpiła do Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o udostępnienie danych klinicznych, niezbędnych do przeprowadzenia oceny efektywności technologii Minjuvi. W pierwszej kolejności dokonano wstępnej oceny przekazanych danych w celu stwierdzenia, czy są one wystarczające do przeprowadzenia analizy. Stwierdzono, iż dostępne dane kliniczne nie są kompletne – w przedstawionym zestawieniu brakuje danych niezbędnych do oceny części z wymienionych w treści programu lekowego B.12.FM. wskaźników efektywności. Brakujące dane obejmują m.in. raportowane zdarzenia niepożądane. Niniejszy raport został przygotowany w zakresie dostępnych danych.

Przeprowadzona ocena obejmowała analizę danych pod kątem wskaźników efektywności zgodnie z zapisami programu lekowego, dotyczącymi monitorowania leczenia w zakresie oceny jego skuteczności. Ocenie poddano również dostępne dane na temat bezpieczeństwa stosowania terapii. Wyniki uzyskane przez pacjentów leczonych ocenianą technologią w ramach programu lekowego B.12.FM. zestawiono z wynikami z jednoramiennego badania rejestracyjnego fazy II, opisanego w raporcie Agencji sporządzonym w ramach tworzenia wykazu TLI.

Ponadto, zgodnie z art. 40a ust. 6 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (ustawa refundacyjna) pozyskano i przeanalizowano dane, dotyczące oceny efektywności alternatywnej opcji leczenia, tj. polatuzumabu wedotyny, dostępnego w ramach programu lekowego B.12.FM. Leczenie chorych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL). Analizy dokonano na podstawie pozyskanych danych z Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych (SMPT). Należy zaznaczyć, że od 1 października 2024 r. refundowane są dodatkowo dwie inne opcje alternatywne w ocenianym wskazaniu – glofitamab oraz epkorytamab, jednak z uwagi na krótki okres obowiązywania decyzji refundacyjnej w momencie dokonywania oceny, dane kliniczne dla tych substancji nie były dostępne.

Biorąc pod uwagę liczne ograniczenia, opisane wyniki nie stanowią porównania ocenianego produktu leczniczego z opcją alternatywną, a jedynie przedstawiają osobno dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa obu interwencji. Na tej podstawie nie można zatem dokonać wiarygodnej analizy porównawczej obu opcji terapeutycznych.

Z uwagi na fakt, iż pacjenci są włączani do programu lekowego w sposób ciągły, okresy obserwacji indywidualnych pacjentów w danym punkcie odcięcia danych mogą znacznie różnić się. Może to istotnie wpływać na oszacowane wskaźniki efektywności, takie jak mediana OS lub PFS, wyznaczone z uwzględnieniem wyników wszystkich leczonych pacjentów. W warunkach badania klinicznego pacjenci się rekrutowani jednocześnie i od tego momentu podlegają dalszej obserwacji.

Dodatkowo w opracowaniu dokonano przeglądu dostępnych dowodów naukowych w celu aktualizacji informacji opisanych w ramach raportu sporządzonego w trakcie tworzenia wykazu TLI, na podstawie którego oceniana

¹ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Minjuvi (tafasytamab) we wskazaniu: w skojarzeniu z lenalidomidem, a następnie w monoterapii w leczeniu pacjentów dorosłych z nawrotową albo oporną na leczenie postacią chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (ASCT)*, Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022 Nr: 15/2022, Warszawa, 03.02.2022 r. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2022/Minjuvi_15_2022_BIP.pdf [dostęp: 27.09.2024].

technologia została umieszczona na liście TLI, a następnie na tej podstawie objęta refundacją ze środków Funduszu Medycznego.

2 PODSUMOWANIE NAJWAŻNIEJSZYCH INFORMACJI

Na podstawie przepisów ustawy o świadczeniach i ustawy refundacyjnej oraz zgodnie z metodyką opisaną w Rozdziale 1, dokonano oceny produktu leczniczego Minjuvi (tafasytamab) we wskazaniu zgodnym z opisem programu lekowego B.12.FM. Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85). Należy podkreślić, iż niespójności w informacjach zawartych w rejestrze utrudniają analizę włączonej populacji. Dodatkowo, biorąc pod uwagę odmienne czasy obserwacji dla każdego pacjenta, ich interpretacja obarczona jest znaczną niepewnością. W opisie programu lekowego nie wskazano również oczekiwanych wyników skuteczności stosowania tafasytamabu. W związku z tym, w niniejszym opracowaniu przedstawiono odniesienie do wyników głównego badania rejestracyjnego ocenianej technologii.

Z uwagi na zapisy ustawowe podjęto próbę przedstawienia wyników efektywności opcji alternatywnej, stosując założenia umożliwiające dobór populacji jak najbardziej zbliżonej do pacjentów kwalifikujących się do leczenia produktem leczniczym Minjuvi i w zakresie zbieżnych wskaźników efektywności. Analizy dokonano na podstawie danych z Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych (SMPT) dla substancji czynnej: polatuzumab wedotyny. Analiza w porównaniu do innych opcji alternatywnych nie była możliwa, ze względu na brak danych – substancje czynne: epkorytamab oraz glofitamab zostały uwzględnione w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia od dnia 1 października 2024 r.

Ogólne wnioski wskazują, że wyniki efektywności w praktyce klinicznej odbiegają od wyników badania rejestracyjnego produktu leczniczego Minjuvi. Głównymi czynnikami wpływającymi na tę rozbieżność są: niedojrzałość wyników spowodowana ciągłym procesem kwalifikacji oraz krótszy czas obserwacji pacjentów leczonych w programie lekowym. Nie przeprowadzono jednak formalnych analiz, które mogłyby dowodzić istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Mediany przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji wyznaczone na podstawie danych z programu lekowego (odpowiednio około: 5 miesięcy oraz 4 miesiące) nie były zbliżone do tych osiągniętych w badaniu klinicznym (odpowiednio: 33,5 oraz 11,6 miesiąca). Różnicę odnotowano również w zakresie odsetka obiektywnych odpowiedzi – 30% w programie lekowym vs 57,5% w badaniu klinicznym. Wiarygodna ocena profilu bezpieczeństwa nie była możliwa, ze względu na niewielką liczbę zdarzeń niepożądanych, raportowanych w systemie SMPT.

Podsumowanie najważniejszych wyników i wniosków z przeprowadzonej analizy zostało opisane poniżej.

Ocena produktu leczniczego Minjuvi pod kątem wskaźników efektywności

Analizie poddano dane dotyczące 130 pacjentów zakwalifikowanych do programu lekowego B.12.FM., włączonych w okresie od 4 maja 2023 r. do 5 listopada 2024 r. Zgodnie z informacją otrzymaną od Narodowego Funduszu Zdrowia data rozpoczęcia była tożsama z datą pierwszego podania leku. W związku z tym wszyscy pacjenci zakwalifikowani do programu lekowego otrzymali co najmniej 1 podanie ocenianej technologii. Kwalifikacja do programu lekowego oznaczona została jako „punkt kontrolny 0”. Monitorowanie leczenia odbywało się na podstawie oceny wyników w kolejnych punktach kontrolnych. Zakres liczby punktów kontrolnych, sprawozdawanych w ramach monitorowania pacjentów, zakwalifikowanych do leczenia tafasytamabem, w programie lekowym B.12.FM., mieścił się od 1 do nawet 36 wizyt. Odnotowane planowane okresy pomiędzy kolejnymi punktami kontrolnymi wahały się od 1 do 91 dni.

Przeanalizowano dane dotyczące wskaźników oceny skuteczności leczenia wg opisu programu lekowego B.12.FM. i zgodnie z dostępnymi danymi SMPT: wyniki dla wskaźnika obiektywnych odpowiedzi oraz przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji.

Odpowiedź na leczenie

Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR) określa odsetek pacjentów, którzy w trakcie leczenia uzyskali częściową lub całkowitą odpowiedź na leczenie tafasytamabem w programie lekowym B.12.FM. Na podstawie danych SMPT 29 (22,3%) pacjentów osiągnęło odpowiedź częściową, natomiast u 10 (7,7%) potwierdzono odpowiedź całkowitą na leczenie. Obliczony wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR) wyniósł 30%.

Wskaźnik kontroli choroby (DCR) określa odsetek pacjentów leczonych tafasytamabem, włączonych do programu lekowego B.12.FM., którzy osiągnęli odpowiedź całkowitą (CR), odpowiedź częściową (PR) lub chorobę stabilną (SD). Na podstawie danych SMPT, obliczony wskaźnik kontroli choroby (DCR) wyniósł 35,4%. W trakcie leczenia odsetek pacjentów, którzy osiągnęli chorobę stabilną (SD) wyniósł 5,4%.

Dodatkowo obliczono czas trwania odpowiedzi (DoR), zdefiniowany jako czas od pierwszej udokumentowanej odpowiedzi (PR lub CR) do pierwszej udokumentowanej progresji lub zgonu w zależności od tego co wystąpiło wcześniej. Obliczona mediana DoR wyniosła ok. 4,2 (zakres: 0,1; 16,5) miesiąca.

W badaniu rejestracyjnym odnotowano wyższy odsetek odpowiedzi (57,5%). Mediana DoR nie została osiągnięta (95%CI: 33,8 miesiąca; nieosiągnięta).

Przyczyny rozbieżności w uzyskanych wynikach mogą być związane m.in. ze sposobem raportowania oraz wyborem różnych skal oceny dla poszczególnych pacjentów, jednak weryfikacja tych założeń wymagałaby bardziej szczegółowych i czasochłonnych analiz.

Przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji

Wskaźniki dotyczące przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji, nie zostały zdefiniowane w programie lekowym B.12.FM, w związku z czym przyjęto definicje tożsame z definicjami w głównym badaniu rejestracyjnym: przeżycie całkowite (OS) – czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny i przeżycie wolne od progresji (PFS) – czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego co nastąpi wcześniej.

W celu oszacowania wartości dla mediany OS i PFS wykorzystano metodę Kaplana-Meiera. Obliczeń dokonano w arkuszu programu Microsoft Excel stosując odpowiednie formuły.

Medianę OS obliczono z wykorzystaniem danych, dotyczących daty podania pierwszej dawki leku oraz daty zgonu. Spośród pacjentów zakwalifikowanych do leczenia produktem leczniczym Minjuvi w ramach programu lekowego B.12.FM., którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (N=130) daty zgonów były sprawozdane dla 73 osób (56,2%). W przypadku 32 chorych daty te są późniejsze niż daty zakończenia udziału w programie lekowym. Pacjentów, dla których nie odnotowano zdarzenia w postaci zgonu, poddano cenzurowaniu (n=57; 43,8%). Należy jednak wskazać, że otrzymane dane nie dostarczają informacji na temat pacjentów po zakończeniu leczenia tafasytamabem w programie lekowym, w szczególności dotyczących ewentualnego, dalszego leczenia innymi substancjami. W związku z tym wnioskowanie w zakresie wpływu na przeżycie po zastosowaniu ocenianej technologii jest obciążone znaczną niepewnością.

Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 5 miesięcy. Spośród pacjentów, którzy zmarli, najkrótszy czas od momentu pierwszego podania leku do zgonu wynosił 4 dni natomiast najdłuższy 15,4 miesiąca.

Medianę PFS wyznaczono z wykorzystaniem danych, dotyczących daty podania pierwszej dawki leku oraz daty progresji lub zgonu. Zdarzenie w postaci progresji lub zgonu potwierdzono wśród 82 ze 130 (63,1%) leczonych w programie lekowym, z czego 55 (42,3%) zakwalifikowano jako zgon, a 27 (20,8%) jako progresję choroby. Pacjenci bez udokumentowanej progresji lub zgonu poddani byli cenzurowaniu (n=48; 36,9%). Mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 4 miesiące.

Uzyskane wyniki z zakresu przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji zestawiono z wynikami głównego badania rejestracyjnego leku Minjuvi. Ogólne wnioski wskazują, że wyniki efektywności w praktyce klinicznej odbiegają od wyników badania rejestracyjnego produktu leczniczego Minjuvi. Głównymi czynnikami wpływającymi na tę rozbieżność są: niedojrzałość wyników spowodowana ciągłym procesem kwalifikacji oraz krótszy czas obserwacji pacjentów leczonych w programie lekowym. Nie przeprowadzono jednak formalnych analiz, które mogłyby dowodzić istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Profil bezpieczeństwa

Zgodnie z opisem programu lekowego B.12.FM u pacjentów leczonych tafasytamabem należy wykonywać następujące badania: morfologia krwi z rozmazem, stężenie kreatyniny i kwasu moczowego, aktywność AIAT i stężenie bilirubiny oraz wykonywanie testu ciążowego u kobiet w wieku rozrodczym. Badania powinno wykonywać się przed każdym podaniem leczenia. Odstąpiono od pełnej analizy wyników laboratoryjnych ze względu na brak odpowiednich adnotacji lekarskich odnośnie prawidłowości otrzymanych wartości.

Ocena bezpieczeństwa opierała się na analizie występowania u pacjentów zaburzeń wg klasyfikacji układów i narządów. Dane z co najmniej jednego punktu kontrolnego były dostępne dla 99 pacjentów.

W polach rejestru SMPT dotyczących zdarzeń niepożądanych wg klasyfikacji układów i narządów zaraportowano po 1 przypadku wystąpienia zaburzeń wątroby i dróg żółciowych oraz zaburzeń mięśniowo-szkieletowych, a także 3 przypadki zaburzeń krwi i układu chłonnego.

W danych z rejestru SMPT odnaleziono informacje o zaburzeniach, które nie zostały zaraportowane jako zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów. Uwagi te dotyczyły 7 (7,1%) pacjentów. Najczęściej wymienionymi zaburzeniami była infekcja oraz zaburzenia krwi i układu chłonnego (małopłytkowość, leukopenia, neutropenia oraz anemia). W przypadku niemal wszystkich pacjentów, zaraportowane zdarzenia prowadziły do opóźnienia lub pominięcia podania leków zgodnie z zaplanowanym cyklem leczenia. Ponadto jeden pacjent zakończył leczenie w programie lekowym w wyniku wystąpienia nagłych objawów niewydolności oddechowo-kръżeniowej.

Odniesienie do wyników efektywności alternatywnej opcji leczenia – polatuzumab wedotyny

Każdy z 432 pacjentów zakwalifikowanych do leczenia, otrzymał co najmniej 1 podanie polatuzumabu wedotyny. Pierwsze podanie w ramach programu lekowego B.12.FM. miało miejsce 04.05.2022 roku. Ostatni pacjent włączony do programu lekowego (stan na dzień 13.11.2024 r.) otrzymał leczenie 08.11.2024 roku. Zakres liczby punktów kontrolnych, sprawozdawanych w ramach monitorowania pacjentów, zakwalifikowanych do leczenia polatuzumabem wedotyny, w programie lekowym B.12.FM., mieścił się od 1 do 9 wizyt. Odnotowane planowane okresy pomiędzy kolejnymi punktami kontrolnymi wyniosły 21 dni.

Odpowiedź na leczenie

Na podstawie danych SMPT 33 (8%) pacjentów osiągnęło odpowiedź częściową, natomiast 20 (5%) pacjentów osiągnęło odpowiedź całkowitą na leczenie. Obliczony wskaźnik obiektywnych odpowiedzi ORR wyniósł 12%.

Wskaźnik kontroli choroby określa odsetek pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź całkowitą (CR), odpowiedź częściową (PR) lub chorobę stabilną (SD) w stosunku do wszystkich pacjentów leczonych polatuzumabem wedotyny, włączonych do programu lekowego B.12.FM. Na podstawie danych SMPT, obliczony wskaźnik kontroli choroby (DCR) wyniósł ok. 15%. W trakcie leczenia polatuzumabem wedotyny odsetek pacjentów, którzy osiągnęli chorobę stabilną wyniósł ok. 3%.

Dodatkowo, na podstawie danych SMPT obliczono czas trwania odpowiedzi (DoR). Obliczona mediana DoR wyniosła ok. 2,3 miesiąca (zakres: 0; 22,83) miesiąca.

Przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji

Medianę OS obliczono za pomocą analizy Kaplana-Meiera z wykorzystaniem danych, dotyczących daty podania pierwszej dawki leku oraz daty zgonu. Spośród pacjentów zakwalifikowanych do leczenia polatuzumabem wedotyny w ramach programu lekowego B.12.FM., którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (N=432) daty zgonów były sprawozdane dla 227 osób (53%). W przypadku 133 chorych daty te są późniejsze niż daty zakończenia udziału w programie lekowym. Pacjentów, dla których nie odnotowano zdarzenia w postaci zgonu, poddano cenzurowaniu (n=205; 47%). Mediana przeżycia całkowitego wyniosła ok. 12 miesięcy. Spośród pacjentów, którzy zmarli, najkrótszy czas od momentu pierwszego podania leku do zgonu wynosił 0 dni natomiast najdłuższy ponad 2 lata.

Medianę PFS wyznaczono za pomocą metody Kaplana-Meiera z wykorzystaniem danych, dotyczących daty podania pierwszej dawki leku oraz daty progresji lub zgonu. Zdarzenie postaci progresji lub zgonu potwierdzono wśród 242 z 432 (56%) leczonych w programie lekowym, z czego 167 (39%) zakwalifikowano jako zgon, a 75 (17%) jako progresję choroby. Pacjenci bez udokumentowanej progresji lub zgonu poddani byli cenzurowaniu (n=190; 44,0%). Mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła ok. 8 miesięcy.

Profil bezpieczeństwa

Zgodnie z danymi pozyskanymi z SMPT, do leczenia polatuzumabem wedotyny w ramach programu lekowego B.12.FM. zgłoszono 432 pacjentów, spośród których wszyscy otrzymali co najmniej 1 podanie leku. Nie odnaleziono jednak informacji o pacjentach, u których zareportowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych według klasyfikacji układów i narządów.

Wśród najczęściej wymienianych zdarzeń niepożądanych, odnalezionych w uwagach lub przyczynach zakończenia leczenia w bazie danych SMPT wymieniano neutropenię, małopłytkowość, agranulocytozę oraz zapalenie płuc. Odnaleziono informację o 13 pacjentach (ok. 4%), u których przerwano leczenie lub pominięto cykl leczenia, w tym wśród 10 (ok. 3%) pacjentów było to spowodowane wystąpieniem działań niepożądanych. Dodatkowo wśród 6 (ok. 2%) pacjentów odroczone leczenie z powodu działań niepożądanych. 8 (ponad 2%) pacjentów zakończyło leczenie w programie lekowym z powodu nieakceptowalnej toksyczności, nieustępującej pomimo redukcji dawki leku i przerw w leczeniu (1,5%) lub nadwrażliwości na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą (ok. 1%).

Należy jednak podkreślić, iż odnalezione informacje nie są wystarczające, aby rzetelnie ocenić bezpieczeństwo stosowanego przez pacjentów w programie lekowym B.12.FM. polatuzumabu wedotyny. Ze względu na brak informacji o raportowaniu wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz znikome informacje na temat zaburzeń u pacjentów, które zostały zawarte w uwagach, nie jest możliwe dokonanie wiarygodnego zestawienia wyników bezpieczeństwa ocenianej w niniejszym raporcie technologii z polatuzumabem wedotyny.

Przegląd dostępnych dowodów naukowych

W celu aktualizacji informacji opisanych w ramach raportu sporządzonego w trakcie tworzenia wykazu TLI, na podstawie którego oceniana technologia została umieszczona na liście TLI, a następnie objęta refundacją, dokonano przeglądu dostępnych dowodów naukowych.

W wyniku wyszukiwania informacji na stronie *clinicaltrials.gov* o trwających/zakończonych badaniach klinicznych z zastosowaniem tafasytamabu w leczeniu pacjentów dorosłych z nawrotową albo oporną na leczenie postacią chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B, odnaleziono 13 badań, z czego 3 były zakończone (w tym badanie rejestracyjne dla leku Minjuvi). Dodatkowo odnaleziono program rozszerzonego dostępu do tafasytamabu, który również jest już zakończony ze względu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Minjuvi. Badania NCT05222555, NCT05429268, NCT02399085 (badanie rejestracyjne) oraz NCT02763319 były/są prowadzone m.in. w ośrodkach w Polsce.

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących leku Minjuvi we wskazaniu: w leczeniu pacjentów dorosłych z nawrotową albo oporną na leczenie postacią chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 233 publikacje spełniające kryteria wyszukiwania. Na podstawie abstraktów stwierdzono, że kryteria włączenia do przeglądu spełnia 6 publikacji. Ostatecznie zakwalifikowano 1 pozycję, która opisuje ostateczne wyniki z badania rejestracyjnego L-MIND, oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo tafasytamabu w leczeniu nawrotowego/opornego chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B (DLBCL). Wyniki skuteczności w analizie 5-letniej nie odbiegały od wyników przedstawionych w raporcie analitycznym, opracowanym na potrzeby tworzenia wykazu TLI na rok 2022. Nie zidentyfikowano również nowych problemów związanych z tolerancją leczenia w stosunku do analizy pierwotnej, co potwierdza profil bezpieczeństwa obserwowany podczas wcześniejszych dat odcięcia danych. Według odnalezionej analizy częstość występowania zdarzeń niepożądanych uległa zmniejszeniu podczas przedłużonej fazy monoterapii tafasytamabem. Ponadto podczas przeprowadzania przeglądu systematycznego zidentyfikowano 1 publikację dotyczącą analizy danych z rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano skuteczność tafasytamabu wśród leczonych w Stanach Zjednoczonych. W kohorcie pacjentów 2L+ mediana OS wyniosła 6,3 miesiąca i ORR był równy 40,7%. Natomiast w kohorcie pacjentów 3L+ mediana OS również była równa 6,3 miesiąca, jednak ORR był niższy i wyniósł 35%.

3 PRZEDMIOT ANALIZY

3.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	MINJUVI 200 mg proszek do sporządzania koncentratu; GTIN: 09088885500694
Substancja czynna	tafasytamab
Wskazanie rejestracyjne	W skojarzeniu z lenalidomidem, a następnie w monoterapii w leczeniu pacjentów dorosłych z nawrotową albo oporną na leczenie postacią chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B (<i>diffuse large B-cell lymphoma</i> , DLBCL), którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (<i>autologous stem cell transplant</i> , ASCT). Kod ICD-10: C83 – Chłoniak nieziarniczy rozlany, C83.3 – Z dużych komórek (rozlany)
Wskazanie refundacyjne	Leczenie chorych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), zgodnie z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia programu lekowego B.12.FM. Kod ICD-10: C83, C83.3.
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu leczniczego Minjuvi to 12 mg na kg masy ciała podawane w infuzji dożylniej według następującego schematu: <ul style="list-style-type: none">• cykl 1: infuzja w dniach 1, 4, 8, 15 i 22 cyklu;• cykle 2 i 3: infuzja w dniach 1, 8, 15 i 22 każdego cyklu;• od cyklu 4 do momentu wystąpienia progresji choroby: infuzja w dniach 1 i 15 każdego cyklu. Każdy cykl trwa 28 dni. Ponadto pacjenci powinni samodzielnie przyjmować lenalidomid w kapsułkach w zalecanej dawce początkowej wynoszącej 25 mg w dniach od 1 do 21 każdego cyklu. Dawkę początkową i późniejszy sposób dawkowania można dostosować zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) dotyczącą lenalidomidu. Produkt leczniczy Minjuvi w skojarzeniu z lenalidomidem podaje się przez maksymalnie 12 cykli. Leczenie lenalidomidem należy zakończyć po maksymalnie 12 cyklach leczenia skojarzonego. Pacjenci powinni kontynuować przyjmowanie infuzji produktu leczniczego MINJUVI w monoterapii w dniach 1 i 15 każdego 28-dniowego cyklu do momentu wystąpienia progresji choroby albo niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.
Mechanizm działania	Tafasytamab to przeciwciało monoklonalne o zwiększonym powinowactwie wiązania się z receptorem Fc skierowane przeciwko antygenowi CD19 ulegającemu ekspresji na powierzchni limfocytów pre-B i dojrziałych limfocytów B. Po związaniu się z CD19 tafasytamab wywołuje lizę limfocytów B poprzez: <ul style="list-style-type: none">• zaangażowanie komórek efektorowych układu odpornościowego, takich jak komórki naturalnej cytotoksyczności, limfocyty T$\gamma\delta$ i fagocyty;• bezpośrednią indukcję śmierci komórki (apoptozę). Modyfikacja fragmentu Fc powoduje zwiększenie cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał i fagocytozy komórek zależnej od przeciwciał.
Grupa ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: : leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne. Kod ATC: L01FX12.
Status leku sierocego	TAK Decyzja wykonawcza KE na mocy rozporządzenia (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady – EU/3/14/1424 z 15.01.2015 r.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania (ang. <i>Periodic Safety Update Reports</i> , PSURs).
Data dopuszczenia do obrotu	26.08.2021 r.; EU/1/21/1570/001.
Data objęcia refundacją w Polsce	01.05.2023 r.

Podmiot odpowiedzialny	<p><u>Nazwa i adres wytwórców biologicznej substancji czynnej:</u> Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Birkendorfer Str. 65 88397 Biberach a.d.R. Niemcy Incyte Biosciences Technical Operations S.a.r.l. Avenue Des Sciences 12, Yverdon Les Bains, 1400, Szwajcaria</p> <p><u>Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii:</u> Incyte Biosciences Distribution B.V. Paasheuvelweg 25 1105 BP Amsterdam Holandia</p>
-------------------------------	--

Źródło: Opracowanie własne na podstawie ChPL Minjuvi https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/minjuvi-epar-product-information_pl.pdf, EPAR Minjuvi https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/minjuvi-epar-public-assessment-report_en.pdf oraz Rejestru Produktów Leczniczych <https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [dostęp: 27.09.2024].

Produkt leczniczy Minjuvi (tafasytamab) od dnia 1 maja 2023 roku podlega refundacji w programie lekowym B.12.FM. jako technologia lekowa o wysokim poziomie innowacyjności, finansowana w ramach Funduszu Medycznego.

4 ANALIZA DANYCH KLINICZNYCH DOTYCZĄCYCH REFUNDOWANEJ TECHNOLOGII

Celem tej części opracowania jest, zgodnie z art. 40a ust. 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930), analiza w oparciu o dane z rejestrów medycznych lub elektronicznego systemu monitorowania programów lekowych.

4.1 Charakterystyka programu lekowego

4.1.1. Kryteria populacji docelowej w programie lekowym

Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia do programu lekowego B.12.FM. Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85) z wykorzystaniem tafasytamabu w skojarzeniu z lenalidomidem

Treść programu lekowego (od 05.2023 r.)	Treść programu lekowego (od 01.2025 r.)
Kryteria włączenia*	
<p>Ogólne kryteria kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) potwierdzony histologicznie chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL); 2) wiek 18 lat i powyżej; 3) stan sprawności według ECOG 0-2; 4) nawrót lub oporność na wcześniejsze leczenie; 5) zastosowanie wcześniej co najmniej 1 linii leczenia; 6) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; 7) brak nadwrażliwości na którykolwiek lek lub białka mysie lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku; 8) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń; 9) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie, aktualne Charakterystyki Produktu Leczniczego; 10) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 11) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 12) zgoda pacjenta na stosowanie skutecznych metod zapobiegania ciąży w trakcie terapii oraz po zakończeniu leczenia zgodnie z informacjami zawartymi w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego. <p>Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii tafasytamabem w skojarzeniu z lenalidomidem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) niekwalifikowanie się pacjenta do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych w momencie kwalifikacji do programu lekowego. 	<p>Ogólne kryteria kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) stan sprawności 0-2 według skali ECOG; 3) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; 4) brak nadwrażliwości na którykolwiek lek lub białka mysie lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku; 5) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń; 6) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie, aktualne Charakterystyki Produktu Leczniczego; 7) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 8) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 9) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego. <p>Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii tafasytamabem w skojarzeniu z lenalidomidem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) potwierdzony histologicznie chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL); 2) nawrót lub oporność na wcześniejsze leczenie; 3) zastosowanie wcześniej co najmniej 1 linii leczenia; 4) niekwalifikowanie się pacjenta do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych w momencie kwalifikacji do programu lekowego.

Treść programu lekowego (od 05.2023 r.)	Treść programu lekowego (od 01.2025 r.)
Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.	Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.
Kryteria wyłączenia	
Kryteria wyłączenia z programu: 1) progresja choroby w trakcie leczenia; 2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub na białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia; 3) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 4) rozpoznanie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) – w przypadku terapii <i>polatuzumabem wedotyiny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem</i> 5) wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 6) ciąża lub karmienie piersią; 7) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.	Kryteria wyłączenia z programu: 1) progresja choroby w trakcie leczenia; 2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub na białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia; 3) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 4) rozpoznanie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML); 5) wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 6) okres ciąży lub karmienia piersią; 7) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.

Różnice pomiędzy programami zaznaczono kursywą.

* wszystkie kryteria muszą być spełnione łącznie.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2023 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-kwietnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2023-r> oraz Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r> [dostęp: 19.12.2024].

4.1.2. Monitorowanie leczenia w programie lekowym

Tabela 3. Monitorowanie leczenia w programie lekowym B.12.FM. Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85) z wykorzystaniem tafasytamabu w skojarzeniu z lenalidomidem

Treść programu lekowego (od 05.2023 r.)	Treść programu lekowego (od 01.2025 r.)
Monitorowanie leczenia: 1) badania przeprowadzane przed każdym podaniem leku: a) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym), b) ocena wydolności nerek i wątroby (stężenie kreatyniny, kwasu moczowego, AST, ALT i bilirubiny całkowitej w surowicy krwi), c) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym);	Monitorowanie skuteczności leczenia: 1) odpowiednie badania obrazowe (TK lub PET-TK lub NMR). Badania wykonywane są: b) po 3 cyklach leczenia (w trakcie 4. miesiąca leczenia), po 6 cyklach leczenia (w trakcie 7. miesiąca leczenia), po 12 cyklach leczenia (w trakcie 13. miesiąca leczenia) oraz w dowolnym momencie w przypadku podejrzenia progresji choroby – w przypadku terapii <i>tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem</i> .

Treść programu lekowego (od 05.2023 r.)	Treść programu lekowego (od 01.2025 r.)
<p>2) badania wykonywane w celu oceny skuteczności leczenia – po 3. cyklach leczenia, po 6 miesiącach i po 12 miesiącach leczenia oraz w dowolnym momencie w przypadku podejrzenia progresji choroby:</p> <p>a) odpowiednie badania obrazowe (TK lub PET-TK lub NMR).</p>	<p>Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań obrazowych, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia, z wyjątkiem oceny po 3 cyklu leczenia, podczas której można zastosować TK, nawet jeśli przy kwalifikacji do programu wykonano badanie PET-TK. Wykonane badania obrazowe muszą pozwolić na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia tafasytamabem w skojarzeniu z lenalidomidem: Badanie przeprowadzane przed każdym podaniem tafasytamabu – morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym); Badania przeprowadzane przed każdym cyklem:</p> <p>1) ocena wydolności wątroby:</p> <p>a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), b) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi;</p> <p>2) ocena wydolności nerek:</p> <p>a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, b) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi;</p> <p>3) test ciąży (u kobiet w wieku rozrodczym).</p>

Różnice pomiędzy programami zaznaczono kursywą.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2023 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-kwietnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2023-r> oraz Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r> [dostęp: 19.12.2024].

4.2 Populacja pacjentów objęta leczeniem

4.2.1. Analiza populacji włączonej do programu lekowego na podstawie SMPT

Zgodnie z danymi pozyskanymi z SMPT dla leczenia tafasytamabem w ramach programu lekowego B.12.FM. zakwalifikowano 130 pacjentów, w okresie od 4 maja 2023 r. do 5 listopada 2024 r. Poniżej przedstawiono podstawową charakterystykę pacjentów zakwalifikowanych do leczenia produktem leczniczym Minjuvi. Każdy zakwalifikowany pacjent otrzymał leczenie ocenianą technologią. Średni okres od momentu rozpoznania do rozpoczęcia leczenia w programie lekowym B.12.FM. wyniósł 20 miesięcy.

Tabela 4. Charakterystyka pacjentów zakwalifikowanych do leczenia tafasytamabem w ramach programu lekowego B.12.FM.

Płeć	
Kobieta, n (%)	55 (42,3)
Mężczyzna, n (%)	75 (57,7)
Wiek	
Mediana (min; max)	72 (22; 90)
Średnia (SD)	69,5 (12,1)
Wzrost	
Mediana (min; max) [cm]	167 (144; 190)
Średnia (SD) [cm]	167 (10,1)
Waga	
Mediana (min; max) [kg]	70,5 (37; 150)
Średnia (SD) [kg]	71,4 (15,5)
ECOG	
0, n (%)	16 (12,3)
1, n (%)	70 (53,85)
2, n (%)	44 (33,85)
Status pacjenta	
Wprowadzony, n (%)	14 (10,8)
W toku, n (%)	41 (31,5)
Zakończony, n (%)	75 (57,7)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych pozyskanych z SMPT.

Większość pacjentów zgłoszonych do programu stanowili mężczyźni (ok. 60%). Mediana wieku pacjentów wynosiła 72 lata – najmłodszy zakwalifikowany pacjent miał 22 lata, a najstarszy 90 lat. Większość pacjentów (ok. 54%) posiadała ocenę 1 w skali ECOG, która pozwala określić ogólny stan fizyczny pacjentów. Blisko 60% pacjentów zakończyło leczenie, a ok. 32% jest w trakcie leczenia tafasytamabem.

U 2 (1,5%) pacjentów raportowano wcześniejsze przyjmowanie tafasytamabu w ramach innego źródła finansowania, przed rozpoczęciem leczenia w ramach programu lekowego B.12.FM. Pierwszy z nich otrzymał 10 cykli, a drugi 2 cykle leczenia przed kwalifikacją do programu lekowego.

Rozbieżność pomiędzy danymi SMPT, a warunkami przedstawionymi w programie lekowym

W przekazanych przez NFZ danych, pozyskanych z rejestru SMPT w przypadku wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do programu lekowego nie przedstawiono informacji związanych ze spełnieniem warunków włączenia. W związku z tym analitycy Agencji nie mają możliwości oceny rozbieżności pomiędzy wymaganymi warunkami przedstawionymi w treści programu lekowego B.12.FM., a danymi z praktyki klinicznej, gromadzonymi w rejestrze SMPT.

Porównanie do populacji z badania rejestracyjnego

Poniżej (Tabela 5.) przedstawiono podstawową charakterystykę pacjentów włączonych do jednoramiennego badania rejestracyjnego MOR208C203, w którym interwencję stanowiła terapia skojarzona tafasytamabem i lenalidomidem.

Tabela 5. Charakterystyka populacji w badaniu MOR208C203

Badanie MOR208C203 (N=81)	
Płeć	
Kobieta, n (%)	37 (45,7)
Mężczyzna, n (%)	44 (54,3)
Wiek	
Mediana (min; max)	72 (41; 86)
Średnia (SD)	69,3 (9,53)
Waga	
Mediana (min; max) [kg]	75,25 (43,3; 144,8)
Średnia (SD) [kg]	78,9 (18,27)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Minjuvi, s. 74 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/minjuvi-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 19.12.2024].

Do badania rejestracyjnego produktu leczniczego Minjuvi włączono 81 pacjentów przyjmujących tafasytamab.

Mediana wieku pacjentów włączonych do badania wyniosła 72 (zakres: 41; 86) lata, co pokrywa się z medianą wieku pacjentów włączonych do programu lekowego B.12.FM (mediana: 72 (zakres: 22; 90) lata). Podobnie jak w programie lekowym większość pacjentów włączonych do badania rejestracyjnego było płci męskiej (57,7% pacjentów w programie lekowym oraz 54,3% pacjentów w badaniu rejestracyjnym). Nie odnaleziono informacji o masie ciała ani statusie sprawności w skali ECOG, wśród pacjentów w badaniu MOR208C203.

4.3 Analiza danych klinicznych dotyczących skuteczności ocenianej technologii lekowej

4.3.1. Analiza danych klinicznych na podstawie SMPT

Zgodnie z danymi SMPT do programu lekowego zakwalifikowano 130 osób. Kwalifikacja do programu lekowego oznaczona została jako „punkt kontrolny 0”. Monitorowanie leczenia odbywało się na podstawie kolejnych punktów kontrolnych. Pierwsze podanie leku Minjuvi w ramach programu lekowego B.12.FM. miało miejsce 09.05.2023 roku. Ostatni pacjent włączony do programu lekowego (stan na dzień 13.11.2024 r.) otrzymał leczenie 05.11.2024 roku.

Zakres liczby punktów kontrolnych, sprawozdawanych w ramach monitorowania pacjentów, zakwalifikowanych do leczenia tafasytamabem, w programie lekowym B.12.FM., mieścił się od 1 do nawet 36 wizyt. Dodatkowo interwały pomiędzy kolejnymi wizytami u każdego pacjenta były inne. Odnotowane planowane okresy pomiędzy kolejnymi punktami kontrolnymi wahały się od 1 do 91 dni.

Zgodnie z danymi otrzymanymi od NFZ, u 31 chorych sprawozdano jedynie punkt kontrolny 0, tj. kwalifikację do programu lekowego. 16 z 31 uczestników zakończyło leczenie w programie przed pierwszą wizytą kontrolną związaną z monitorowaniem – 14 pacjentów zmarło, a 2 z powodu progresji choroby. Wśród pozostałych pacjentów sprawozdano status „wprowadzony”. W przypadku 10 z 15 osób zakwalifikowanych do programu, daty następnego punktu kontrolnego, tj. 1 p.k. związanego z monitoringiem, określone zostały na marzec–październik 2024 r. Pomimo wyznaczenia dat kolejnego punktu kontrolnego, które poprzedzały datę odcięcia danych, tj. 13.11.2024 r., w rejestrze SMPT nie zawarto informacji związanych z monitorowaniem w przypadku ww. leczonych w ramach programu lekowego.

Niespójności w informacjach zamieszczonych w rejestrze oraz odmienne czasy obserwacji dla każdego pacjenta znacząco wpływają na ograniczenia analizy, a co za tym idzie niepewność interpretacji danych klinicznych.

Wyniki oceny efektywności terapii na podstawie danych SMPT

Efektywność terapii oceniano zgodnie z zapisami programu lekowego B.12.FM. dotyczącymi monitorowania leczenia. Wskaźniki efektywności, jakie zostały opisane w ww. programie, obejmowały odpowiedź na leczenie. Ponadto dane przekazane przez NFZ umożliwiły ocenę skuteczności w zakresie: przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia wolnego od progresji (PFS).

Odpowiedź na leczenie

Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR) określa odsetek pacjentów, którzy w trakcie leczenia uzyskali częściową lub całkowitą odpowiedź na leczenie tafasytamabem w programie lekowym B.12.FM.

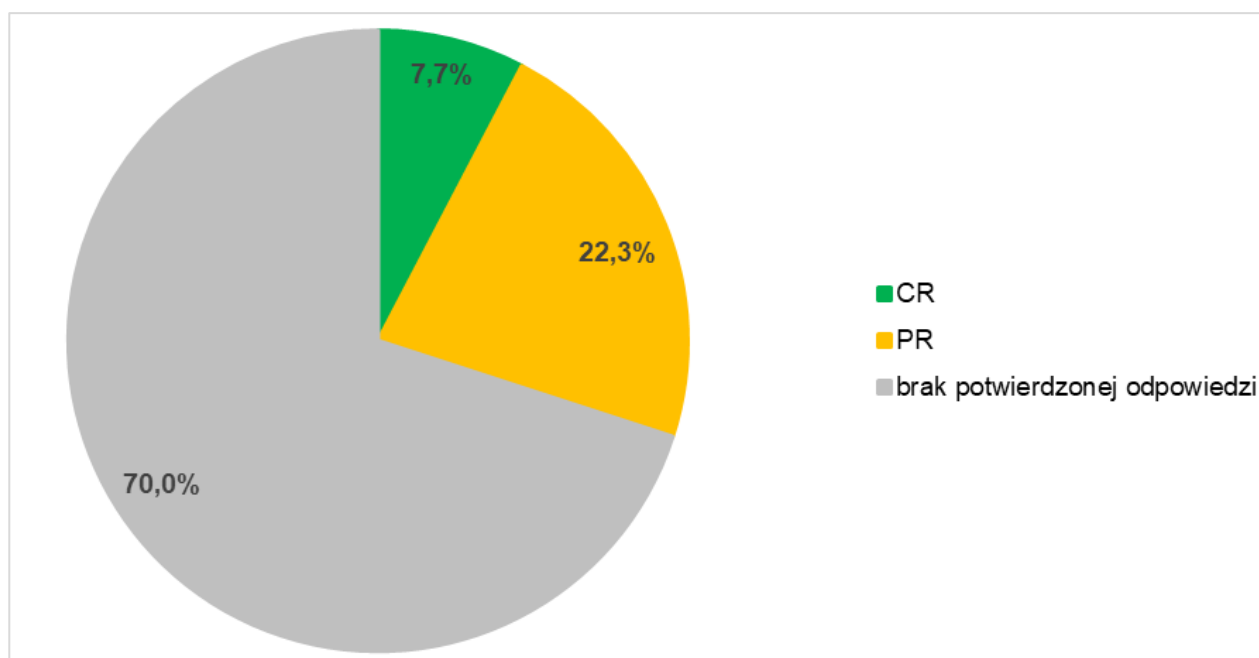
Zgodnie z danymi SMPT 29 (22,3%) pacjentów osiągnęło odpowiedź częściową, natomiast u 10 (7,7%) potwierdzono odpowiedź całkowitą na leczenie. Obliczony wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR) wyniósł 30%.

Tabela 6. Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR) wśród pacjentów leczonych tafasytamabem

Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi	tafasytamab (N=130)
ORR, n (%)	39 (30)
CR, n (%)	10 (7,7)
PR, n (%)	29 (22,3)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych pozyskanych z SMPT.

Rysunek 1. obrazuje wskaźnik obiektywnych odpowiedzi obliczony na podstawie danych z rejestru SMPT, dotyczących odpowiedzi u pacjentów leczonych tafasytamabem w programie lekowym B.12.FM.



Rysunek 1. ORR wśród pacjentów leczonych tafasytamabem w ramach programu lekowego B.12.FM.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych pozyskanych z SMPT.

Wskaźnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*, DCR) określa odsetek pacjentów leczonych terapią skojarzoną tafasytamabu z lenalidomidem, włączonych do programu lekowego B.12.FM., którzy osiągnęli odpowiedź całkowitą (CR), odpowiedź częściową (PR) lub chorobę stabilną (ang. *stable disease*, SD).

Obliczony wskaźnik kontroli choroby (DCR) wyniósł 35,4%. W trakcie leczenia odsetek pacjentów, którzy osiągnęli chorobę stabilną (SD) wyniósł 5,4%. Szczegóły, związane z DCR wśród pacjentów przyjmujących tafasytamab w ramach programu lekowego, przedstawiono w tabeli poniżej.

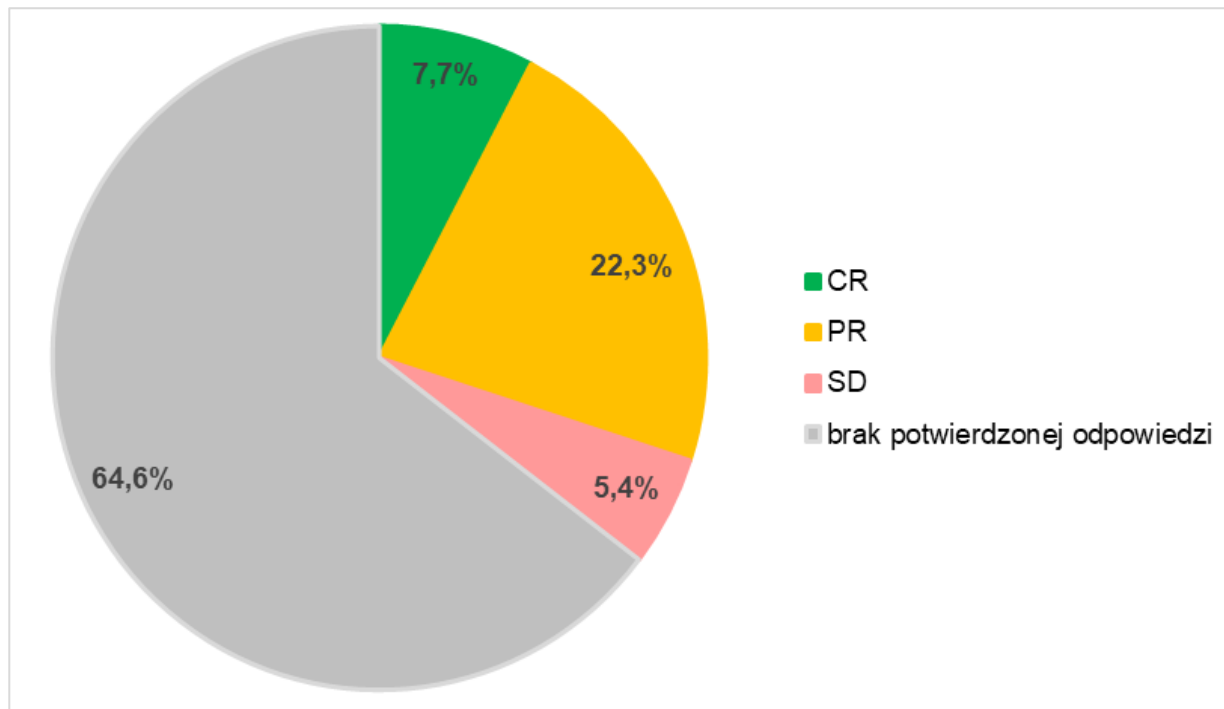
Tabela 7. Wskaźnik kontroli choroby (DCR) wśród pacjentów leczonych tafasytamabem

Wskaźnik kontroli choroby	tafasytamab (N=130)
DCR, n (%)	46 (35,4)
CR, n (%)	10 (7,7)

Wskaźnik kontroli choroby	tafasytamab (N=130)
PR, n (%)	29 (22,3)
SD, n (%)	7 (5,4)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych pozyskanych z SMPT.

Rysunek 2. obrazuje wskaźnik kontroli choroby obliczony na podstawie danych z rejestru SMPT, dotyczących odpowiedzi u pacjentów leczonych tafasytamabem w programie lekowym B.12.FM.



Rysunek 2. DCR wśród pacjentów leczonych tafasytamabem w ramach programu lekowego B.12.FM.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych pozyskanych z SMPT.

Dodatkowo obliczono czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DoR), zdefiniowany jako czas od pierwszej udokumentowanej odpowiedzi (PR lub CR) do pierwszej udokumentowanej progresji lub zgonu w zależności od tego co wystąpiło wcześniej.

Wśród pacjentów, u których nie wystąpiło zdarzenie w postaci progresji lub zgonu przyjęto datę odcięcia danych, tj. 13.11.2024 r. Obliczona mediana DoR wyniosła ok. 4,2 (zakres: 0,1;16,5) miesiąca.

Komentarz Analityków:

W danych SMPT wskazano, iż odpowiedź na leczenie była oceniana z wykorzystaniem różnych skal, tj. RECIST, Grupy Roboczej z Lugano i 5-stopniową skalą Deauville (IA) czy IWG (ang. *International Working Group*). Oceny w różnych skalach były sprawozdawane również wśród pojedynczych pacjentów. Zastosowanie odmiennych skal oceny, zarówno pomiędzy różnymi pacjentami, jak i u jednego pacjenta w różnych punktach czasowych, znacząco wpływa na wiarygodność wyników skuteczności związanych z odpowiedzią na leczenie tafasytamabem.

Porównanie do wyników badania rejestracyjnego (MOR208C203)

W badaniu MOR208C203 odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) w przypadku 5-letniego czasu obserwacji wyniósł 57,5% (95% CI: 45,9; 68,5). Całkowitą odpowiedź na leczenie potwierdzono u 33 (41,3%) pacjentów. U 13 (16,3%) leczonych uzyskano odpowiedź częściową. Mediana DoR w badaniu rejestracyjnym nie została osiągnięta (95%CI: 33,8 miesiąca; nieosiągnięta). Nie odnaleziono informacji dotyczącej wskaźnika kontroli choroby (DCR) w badaniu rejestracyjnym leku Minjuvi.

Odsetek obiektywnych odpowiedzi był mniejszy wśród pacjentów leczonych w ramach programu lekowego niż w przypadku pacjentów z badania rejestracyjnego. Dolna granica przedziału ufności mediany DoR miała wyższą wartość dla wyników badania rejestracyjnego.

Przeżycie całkowite (OS)

Wskaźnik dotyczący śmiertelności – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS), nie został zdefiniowany w programie lekowym B.12.FM, w związku z czym przyjęto definicję tożsamą z definicją w głównym badaniu rejestracyjnym – czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

Medianę OS obliczono za pomocą analizy Kaplana-Meiera z wykorzystaniem danych, dotyczących daty podania pierwszej dawki leku oraz daty zgonu. Spośród pacjentów zakwalifikowanych do leczenia produktem leczniczym Minjuvi w ramach programu lekowego B.12.FM., którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (N=130), daty zgonów były sprawozdane dla 73 osób (56,2%). W przypadku 32 chorych daty te są późniejsze niż daty zakończenia udziału w programie lekowym. Pacjentów, dla których nie odnotowano zdarzenia w postaci zgonu, poddano cenzurowaniu (n=57; 43,8%). Należy jednak wskazać, że otrzymane dane nie dostarczają informacji na temat pacjentów po zakończeniu leczenia tafasytamabem w programie lekowym, w szczególności dotyczących ewentualnego, dalszego leczenia innymi substancjami. W związku z tym wnioskowanie w zakresie wpływu na przeżycie po zastosowaniu ocenianej technologii jest obciążone znaczną niepewnością.

Tabela 8. obrazuje wyniki skuteczności w zakresie przeżycia całkowitego wśród pacjentów przyjmujących tafasytamab, w ramach programu lekowego B.12.FM.

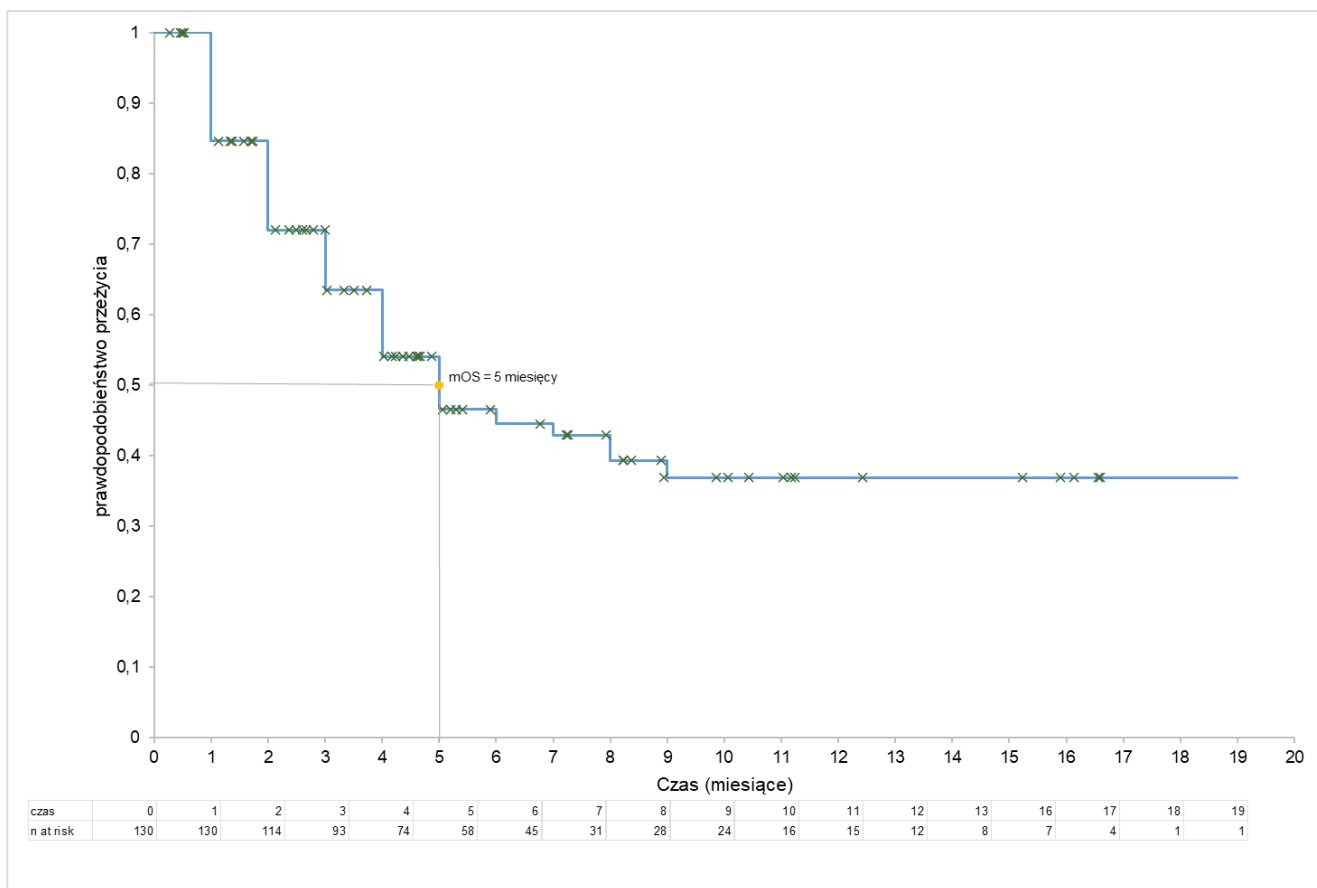
Tabela 8. Przeżycie całkowite (OS) wśród pacjentów leczonych tafasytamabem

	tafasytamab N = 130
Zgony, n (%)	73 (56,2)
Cenzurowanie, n (%)	57 (43,8)
Mediana OS [miesiące]	5

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych pozyskanych z SMPT.

Mediana przeżycia całkowitego wyniosła ok. 5 miesięcy. Spośród pacjentów, którzy zmarli, najkrótszy czas od momentu pierwszego podania leku do zgonu wynosił 4 dni natomiast najdłuższy 15,4 miesiąca.

Poniższy rysunek (Rysunek 3.) przedstawia krzywą Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego (OS) w populacji przyjmującej lek Minjuvi w programie lekowym.



Rysunek 3. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS wśród pacjentów przyjmujących tafasytamab w PL B.12.FM.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Komentarz Analityków:

Ciągła kwalifikacja oraz krótki czas obserwacji pacjentów leczonych tafasytamabem w programie lekowym, w znaczący sposób wpływają na wynik mediany OS. W związku z tym należy spodziewać się, iż przedstawiona powyżej mediana może znacząco różnić się od mediany obliczonej w przypadku dłuższego okresu obserwacji w programie lekowym B.12.FM.

Porównanie do wyników badania rejestracyjnego (MOR208C203)

W badaniu MOR208C203 zgon został potwierdzony u 42 z 80 (51,9%) pacjentów w przypadku 3-letniego okresu obserwacji, a w programie lekowym u 73 ze 130 (56,2%) pacjentów. Odsetek zgonów był więc większy wśród pacjentów leczonych w ramach programu lekowego niż w przypadku pacjentów z badania rejestracyjnego. W badaniu rejestracyjnym mediana OS wyniosła 33,5 (95%CI: 18,3; nie osiągnięto) miesiąca, zarówno w przypadku 3- i 5-letniego okresu obserwacji. Mediana OS wśród pacjentów leczonych w ramach programu lekowego wyniosła 5 miesięcy i była krótsza niż w badaniu MOR208C203.

Przeżycie wolne od progresji (PFS)

W zapisach programu lekowego B.12.FM. nie została ujęta definicja przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS), w związku z czym przyjęto definicję z głównego badania rejestracyjnego – czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego co nastąpi wcześniej.

Medianę PFS wyznaczono za pomocą metody Kaplana-Meiera z wykorzystaniem danych, dotyczących daty podania pierwszej dawki leku oraz daty progresji lub zgonu.

Komentarz Analityków:

W przypadku 5 pacjentów leczonych tafasytamabem zareportowano inną przyczynę zakończenia leczenia w programie lekowym. Jednakże w uwagach wskazano, iż powodem zakończenia jest progresja choroby.

Jednocześnie nie sprawozdano danych w polu dla „Data progresji”. W związku z tym w przypadku ww. pacjentów założono, iż datę progresji choroby stanowić będzie data zakończenia leczenia w programie lekowym.

Zdarzenie postaci progresji lub zgonu potwierdzono u 82 ze 130 (63,1%) leczonych w programie lekowym, z czego 55 (42,3%) zakwalifikowano jako zgon, a 27 (20,8%) jako progresję choroby. Pacjenci bez udokumentowanej progresji lub zgonu poddani byli cenzurowaniu (n=48; 36,9%). Mediana PFS wyniosła ok. 4 miesiące.

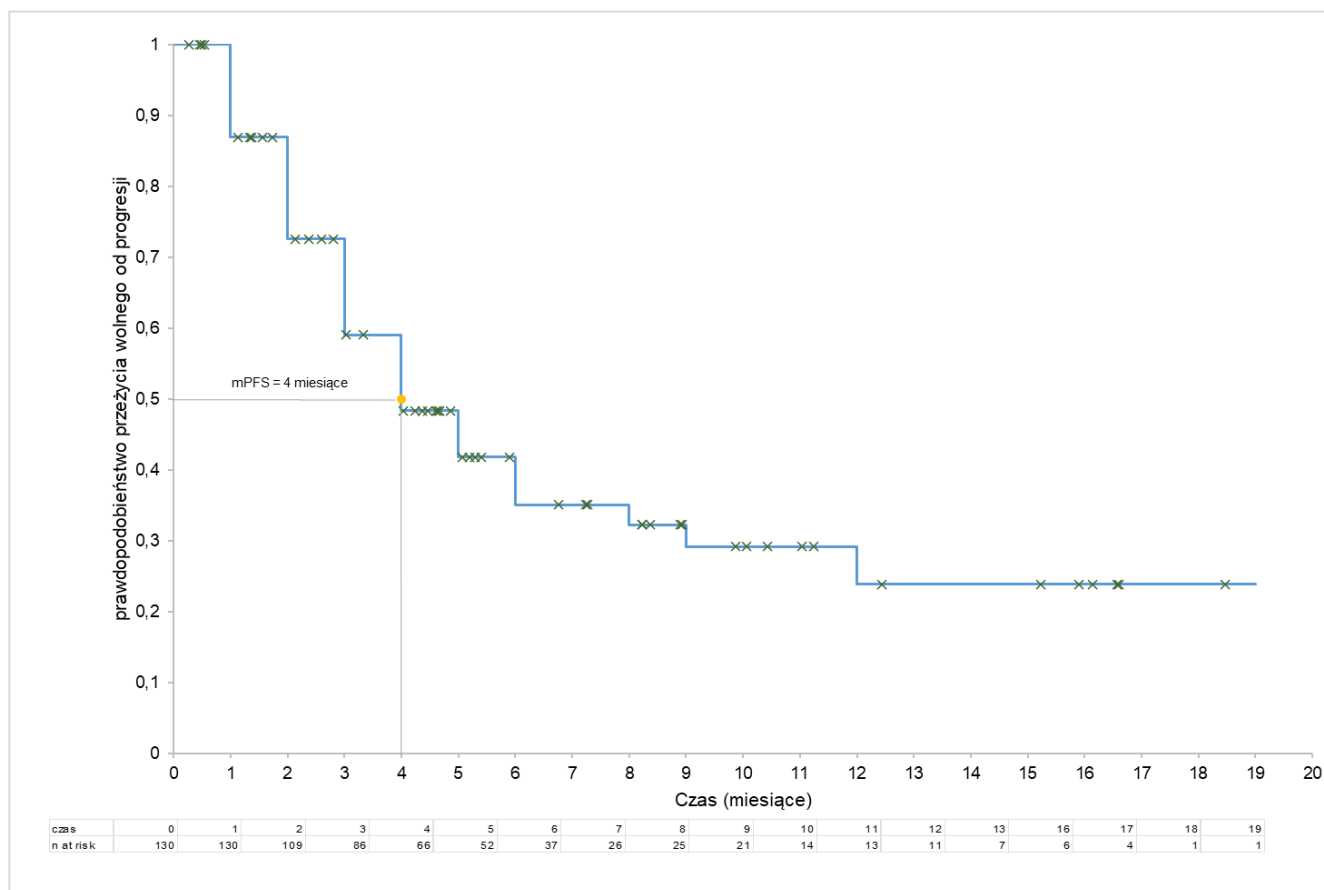
W poniższej tabeli przedstawiono wyniki skuteczności w zakresie przeżycia wolnego od progresji wśród pacjentów leczonych tafasytamabem, w ramach programu lekowego B.12.FM.

Tabela 9. Przeżycie wolne od progresji (PFS) wśród pacjentów leczonych tafasytamabem

	tafasytamab N = 130
Zdarzenie: progresja lub zgon, n (%), w tym:	82 (63,1)
Zgony, n (%)	55 (42,3)
Progresja choroby, n (%)	27 (20,8)
Cenzurowanie, n (%)	48 (36,9)
Mediana PFS [miesiące]	4

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych pozyskanych z SMPT.

Poniższy rysunek (Rysunek 4.) przedstawia krzywą Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) w populacji przyjmującej lek Minjuvi w programie lekowym.



Rysunek 4. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS wśród pacjentów przyjmujących tafasytamab w PL B.12.FM.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Komentarz Analityków:

Ciągła kwalifikacja oraz krótki czas obserwacji pacjentów leczonych tafasytamabem w programie lekowym, w znaczący sposób wpływają na wynik mediany PFS. W związku z tym należy spodziewać się, iż przedstawiona

powyżej mediana może znacząco różnić się od mediany obliczonej w przypadku dłuższego okresu obserwacji w programie lekowym B.12.FM.

Porównanie do wyników badania rejestracyjnego (MOR208C203)

Zgodnie z informacjami zawartymi w EPAR Minjuvi, zdarzenie w postaci progresji choroby lub zgonu zostało potwierdzone w przypadku 50,6% populacji włączonych do badania MOR208C203. 8 (9,9%) chorych zmarło, a u 33 (40,7%) potwierdzono progresję choroby. Odsetek zdarzeń progresji lub zgonu był więc większy wśród pacjentów leczonych w ramach programu lekowego, niż w przypadku uczestników badania rejestracyjnego. W badaniu rejestracyjnym mediana PFS wyniosła 11,6 miesiąca, zarówno w przypadku 3- i 5-letniego okresu obserwacji. Mediana PFS wśród pacjentów leczonych w ramach programu lekowego wyniosła 4 miesiące i była krótsza niż w badaniu MOR208C203.

4.4 Analiza danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa ocenianej technologii lekowej

4.4.1. Analiza danych klinicznych na podstawie SMPT

Zgodnie z danymi pozyskanymi z SMPT, do leczenia tafasytamabem w ramach programu lekowego B.12.FM. zgłoszono 130 pacjentów, spośród których wszyscy otrzymali ocenianą interwencję. Dane z co najmniej jednego punktu kontrolnego były dostępne dla 99 pacjentów.

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę i odsetek pacjentów z danymi dla co najmniej jednego punktu kontrolnego, u których raportowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych według klasyfikacji układów i narządów.

Tabela 10. Zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów, w populacji pacjentów leczonych tafasytamabem w PL B.12.FM.

Kategoria	Program lekowy B.12.FM.
	tafasytamab N=99
Zgłaszane zdarzenia niepożądane n (%)	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	1 (1,01)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	3 (3,03)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1 (1,01)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych pozyskanych z SMPT.

W polach rejestru SMPT dotyczących zdarzeń niepożądanych wg klasyfikacji układów i narządów zaraportowano po 1 przypadku wystąpienia zaburzeń wątroby i dróg żółciowych oraz zaburzeń mięśniowo-szkieletowych, a także 3 przypadki zaburzeń krwi i układu chłonnego.

W danych z rejestru SMPT odnaleziono informacje o zaburzeniach, które nie zostały zaraportowane jako zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów. Uwagi te dotyczyły 7 (7,1%) pacjentów:

- Pacjent 3 (ID: 6887): nasilony ból brzucha w trakcie podawania leków – podejrzenie perforacji jelita (5. p.k.);
- Pacjent 121 (ID: 6896): odroczone cykl leczenia – infekcja (7. p.k);
- Pacjent 157 (ID: 7435): przerwa pomiędzy podaniami leku – zapalenie oskrzeli (23. p.k.);
- Pacjent 202 (ID: 7271): opóźnione podanie leku – sepsa (14. p.k.);
- Pacjent 367 (ID: 7393): opóźnione podanie leku – powikłania infekcyjne (3. p.k.);
- Pacjent 393 (ID: 6998):
 - brak podania leków kolejnego dnia kursu – małopłytkowość bezobjawowa (3. p.k.);
 - małopłytkowość bezobjawowa (4.p.k.);
 - brak podania tafasytamabu – osłabienie (6. p.k.);
 - brak podania chemioterapii – małopłytkowość oraz infekcja (8. p.k.);
 - brak podania leku – małopłytkowość (10. p.k);
 - brak podania chemioterapii – małopłytkowość, leukopenia (12. p.k);
 - odroczenie tafasytamabu – infekcja (14. p.k.);

- brak podania leku – infekcja, anemia, leukopenia (21. p.k.);
- Pacjent 394 (ID: 8597): dyskwalifikacja z kolejnego podania tafasytamabu i lenalidomidu – neutropenia IV stopnia (5. p.k.).

Najczęściej wymienionymi zaburzeniami była infekcja oraz zaburzenia krwi i układu chłonnego (małopłytkowość, leukopenia, neutropenia oraz anemia). W przypadku niemal wszystkich pacjentów, zareportowane zdarzenia prowadziły do opóźnienia lub pominięcia podania leków zgodnie z zaplanowanym cyklem leczenia.

Ponadto jeden pacjent (ID: 7857) zakończył leczenie w programie lekowym, w wyniku wystąpienia nagłych objawów niewydolności oddechowo-kръżeniowej.

Ocena bezpieczeństwa w badaniu rejestracyjnym (MOR208C203)

Zgodnie z ChPL Minjuvi najczęstsze działania niepożądane to: zakażenia (73%), neutropenia (51%), astenia (38%), niedokrwistość (36%), biegunka (36%), trombocytopenia (31%), kaszel (26%), obrzęk obwodowy (24%), gorączka (24%) i zmniejszenie łaknienia (22%). Najczęstszymi poważnymi działaniami niepożądanymi były zakażenia (26%), w tym zapalenie płuc (7%) i gorączka neutropeniczna (6%).

U 15% pacjentów doszło do trwałego zaprzestania stosowania tafasytamabu z powodu działań niepożądanych. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do trwałego zaprzestania stosowania tafasytamabu były: zakażenia i zarażenia pasożytnicze (5%), zaburzenia układu nerwowego (2,5%) oraz zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (2,5%).

Częstość występowania modyfikacji dawki albo przerw w dawkowaniu z powodu działań niepożądanych wynosiła 65%. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerw w leczeniu tafasytamabem były zaburzenia krwi i układu chłonnego (41%).

Komentarz Analityków:

Dane o zdarzeniach niepożądanych zawarte w rejestrze SMPT są niewystarczające, aby rzetelnie ocenić bezpieczeństwo ocenianej technologii. Ze względu na nieuwzględnienie części informacji w polach służących do potwierdzenia wystąpienia zaburzeń wg klasyfikacji układów i narządów, nie jest możliwe dokonanie wiarygodnego zestawienia wyników bezpieczeństwa ocenianej technologii stosowanej u pacjentów w programie lekowym z wynikami badania rejestracyjnego.

4.4.2. Analiza komunikatów bezpieczeństwa

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)², na dzień 19.12.2024 r., nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Minjuvi.

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)³ na dzień 19.12.2024 r. odnotowano informacje na temat bezpieczeństwa stosowania tafasytamabu oraz tafasytamabu-cxix (odpowiednio produkt leczniczy Minjuvi oraz Monjuvi). Zidentyfikowano 1 708 przypadków zdarzeń niepożądanych (wg FAERS: „*This page displays the number of cases identified for the product/reaction term of interest by Reaction. Reaction is suspected side effect, also known as adverse event or adverse drug reaction*”), z czego 1 548 zakwalifikowano jako ciężkie (w tym 487 zgonów). Najczęstsze zdarzenia niepożądane (>200 przypadków) dotyczyły:

- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podawania leków (863);
- nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów) (723);
- infekcji i infestacji (441);
- urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (373);
- zaburzeń krwi i układu limfatycznego (233);
- zmian w wynikach badań diagnostycznych (201).

Powyższe zgłoszone zdarzenia niepożądane, znajdujące się w bazie FAERS odnosiły się do stosowania tafasytamabu oraz tafasytamabu w połączeniu z innymi substancjami czynnymi m.in.: lenalidomidem, rytuksymabem, bendamustyną, oksaliplatyną czy polatuzumabem wedotyny.

² URPL <https://archiwum.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa-0> [dostęp: 19.12.2024].

³ FAERS <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f711c25ee/sheet/59a37af8-d2bb-4dee-90bf-6620b1d5542f/state/analysis> [dostęp: 19.12.2024].

W bazie EudraVigilance⁴ na dzień 19.12.2024 r. odnotowano 1 100 przypadków działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem tafasytamabu. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane (>200 przypadków) to:

- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podawania leków – 589 (w tym ciężkie: 539);
- nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) – 468 (w tym ciężkie: 466);
- infekcje i infestacje – 223 (w tym ciężkie: 212);
- zaburzenia krwi i układu limfatycznego – 206 (w tym ciężkie: 199).

W bazie VigiAccess⁵ prowadzonej przez WHO, w dniu 19.12.2024 r. odnotowano 1 172 przypadki działań niepożądanych dotyczących produktów leczniczych Minjuvi oraz Monjuvi takich jak:

- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podawania leków (629 przypadków), w tym m.in.: progresja choroby (452), zgon (84) czy nieskuteczność leku (52);
- nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) (406 przypadków), w tym m.in.: DLBCL (310), chłoniak (ang. *lymphoma*) (27) czy progresja nowotworu złośliwego (11);
- infekcje i infestacje (195 przypadków), w tym m.in.: COVID-19 (49), zapalenie płuc (36), infekcja (15) czy sepsa (14);
- zaburzenia krwi i układu limfatycznego (169 przypadków), w tym m.in.: neutropenia (84), małopłytkowość (25) czy gorączka neutropeniczna (23).

⁴ EudraVigilance <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 19.12.2024].

⁵ VigiAccess <https://vigiaccess.org/> [dostęp: 19.12.2024].

5. ANALIZA DANYCH KLINICZNYCH DOTYCZĄCYCH ALTERNATYWNYCH SPOSOBÓW POSTĘPOWANIA

5.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Według Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r.⁶, poza technologią Minjuvi, refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej: brak;
- w ramach programu lekowego B.12.FM. Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85):
 - polatuzumab wedotyny + bendamustyna + rytuksymab (w 2. lub kolejnych liniach leczenia);
 - epkorytamab (w 3. lub kolejnych liniach leczenia);
 - glofitamab w monoterapii (w 3. lub kolejnych liniach leczenia);
 - lonkastuksymab tezyryny w monoterapii (w 3. lub kolejnych liniach leczenia);

Uwaga Analityków: pod uwagę wzięto jedynie te opcje, które są możliwe do zastosowania w populacji zbieżnej z populacją kwalifikującą się do leczenia ocenianą technologią, tj. dorosłych pacjentów z nawrotową albo oporną na leczenie postacią chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B (DLBCL).

- w ramach chemioterapii:
 - siarczan bleomycyny;
 - karboplatyna;
 - chlorambucyl;
 - cisplatyna;
 - kładrybina;
 - cyklofosfamid;
 - cytarabina;
 - dakarbazyna;
 - doksorubicyna
 - doksorubicyna liposomalna;
 - epirubicyna;
 - etopozyd;
 - fludarabina;
 - gemcytabina (w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe);
 - hydroksykarbamid;
 - ifosfamid;
 - melfalan;
 - merkaptopuryna;
 - metotreksat
 - oksaliplatyna;
 - pegaspargaza;
 - rytuksymab;
 - tioguanina;
 - winkrystyna.

⁶ Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r> [dostęp: 19.12.2024].

5.2. Charakterystyka programu lekowego

5.2.1. Kryteria populacji docelowej w programie lekowym

Tabela 11. Kryteria włączenia i wykluczenia do programu lekowego B.12.FM. Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85) z wykorzystaniem polatuzumabu wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem

Treść programu lekowego (od 05.2023 r.)	Treść programu lekowego (od 01.2025 r.)
Kryteria włączenia*	
<p>Ogólne kryteria kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) potwierdzony histologicznie chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL); 2) wiek 18 lat i powyżej; 3) stan sprawności według ECOG 0-2; 4) nawrót lub oporność na wcześniejsze leczenie; 5) zastosowanie wcześniej co najmniej 1 linii leczenia; 6) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; 7) brak nadwrażliwości na którykolwiek lek lub białka mysie lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku; 8) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń; 9) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie, aktualne Charakterystyki Produktu Leczniczego; 10) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 11) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 12) zgoda pacjenta na stosowanie skutecznych metod zapobiegania ciąży w trakcie terapii oraz po zakończeniu leczenia zgodnie z informacjami zawartymi w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego. <p>Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) przeciwwskazania do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych w momencie kwalifikacji do programu lekowego; 2) nieobecność neuropatii obwodowej ≥ 2 stopnia; 3) stężenie bilirubiny $\leq 1,5$ razy GGN (górna granica normy dla danego laboratorium). <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p>	<p>Ogólne kryteria kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) stan sprawności 0-2 według skali ECOG; 3) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; 4) brak nadwrażliwości na którykolwiek lek lub białka mysie lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku; 5) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń; 6) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie, aktualne Charakterystyki Produktu Leczniczego; 7) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 8) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 9) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego. <p>Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii polatuzumabem wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) potwierdzony histologicznie chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL) 2) nawrót lub oporność na wcześniejsze leczenie; 3) zastosowanie wcześniej co najmniej 1 linii leczenia; 4) przeciwwskazania do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych w momencie kwalifikacji do programu lekowego; 5) nieobecność neuropatii obwodowej ≥ 2 stopnia; 6) stężenie bilirubiny $\leq 1,5$ razy GGN (górna granica normy dla danego laboratorium). <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p>

Treść programu lekowego (od 05.2023 r.)	Treść programu lekowego (od 01.2025 r.)
Kryteria wyłączenia	
Kryteria wyłączenia z programu: 1) progresja choroby w trakcie leczenia; 2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub na białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia; 3) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 4) rozpoznanie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) – <i>w przypadku terapii polatuzumabem wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem</i> 5) wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 6) ciąża lub karmienie piersią; 7) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.	Kryteria wyłączenia z programu: 1) progresja choroby w trakcie leczenia; 2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub na białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia; 3) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 4) rozpoznanie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML); 5) wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 6) okres ciąży lub karmienia piersią; 7) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.

Różnice pomiędzy programami zaznaczono kursywą.

* wszystkie kryteria muszą być spełnione łącznie.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2023 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-kwietnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2023-r> oraz Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r> [dostęp: 19.12.2024].

5.2.2. Monitorowanie leczenia w programie lekowym

Tabela 12. Monitorowanie leczenia w programie lekowym B.12.FM. Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85) z wykorzystaniem polatuzumabu wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem

Treść programu lekowego (od 05.2023 r.)	Treść programu lekowego (od 01.2025 r.)
Monitorowanie leczenia: 1) badania przeprowadzane przed każdym podaniem leku: a) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym), <i>b) ocena wydolności nerek i wątroby (stężenie kreatyniny, kwasu moczowego, AST, ALT i bilirubiny całkowitej w surowicy krwi),</i> c) elektrolity (stężenie sodu i potasu). 2) badania wykonywane po 3. cyklach leczenia, po zakończeniu leczenia lub w dowolnym momencie w przypadku podejrzenia progresji choroby: a) odpowiednie badania obrazowe (TK lub PET-TK lub NMR).	Monitorowanie skuteczności leczenia: 1) odpowiednie badania obrazowe (TK lub PET-TK lub NMR). Badania wykonywane są: a) po 3. cyklach leczenia, po zakończeniu leczenia lub w dowolnym momencie w przypadku podejrzenia progresji choroby. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia tafasytamabem w skojarzeniu z lenalidomidem: Badania przeprowadzane przed każdym cyklem: 1) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym) 2) ocena wydolności wątroby: <i>a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),</i> <i>b) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi;</i>

Treść programu lekowego (od 05.2023 r.)	Treść programu lekowego (od 01.2025 r.)
<p>Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań obrazowych, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia. Wykonane badania obrazowe muszą pozwolić na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Kryteria odpowiedzi na leczenie należy stosować według aktualnych rekomendacji.</p>	<p>3) ocena wydolności nerek: a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, b) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi;</p> <p>4) oznaczenie stężenia elektrolitów: a) oznaczenie stężenia sodu; b) oznaczenie stężenia potasu.</p> <p>Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań obrazowych, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia, z wyjątkiem oceny po 3 cyklu leczenia, podczas której można zastosować TK, nawet jeśli przy kwalifikacji do programu wykonano badanie PET-TK.</p> <p>Wykonane badania obrazowe muszą pozwolić na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Kryteria odpowiedzi na leczenie należy stosować według aktualnych rekomendacji.</p>

Różnice pomiędzy programami zaznaczono kursywą.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2023 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-kwietnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2023-r> oraz Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r> [dostęp: 19.12.2024].

5.3. Charakterystyka populacji objętej leczeniem

Zgodnie z danymi pozyskanymi z SMPT dla leczenia polatuzumabem wedotyny w ramach programu lekowego B.12.FM., w analizowanym okresie czasowym zakwalifikowano 432 pacjentów. Poniżej przedstawiono podstawową charakterystykę pacjentów zakwalifikowanych do leczenia produktem leczniczym Polivy. Każdy zakwalifikowany pacjent otrzymał leczenie. Średni okres od momentu rozpoznania do rozpoczęcia leczenia w programie lekowym B.12.FM. wyniósł 20 miesięcy.

Tabela 13. Charakterystyka pacjentów zakwalifikowanych do leczenia polatuzumabem wedotyny w ramach programu lekowego B.12.FM.

Płeć	
Kobieta, n (%)	194 (45)
Mężczyzna, n (%)	238 (55)
Wiek	
Mediana (min; max) [lata]	68 (20; 92)
Średnia (SD) [lata]	64,6 (14,34)
ECOG	
0, n (%)	62 (14,35)
1, n (%)	245 (56,71)
2, n (%)	125 (28,94)
Status pacjenta	
Wprowadzony, n (%)	23 (5,32)
W toku, n (%)	97 (22,45)
Zakończony, n (%)	299 (69,21)
Do zakończenia, n (%)	13 (3,01)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych pozyskanych z SMPT.

Większość pacjentów zakwalifikowanych do programu stanowili mężczyźni (55%). Mediana wieku pacjentów wynosiła 68 lat, z czego najmłodszy pacjent miał 20, a najstarszy 92 lata. Większość chorych (ok. 57%) posiadała ocenę 1 w skali ECOG, która pozwala określić ogólny stan fizyczny pacjentów. Blisko 70% pacjentów zakończyło leczenie, a ok. 23% było w trakcie leczenia polatuzumabem wedotyny (stan na dzień: 13.11.2024 r.).

U 5 (1%) pacjentów raportowano wcześniejsze przyjmowanie polatuzumabu wedotyny w ramach innego źródła finansowania, przed rozpoczęciem leczenia w ramach programu lekowego B.12.FM. Nie odnaleziono informacji o liczbie cykli podanego leku w ramach innego źródła finansowania w bazie SMPT.

5.4. Analiza danych klinicznych dotyczących skuteczności

5.4.1. Analiza danych klinicznych na podstawie SMPT

Kwalifikacja do programu lekowego oznaczona została jako „punkt kontrolny 0”. Monitorowanie programu lekowego odbywało się na podstawie kolejnych punktów kontrolnych. Pierwsze podanie polatuzumabu wedotyny w ramach programu lekowego B.12.FM. miało miejsce 04.05.2022 roku. Ostatni pacjent włączony do programu lekowego (stan na dzień 13.11.2024 r.) otrzymał leczenie 08.11.2024 roku.

Zakres liczby punktów kontrolnych, sprawozdawanych w ramach monitorowania pacjentów, zakwalifikowanych do leczenia polatuzumabem wedotyny mieścił się od 1 do 9 wizyt. Odnotowane planowane okresy pomiędzy kolejnymi punktami kontrolnymi wynosiły 21 dni. Biorąc pod uwagę odmienne czasy obserwacji dla każdego pacjenta ich interpretacja obarczona jest niepewnością.

Jak wskazano w metodyce przeprowadzania niniejszej oceny, nie jest możliwe porównanie wyników skuteczności i bezpieczeństwa technologii stosowanych w różnych populacjach, bez zastosowania randomizacji. Nie można zatem wyciągnąć jednoznacznych wniosków na temat przewyższającej skuteczności jednej z technologii, dodatkowo biorąc pod uwagę niedojrzałość/niekompletność danych. Przedstawione poniżej podsumowanie wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leczenia z wykorzystaniem polatuzumabu wedotyny stanowi więc jedynie poglądowe zestawienie z wynikami skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tafasytamabu.

Dodatkowo należy podkreślić, że w przypadku kilkudziesięciu pacjentów wskazano, iż leczenie polatuzumabem wedotyny stanowi terapię pomostową, a zakończenie leczenia było spowodowane kwalifikacją do terapii CAR-T. W związku z tym wnioskowanie w zakresie efektywności ww. leczenia jest obciążone znaczną niepewnością.

Odpowiedź na leczenie

Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi określa odsetek pacjentów, którzy w trakcie leczenia uzyskali częściową lub całkowitą odpowiedź na leczenie polatuzumabem wedotyny w stosunku do wszystkich pacjentów włączonych do programu lekowego B.12.FM.

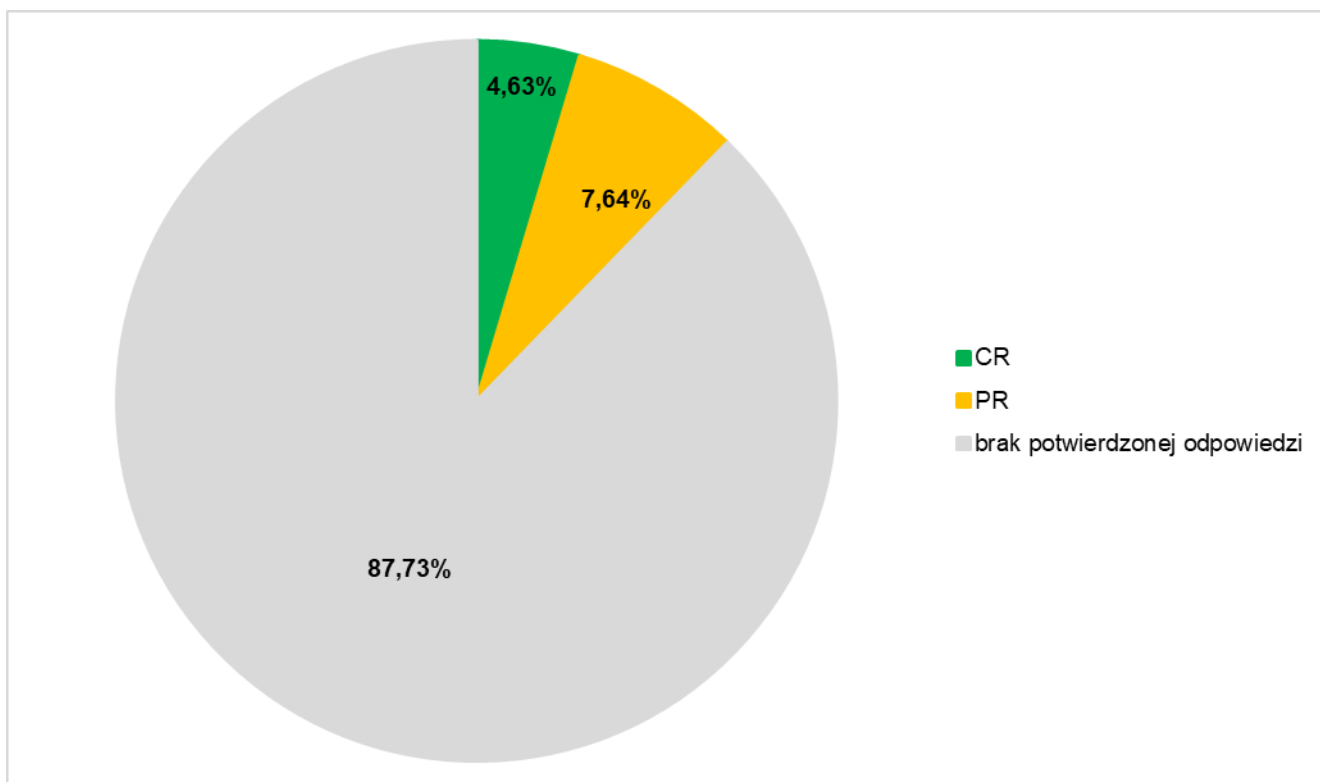
Na podstawie danych SMPT 33 (8%) pacjentów leczonych polatuzumabem wedotyny osiągnęło odpowiedź częściową, natomiast 20 (5%) pacjentów osiągnęło odpowiedź całkowitą na leczenie. Obliczony wskaźnik obiektywnych odpowiedzi ORR wyniósł 12%. Szczegóły obrazuje poniższa tabela.

Tabela 14. Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR) wśród pacjentów leczonych polatuzumabem wedotyny

Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi	polatuzumab wedotyny (N=432)
ORR, n (%)	53 (12,27)
CR, n (%)	20 (4,63)
PR, n (%)	33 (7,64)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych pozyskanych z SMPT.

Rysunek 5. obrazuje wskaźnik obiektywnych odpowiedzi obliczony na podstawie danych z rejestru SMPT, dotyczących odpowiedzi u pacjentów leczonych polatuzumabem wedotyny w programie lekowym B.12.FM.



Rysunek 5. ORR wśród pacjentów leczonych polatuzumabem wedotyny w ramach programu lekowego B.12.FM.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych pozyskanych z SMPT.

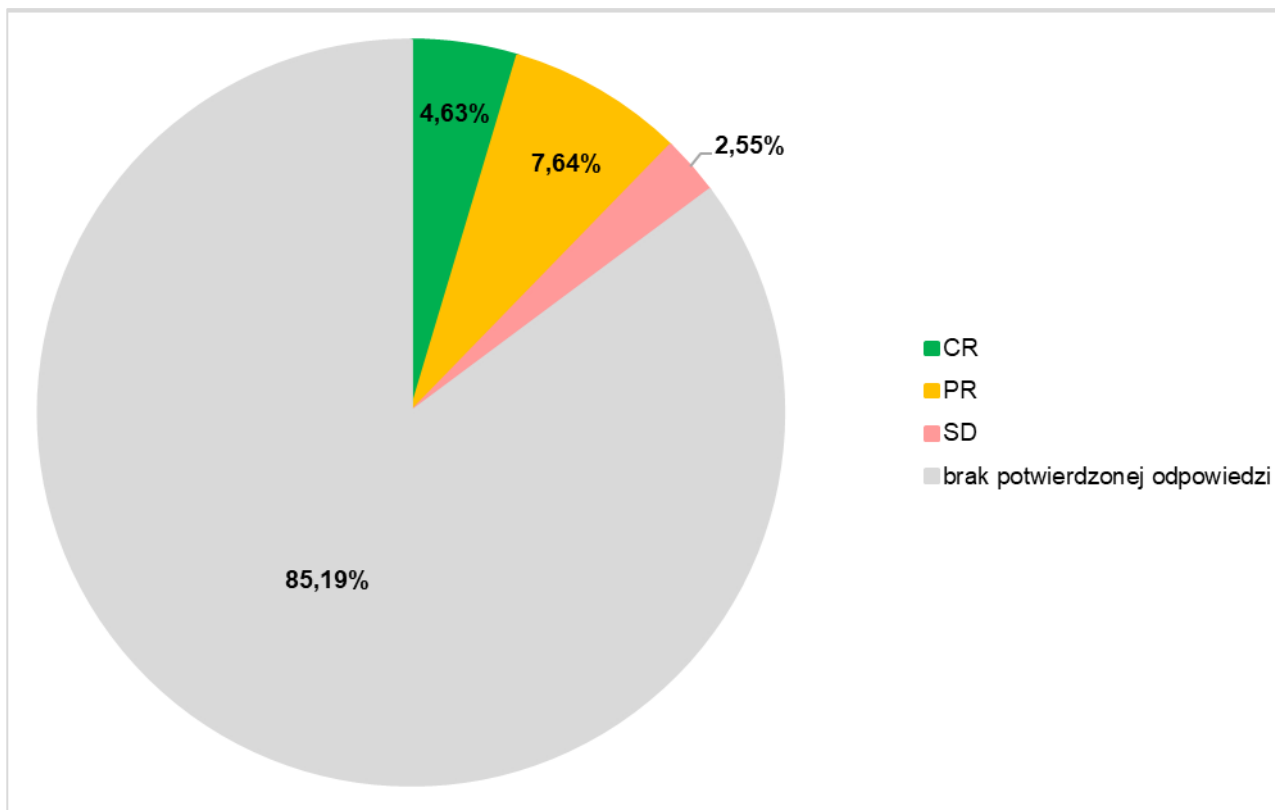
Wskaźnik kontroli choroby określa odsetek pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź całkowitą (CR), odpowiedź częściową (PR) lub chorobę stabilną (SD) w stosunku do wszystkich leczonych polatuzumabem wedotyny, włączonych do programu lekowego B.12.FM. Na podstawie danych SMPT, obliczony wskaźnik kontroli choroby (DCR) wyniósł niespełna 15%. W trakcie leczenia polatuzumabem wedotyny odsetek pacjentów, którzy osiągnęli chorobę stabilną wyniósł ok. 3%. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 15. Wskaźnik kontroli choroby (DCR) wśród pacjentów leczonych polatuzumabem wedotyny

Wskaźnik kontroli choroby	polatuzumab wedotyny (N=432)
DCR, n (%)	64 (14,81)
CR, n (%)	20 (4,63)
PR, n (%)	33 (7,64)
SD, n (%)	11 (2,55)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych pozyskanych z SMPT.

Rysunek 6. obrazuje wskaźnik kontroli choroby obliczony na podstawie danych z rejestru SMPT, dotyczących odpowiedzi u pacjentów leczonych polatuzumabem wedotyny, w programie lekowym B.12.FM.



Rysunek 6. DCR wśród pacjentów leczonych polatuzumabem wedotyny w ramach programu lekowego B.12.FM.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych pozyskanych z SMPT.

Dodatkowo, na podstawie danych SMPT obliczono czas trwania odpowiedzi (DoR), zdefiniowany jako czas od pierwszej udokumentowanej odpowiedzi (PR lub CR) do pierwszej udokumentowanej progresji lub zgonu w zależności od tego co wystąpiło wcześniej. Wśród pacjentów, u których nie wystąpiło zdarzenie w postaci progresji lub zgonu przyjęto datę odcięcia danych 13.11.2024 r.

Obliczona mediana DoR wyniosła ok. 2,3 (zakres: 0; 22,83) miesiąca.

Odniesienie do wyników dla produktu leczniczego Minjuvi

Biorąc pod uwagę dostępne dane, wśród pacjentów leczonych produktem leczniczym Minjuvi zaobserwowano wyższy odsetek odpowiedzi na leczenie. Na podstawie danych SMPT 29 (22,3%) pacjentów leczonych tafasytamabem osiągnęło odpowiedź częściową, natomiast 10 (7,7%) pacjentów osiągnęło odpowiedź całkowitą na leczenie. Obliczony wskaźnik obiektywnych odpowiedzi ORR wyniósł 30%. W trakcie leczenia tafasytamabem odsetek pacjentów, którzy osiągnęli chorobę stabilną wyniósł 5%. Na podstawie danych SMPT, obliczony wskaźnik kontroli choroby (DCR) wyniósł 35%. Dodatkowo obliczona mediana DoR wyniosła ok. 4,2 (zakres: 0,1; 16,5) miesiąca.

Wśród pacjentów leczonych polatuzumabem wedotyny odsetek odpowiedzi na leczenie był niższy. Na podstawie danych SMPT 33 (8%) pacjentów osiągnęło odpowiedź częściową, natomiast 20 (5%) pacjentów osiągnęło odpowiedź całkowitą na leczenie. Obliczony wskaźnik obiektywnych odpowiedzi ORR wyniósł 12%. W trakcie leczenia polatuzumabem wedotyny odsetek pacjentów, którzy osiągnęli chorobę stabilną wyniósł 3%. Obliczony wskaźnik kontroli choroby (DCR) wyniósł 15%. Mediana DoR wyniosła ok. 2,3 (zakres: 0; 22,83) miesiąca.

Należy jednak podkreślić, iż przedstawione powyżej porównanie ma charakter poglądowy i możliwość wnioskowania na jego podstawie jest znacznie ograniczona. Jedynie przeprowadzenie randomizowanego badania klinicznego z zastosowaniem powyższych opcji terapeutycznych w ocenianym wskazaniu pozwoliłoby na rzetelne porównanie ich skuteczności.

Przeżycie całkowite (OS)

Wskaźnik dotyczący śmiertelności – przeżycie całkowite (OS), nie został zdefiniowany w programie lekowym B.12.FM, w związku z czym przyjęto, iż jest to czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (tak samo jak dla tafasytamabu).

Medianę OS obliczono za pomocą analizy Kaplana-Meiera z wykorzystaniem danych, dotyczących daty podania pierwszej dawki leku oraz daty zgonu. Spośród pacjentów zakwalifikowanych do leczenia polatuzumabem wedotyny w ramach programu lekowego B.12.FM., którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (N=432) daty zgonów były sprawozdane dla 227 osób (53%). W przypadku 133 chorych daty te są późniejsze niż daty zakończenia udziału w programie lekowym. Pacjentów, dla których nie odnotowano zdarzenia w postaci zgonu, poddano cenzurowaniu (n=205; 47%). Mediana przeżycia całkowitego wyniosła ok. 12 miesięcy. Spośród pacjentów, którzy zmarli, najkrótszy czas od momentu pierwszego podania leku do zgonu wynosił 0 dni natomiast najdłuższy ponad 2 lata.

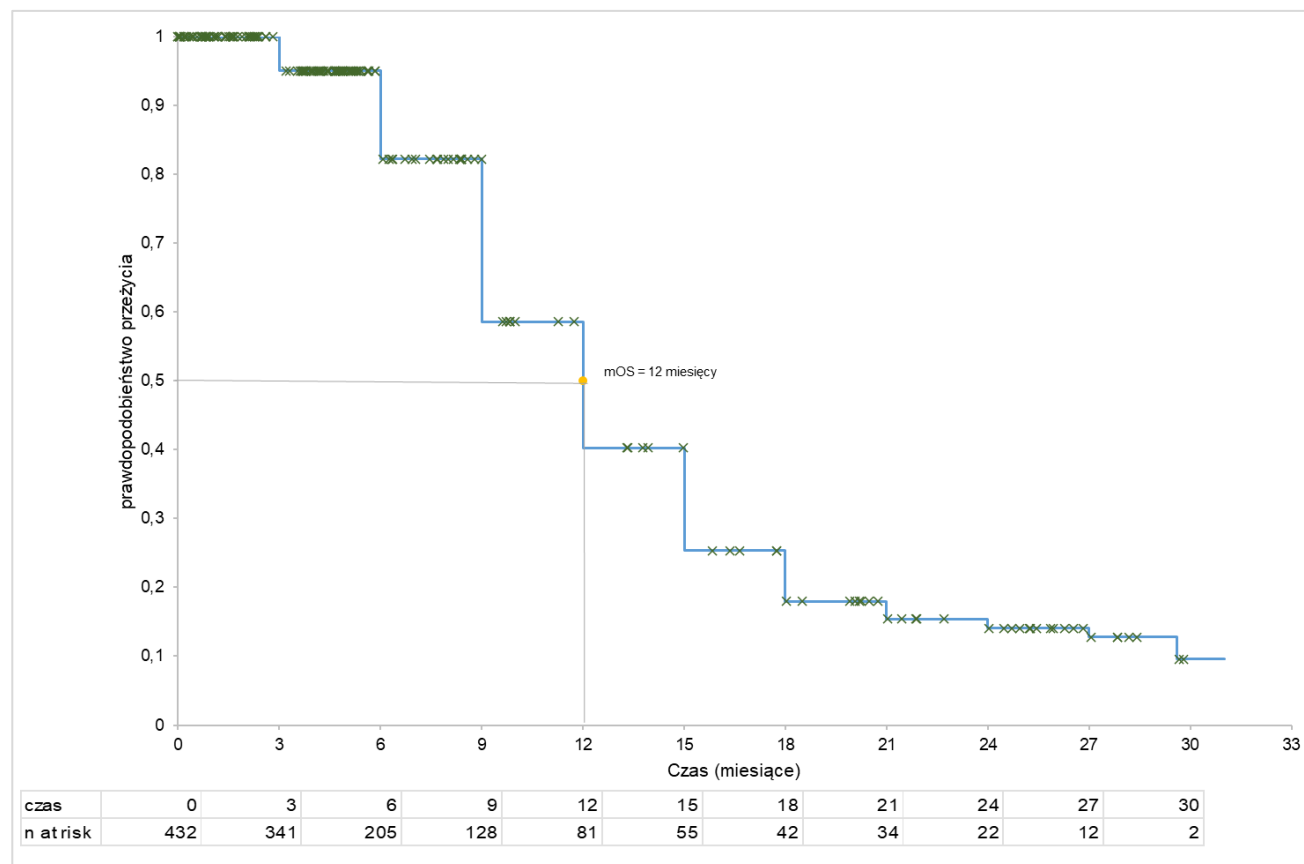
Tabela 16. przedstawia wyniki skuteczności w zakresie przeżycia całkowitego wśród pacjentów przyjmujących polatuzumab wedotyny w ramach programu lekowego B.12.FM.

Tabela 16. Przeżycie całkowite (OS) wśród pacjentów leczonych polatuzumabem wedotyny

	polatuzumab wedotyny N = 432
Zgony, n (%)	227 (53)
Cenzurowanie, n (%)	205 (47)
Mediana OS [miesiące]	12

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych pozyskanych z SMPT.

Poniższy rysunek (Rysunek 7.) przedstawia krzywą Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego (OS) w populacji przyjmującej polatuzumab wedotyny w programie lekowym.



Rysunek 7. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS wśród pacjentów przyjmujących polatuzumab wedotyny w PL B.12.FM.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Odniesienie do wyników dla produktu leczniczego Minjuvi

Wśród pacjentów leczonych tafasytamabem zgon został potwierdzony w niemal 57%, a wśród leczonych polatuzumabem wedotyny w 53% przypadków. Odsetek zgonów jest więc wyższy w przypadku ocenianej technologii niż technologii alternatywnej. Mediana OS wśród pacjentów leczonych produktem leczniczym Minjuvi (mediana OS: 5 miesięcy) jest krótsza, aniżeli polatuzumabem wedotyny (mediana OS: 12 miesięcy).

Należy jednak podkreślić, że zarówno w przypadku polatuzumabu wedotyny jak i tafasytamabu, dane dotyczące przeżycia całkowitego nie są dostępne dla wszystkich pacjentów. Ponadto okres obserwacji wśród pacjentów przyjmujących tafasytamab jest znacznie krótszy niż w przypadku pacjentów leczonych polatuzumabem wedotyny.

Przeżycie wolne od progresji (PFS)

W zapisach programu lekowego B.12.FM. nie została ujęta definicja przeżycia wolnego od progresji (PFS), w związku z czym przyjęto, iż jest to czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego co nastąpi wcześniej (tak samo jak dla tafasytamabu).

Medianę PFS wyznaczono za pomocą metody Kaplana-Meiera z wykorzystaniem danych, dotyczących daty podania pierwszej dawki leku oraz daty progresji lub zgonu.

Komentarz Analityków:

Zgodnie z informacją otrzymaną od Narodowego Funduszu Zdrowia data zakończenia leczenia w programie jest tożsama z datą progresji. W związku z faktem, iż dla żadnego pacjenta nie sprawozdano danych w polu „Data progresji” w rejestrze SMPT, przyjęto, iż data zakończenia leczenia stanowi datę progresji choroby wśród pacjentów leczonych polatuzumabem wedotyny.

Zdarzenie w postaci progresji lub zgonu potwierdzono wśród 242 z 432 (56%) leczonych w programie lekowym, z czego 167 (39%) zakwalifikowano jako zgon, a 75 (17%) jako progresję choroby. Pacjenci bez udokumentowanej progresji lub zgonu poddani byli cenzurowaniu (n=190; 44,0%).

Mediana PFS wyniosła ok. 8 miesięcy.

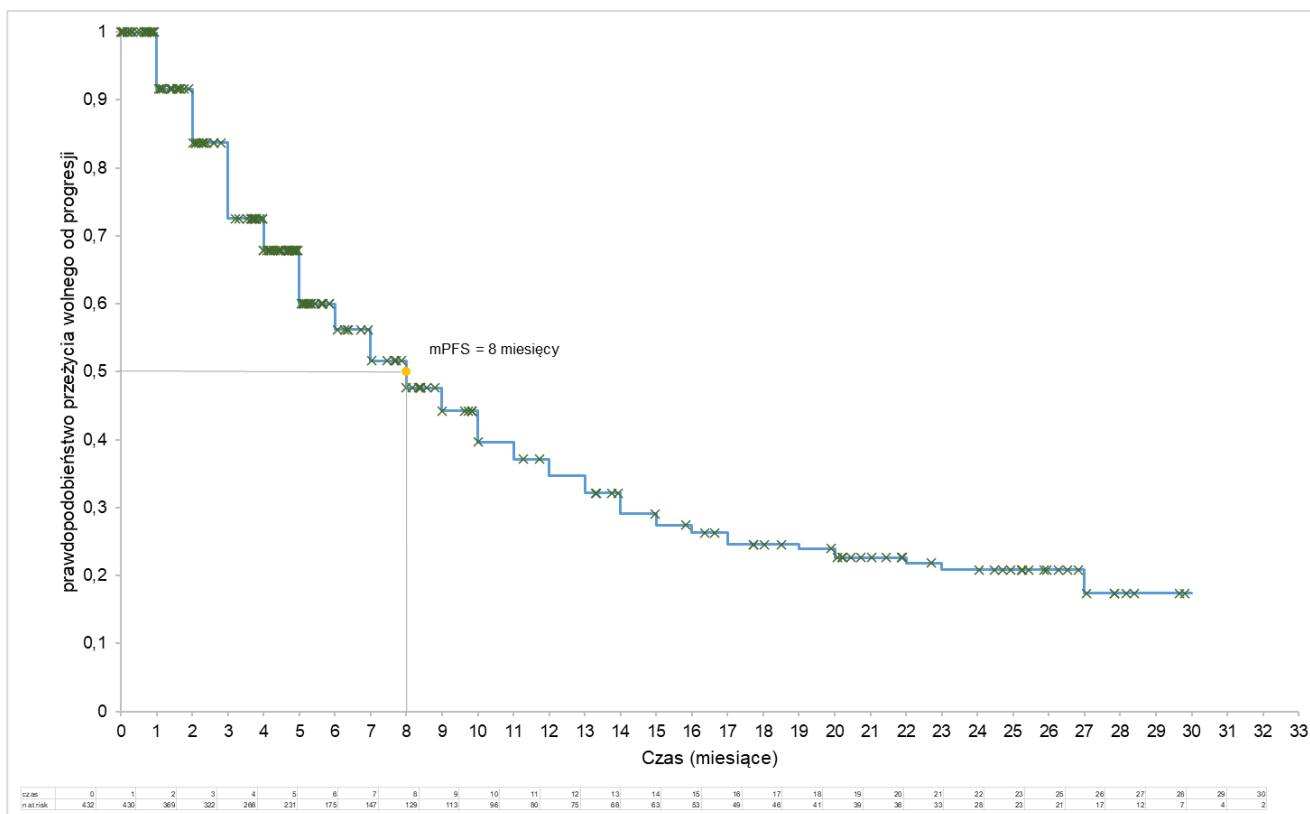
W poniższej tabeli przedstawiono wyniki skuteczności w zakresie przeżycia wolnego od progresji wśród pacjentów leczonych polatuzumabem wedotyny w ramach programu lekowego B.12.FM.

Tabela 17. Przeżycie wolne od progresji (PFS) wśród pacjentów leczonych polatuzumabem wedotyny

	polatuzumab wedotyny N = 432
Zdarzenie: progresja lub zgon, n (%), w tym:	242 (56)
Zgony, n (%)	167 (39)
Progresja choroby, n (%)	75 (17)
Cenzurowanie, n (%)	190 (44,0)
Mediana PFS [miesiące]	8

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych pozyskanych z SMPT.

Poniższy rysunek (Rysunek 8.) przedstawia krzywą Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) w populacji przyjmującej polatuzumab wedotyny w programie lekowym.



Rysunek 8. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS wśród pacjentów przyjmujących polatuzumab wedotyny w PL B.12.FM.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Odniesienie do wyników dla produktu leczniczego Minjuvi

Mediana PFS dla pacjentów leczonych tafasytamabem (4 miesiące) była krótsza, w porównaniu do wyników pacjentów leczonych polatuzumabem wedotyny (8 miesięcy). Zdarzenie w postaci zgonu lub progresji wśród populacji leczonej tafasytamabem zareportowano w 63,1% przypadków, a wśród populacji leczonej polatuzumabem wedotyny w 55,6% przypadków. Progresja choroby została potwierdzona wśród 17,4% osób przyjmujących polatuzumab wedotyny i 20,8% osób przyjmujących tafasytamab. Odsetki pacjentów ze zdarzeniem progresji/zgonu były również wyższe w wyniku leczenia tafasytamabem niż polatuzumabem wedotyny. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, iż okres obserwacji wśród pacjentów przyjmujących tafasytamab jest znacznie krótszy niż w przypadku pacjentów leczonych polatuzumabem wedotyny, co może mieć wpływ na wyniki związane z przeżyciem wolnym od progresji.

5.5. Analiza danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa

5.5.1. Analiza danych klinicznych na podstawie SMPT

Zgodnie z danymi pozyskanymi z SMPT, do leczenia polatuzumabem wedotyny w ramach programu lekowego B.12.FM. zgłoszono 432 pacjentów, spośród których każdy otrzymał lek. Nie odnaleziono jednak informacji o pacjentach, u których zareportowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych według klasyfikacji układów i narządów.

Wśród najczęściej wymienianych zdarzeń niepożądanych, odnalezionych w uwagach lub przyczynach zakończenia leczenia w bazie danych SMPT wymieniano neutropenię, małopłytkowość, agranulocytozę oraz zapalenie płuc. Odnaleziono informację o 13 pacjentach (ok. 4%), u których przerwano leczenie lub pominięto cykl leczenia, w tym wśród 10 (ok. 3%) pacjentów było to spowodowane wystąpieniem działań niepożądanych. Dodatkowo wśród 6 (ok. 2%) pacjentów odroczone leczenie z powodu działań niepożądanych. 8 (ponad 2%) pacjentów zakończyło leczenie w programie lekowym z powodu nieakceptowalnej toksyczności, nieustępującej pomimo redukcji dawki leku i przerw w leczeniu (1,5%) lub nadwrażliwości na substancję czynną lub którąkolwiek substancje pomocniczą (ok. 1%).

Należy jednak podkreślić, iż odnalezione informacje nie są wystarczające, aby rzetelnie ocenić bezpieczeństwo polatuzumabu wedotyny stosowanego przez pacjentów w programie lekowym B.12.FM. Ze względu na brak informacji o raportowaniu wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz znikome informacje na temat zaburzeń u pacjentów, które zostały zawarte w uwagach, nie jest możliwe dokonanie wiarygodnego zestawienia wyników bezpieczeństwa ocenianej technologii z polatuzumabem wedotyny.

5.5.2. Analiza komunikatów bezpieczeństwa

Na stronie URPL⁷, na dzień 19.12.2024 r., nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Polivy (substancji czynnej: polatuzumab wedotyny).

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)⁸ na dzień 19.12.2024 r. odnotowano informacje na temat bezpieczeństwa stosowania polatuzumabu wedotyny. Zidentyfikowano 3 819 przypadków zdarzeń niepożądanych (wg FAERS: „*This page displays the number of cases indentified for the product/reaction term of interest by Reaction. Reaction is suspected side effect, also known as adverse event or adverse drug reaction*”), z czego 3 774 zakwalifikowano jako ciężkie (w tym 723 zgony). Najczęstsze zdarzenia niepożądane (>800 przypadków) dotyczyły:

- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podawania leków (1 848);
- infekcji i infestacji (1 224);
- nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów) (1 114);
- zaburzeń krwi i układu limfatycznego (1 033);
- urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (876);
- zmian w wynikach badań diagnostycznych (842).

Powyższe zgłoszone zdarzenia niepożądane, znajdujące się w bazie FAERS odnosiły się do stosowania polatuzumabu wedotyny oraz polatuzumabu wedotyny w połączeniu z innymi substancjami czynnymi m.in.: tafasytamabem, rytuksymabem, doksorubicyną czy glofitamabem.

W bazie EudraVigilance⁹ na dzień 19.12.2024 r. odnotowano 3 211 przypadków działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem polatuzumabu wedotyny. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane (>500 przypadków) to:

- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podawania leków – 1 131 (w tym ciężkie: 977);
- zaburzenia krwi i układu limfatycznego – 871 (w tym ciężkie: 848).
- infekcje i infestacje – 809 (w tym ciężkie: 793);
- zmian w wynikach badań diagnostycznych – 618 (w tym ciężkie: 565);
- urazów, zatruc i powikłań proceduralnych – 518 (w tym ciężkie: 458).

W bazie VigiAccess¹⁰ prowadzonej przez WHO, w dniu 19.12.2024 r. odnotowano 2 340 przypadków działań niepożądanych dotyczących produktu leczniczego Polivy takie jak:

- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podawania leków (1 081 przypadków), w tym m.in.: progresja choroby (463), zgon (137) czy ostra gorączka (135);
- zaburzenia krwi i układu limfatycznego (605 przypadków), w tym m.in.: neutropenia (240), małopłytkowość (161) czy gorączka neutropeniczna (141);
- infekcje i infestacje (555 przypadków), w tym m.in.: COVID-19 (99), zapalenie płuc (98), sepsa (69) czy infekcja (58).

⁷ URPL <https://archiwum.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa-0> [dostęp: 19.12.2024].

⁸ FAERS <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f71c25ee/sheet/59a37af8-d2bb-4dee-90bf-6620b1d5542f/state/analysis> [dostęp: 19.12.2024].

⁹ EudraVigilance <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 19.12.2024].

¹⁰ VigiAccess <https://vigiaccess.org/> [dostęp: 19.12.2024].

6. DOWODY NAUKOWE

6.1. Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

Informacje dotyczące odnalezionych na stronie *clinicaltrials.gov* badań klinicznych z zastosowaniem tafasytamabu przedstawia Tabela 20., znajdująca się w załączniku 9.1.

Podsumowanie:

W wyniku wyszukiwania informacji o badaniach klinicznych z zastosowaniem tafasytamabu na stronie *clinicaltrials.gov* w leczeniu pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), odnaleziono 13 badań, z czego 3 (w tym badanie rejestracyjne L-MIND) mają status zakończonych. Wyniki na stronie *clinicaltrials.gov* zostały opublikowane jedynie w przypadku głównego badania rejestracyjnego. Dodatkowo odnaleziono program rozszerzonego dostępu do tafasytamabu, który również jest już zakończony ze względu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Minjuvi. Badanie NCT05883709 stanowi badanie w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *real-world study*) dotyczące zastosowania tafasytamabu w skojarzeniu z lenalidomidem w leczeniu pacjentów z nawrotowym/ opornym chłoniakiem DLBCL. Badania NCT05222555, NCT05429268, NCT02399085 (L-MIND) oraz NCT02763319 były/ są prowadzone m.in. w ośrodkach w Polsce.

6.2. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących leku Minjuvi we wskazaniu: w leczeniu pacjentów dorosłych z nawrotową albo oporną na leczenie postacią chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 03.01.2025 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 9.2. Strategie wyszukiwania. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 18. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	dorośli pacjenci z nawrotową albo oporną na leczenie postacią chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	Minjuvi (tafasytamab) Monjuvi (tafasytamab-cxix)	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator		brak ograniczeń
Punkty końcowe		brak ograniczeń

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Typ badań	poszukiwano doniesień o najwyższym poziomie wiarygodności	
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

Do przeglądu systematycznego nie włączono badań opisanych w raporcie analitycznym dotyczącym leku Minjuvi, opracowanym na potrzeby tworzenia wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności na rok 2022¹¹.

6.3. Opis badań

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 233 publikacje spełniające kryteria wyszukiwania. Na podstawie abstraktów stwierdzono, że kryteria włączenia do przeglądu spełnia 6 publikacji. Ostatecznie zakwalifikowano 1 pozycję¹², która opisuje ostateczne wyniki z badania rejestracyjnego L-MIND, oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo tafasytamabu w leczeniu nawrotowego/ opornego chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B (DLBCL).

Predefiniowana 5-letnia analiza skuteczności i bezpieczeństwa obejmowała 80 pacjentów włączonych do badania L-MIND, z datą odcięcia danych 14 listopada 2022 roku. Wyniki skuteczności analizowano w całej populacji (pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę tafasytamabu i lenalidomidu), a bezpieczeństwo oceniano u osób, które otrzymały którykolwiek z badanych leków. Dodatkowo w ramach analizy eksploracyjnej przeprowadzono analizę wyników w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na: wcześniejszą linię leczenia (≥ 1 oraz ≥ 2 linie terapii), czas do progresji po 1 linii leczenia (< 1 , ≥ 1 rok), wiek pacjentów (≤ 70 i > 70 lat), Międzynarodowy Indeks Progностyczny (ang. *International Prognostic Index*, IPI) określony na początku badania rejestracyjnego (0–2 i 3–5), obecność masywnej zmiany podczas badania przesiewowego (najdłuższa średnica $\geq 7,5$ cm wg oceny radiologicznej) oraz typ komórek B i liczbę komórek NK.

26 pacjentów podlegało obserwacji przez ponad 59 miesięcy – 23 do końca badania, 3 uczestników przerwało udział w badaniu ze względu na wystąpienie zdarzeń niepożądanych. Ponad 60 miesięcy obserwacji potwierdzono u 21 chorych. Ośmiu pacjentów przyjmowało tafasytamab zgodnie z protokołem do momentu zakończenia badania, a 27 otrzymywało tafasytamab przez okres ≥ 2 lata.

W zaktualizowanej analizie skuteczności po 5 latach obserwacji, najlepszy ORR (ang. *best ORR*) wyniósł 57,5% (95%CI: 45,9; 68,5) z odsetkiem odpowiedzi całkowitych (CR) potwierdzonym u 33 z 80 (41,3%) osób leczonych tafasytamabem. Mediana OS była równa 33,5 (zakres: 18,3; nieosiągnięty) miesiąca. Mediana PFS wśród pacjentów poddanych 5-letniej analizie wyniosła 11,6 (zakres: 5,7; 45,7) miesiąca.

W subpopulacji pacjentów po 1 wcześniejszej linii terapii (N=40) najlepszy ORR wyniósł 67,5% (95%CI: 50,9; 81,4). Odpowiedź całkowita została potwierdzona u 21 (52,5%) chorych. Mediana OS nie została osiągnięta, a mediana PFS była równa 23,5 (zakres: 7,4; nieosiągnięty) miesiąca.

Wśród uczestników badania będących po 2 lub więcej liniach leczenia, najlepszy ORR potwierdzono u 19 z 40 (47,5%) leczonych tafasytamabem. Całkowitą odpowiedź (CR) uzyskało 30% (n=12) pacjentów. Mediana OS w subpopulacji po ≥ 2 liniach terapii wyniosła 15,5 (zakres: 8,6; 45,6) miesiąca, a mediana PFS 7,6 (zakres: 2,7; 45,5) miesiąca.

Mediana DoR nie została osiągnięta zarówno w całej populacji, jak i subpopulacjach wyodrębnionych na podstawie wcześniejszych linii leczenia.

¹¹ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Minjuvi (tafasytamab) we wskazaniu: w skojarzeniu z lenalidomidem, a następnie w monoterapii w leczeniu pacjentów dorosłych z nawrotową albo oporną na leczenie postacią chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (ASCT)*, Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022 Nr: 15/2022, Warszawa, 03.02.2022 r. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2022/Minjuvi_15_2022_BIP.pdf [dostęp: 03.01.2025].

¹² J. Duell et al., *Tafasitamab for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: final 5-year efficacy and safety findings in the phase II L-MIND study*, *Haematologica*. 2024 Feb 1;109(2):553-566. doi: 10.3324/haematol.2023.283480.

Wyniki skuteczności w analizie 5-letniej nie odbiegały od wyników przedstawionych w raporcie analitycznym dotyczącym leku Minjuvi, opracowanym na potrzeby tworzenia wykazu TLI na rok 2022.

Mediana ekspozycji na tafasytamab lub lenalidomid wyniosła 9,2 (zakres: 0,23; 78,46) miesiąca, a mediana ekspozycji na tafasytamab w monoterapii 13,9 (zakres: 0,23; 67,20) miesiąca. W 5-letniej analizie bezpieczeństwa wystąpienie jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego powstałego w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse event*, TEAE) potwierdzono u 91,4% (n=74) pacjentów. 52 (64,2%) chorych doświadczyło TEAE \geq 3. stopnia.

Nie zidentyfikowano nowych problemów związanych z tolerancją leczenia w stosunku do analizy pierwotnej, co potwierdza profil bezpieczeństwa obserwowany podczas wcześniejszych dat odcięcia danych. Według Duell 2024 częstość występowania zdarzeń niepożądanych uległa zmniejszeniu podczas przedłużonej fazy monoterapii tafasytamabem.

6.4. Podsumowanie materiału dowodowego

W wyniku wyszukiwania informacji o badaniach klinicznych z zastosowaniem tafasytamabu na stronie *clinicaltrials.gov* w leczeniu pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), odnaleziono 13 badań, z czego 3 (w tym badanie rejestracyjne L-MIND) mają status zakończonych. Wyniki na stronie *clinicaltrials.gov* zostały opublikowane jedynie w przypadku głównego badania rejestracyjnego. Dodatkowo odnaleziono program rozszerzonego dostępu do tafasytamabu, który również jest już zakończony ze względu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Minjuvi. Badanie NCT05883709 stanowi badanie prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *real-world study*) dotyczące zastosowania tafasytamabu w skojarzeniu z lenalidomidem w leczeniu pacjentów z nawrotowym/ opornym chłoniakiem DLBCL. Badania NCT05222555, NCT05429268, NCT02399085 (L-MIND) oraz NCT02763319 były/ są prowadzone m.in. w ośrodkach w Polsce.

Po przeprowadzonym przeglądzie systematycznym do analizy włączono jedynie publikację opisującą ostateczne wyniki pochodzące z 5-letniej obserwacji w głównym badaniu rejestracyjnym (L-MIND) dla leku Minjuvi. Odstąpiono od włączenia publikacji opisującej pierwotne wyniki skuteczności i bezpieczeństwa w badaniu LMIND, ze względu na uwzględnienie ich w opracowaniu analitycznym w ramach tworzenia wykazu TLI na rok 2022. Wyniki skuteczności w analizie 5-letniej nie odbiegały od wyników przedstawionych w ww. raporcie analitycznym. Nie zidentyfikowano również nowych problemów związanych z tolerancją leczenia w stosunku do analizy pierwotnej, co potwierdza profil bezpieczeństwa obserwowany podczas wcześniejszych dat odcięcia danych. Według Duell 2024 częstość występowania zdarzeń niepożądanych uległa zmniejszeniu podczas przedłużonej fazy monoterapii tafasytamabem.

7. DANE Z INNYCH KRAJÓW

Podczas przeprowadzania przeglądu systematycznego zidentyfikowano 1 publikację dotyczącą analizy danych z rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano skuteczność tafasytamabu. Analiza dotyczyła pacjentów ze Stanów Zjednoczonych.

Tabela 19. Ocena efektywności tafasytamabu w leczeniu chłoniaka B-komórkowego (DLBCL) w innych krajach

Publikacja	Wyniki
<p style="text-align: center;">Crombie 2024 USA https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39011744/</p>	<p>Metodyka: Obserwacyjne, kohortowe badanie retrospektywne oceniające nowe terapie w leczeniu chorych na opornego/ nawrotowego (≥ 1 linia terapii) chłoniaka DLBCL. Dane dotyczące leczonych w latach 2010–2021 pozyskano z bazy COTA US. Pacjenci otrzymywali następujące opcje terapeutyczne: CAR-T, oparte na tafasytamabie, polatuzumabie wedotyny oraz lonkastuksymabie tezyryny. Kohorty utworzono na podstawie linii leczenia: kohorta pacjentów 2L+ oraz kohorta pacjentów 3L+.</p> <p>Wyniki: 27/175 oraz 20/117 pacjentów przyjmowało tafasytamab, odpowiednio w kohortach 2L+ i 3L+. Mediana wieku w kohorcie 2L+ wyniosła 63 lata, a w kohorcie 3L+ 61 lat. Mediany okresu obserwacji wśród pacjentów leczonych tafasytamabem były równe 2,3 (zakres: 1,2; 11,7) miesiąca (kohorta 2L+) i 4,3 (zakres: 1,4; 13,1) miesiąca (kohorta 3L+).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci kohorty 2L+ leczeni tafasytamabem: <ul style="list-style-type: none"> ○ Mediana OS: 6,3 (1,6;16,2) miesiąca, z całkowitym przeżyciem po 2 latach wynoszącym 0%; ○ ORR: 40,7%, w tym 11,1% odpowiedzi całkowitych i 29,6% odpowiedzi częściowych. • Pacjenci kohorty 3L+ leczeni tafasytamabem: <ul style="list-style-type: none"> ○ Mediana OS: 6,3 (1,6;16,2) miesiąca, z całkowitym przeżyciem po 2 latach wynoszącym 0%; ○ ORR: 35,0%, w tym 10,0% odpowiedzi całkowitych i 25,0% odpowiedzi częściowych. <p>Ograniczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niewielka próba – pacjenci leczeni terapią opartą na tafasytamabie stanowili nie więcej niż 18% całej populacji badania. • Brak wyników dotyczących PFS, DOR i bezpieczeństwa stosowania tafasytamabu i innych ocenianych opcji terapeutycznych.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie źródeł wskazanych w tabeli.

8. PIŚMIENNICTWO

Badania pierwotne i wtórne	
Crombie 2024	Crombie J.L. et al., <i>Real-world outcomes with novel therapies in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma</i> . <i>Leuk Lymphoma</i> . 2024 Jul 16:1-11. doi: 10.1080/10428194.2024.2371472.
Duell 2024	Duell J. et al., <i>Tafasitamab for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: final 5-year efficacy and safety findings in the phase II L-MIND study</i> , <i>Haematologica</i> . 2024 Feb 1;109(2):553-566. doi: 10.3324/haematol.2023.283480.
Pozostałe publikacje	
ChPL Minjuvi	Charakterystyka Produktu Leczniczego Minjuvi https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/minjuvi-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 27.09.2024].
EPAR Minjuvi	<i>European Public Assessment Report Minjuvi</i> https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/minjuvi-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 19.12.2024].
EudraVigilance 2024	EudraVigilance https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages [dostęp: 19.12.2024].
FAERS 2024	<i>FDA Adverse Event Reporting System</i> https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/59a37af8-d2bb-4dee-90bf-6620b1d5542f/state/analysis [dostęp: 19.12.2024].
NCT02399085	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02399085?intr=Tafasitamab&page=2&rank=14 [dostęp: 27.09.2024].
NCT02763319	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02763319?intr=Tafasitamab&page=3&rank=24 [dostęp: 27.09.2024].
NCT04300803	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04300803?intr=Tafasitamab&page=4&rank=34 [dostęp: 27.09.2024].
NCT04697160	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04697160?intr=Tafasitamab&page=5&rank=44 [dostęp: 27.09.2024].
NCT04981795	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04981795?intr=Tafasitamab&rank=4 [dostęp: 27.09.2024].
NCT05222555	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05222555?intr=Tafasitamab&rank=5 [dostęp: 27.09.2024].
NCT05429268	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05429268?intr=Tafasitamab&rank=6 [dostęp: 27.09.2024].
NCT05552937	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05552937?intr=Tafasitamab&page=2&rank=13 [dostęp: 27.09.2024].
NCT05615636	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05615636?intr=Tafasitamab&page=3&rank=25 [dostęp: 27.09.2024].
NCT05626322	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05626322?intr=Tafasitamab&page=2&rank=16 [dostęp: 27.09.2024].
NCT05883709	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05883709?intr=Tafasitamab&page=2&rank=12 [dostęp: 27.09.2024].
NCT06299553	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06299553?intr=Tafasitamab&page=3&rank=30 [dostęp: 27.09.2024].
NCT06521255	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06521255?intr=Tafasitamab&page=3&rank=26 [dostęp: 27.09.2024].
Obwieszczenie MZ z dnia 18.12.2024 r	Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r [dostęp: 19.12.2024].
Obwieszczenie MZ z dnia 20.04.2023 r.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2023 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-kwietnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2023-r [dostęp: 19.12.2024].
RPL 2024	Rejestr Produktów Leczniczych https://rejesty.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public [dostęp: 27.09.2024].
TLI Minjuvi	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Minjuvi (tafasytamab) we wskazaniu: w skojarzeniu z lenalidomidem, a następnie w monoterapii w leczeniu pacjentów dorosłych z nawrotową albo oporną na leczenie postacią chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (ASCT)</i> , Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022 Nr: 15/2022, Warszawa, 03.02.2022 r. https://bjp.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2022/Minjuvi_15_2022_BIP.pdf [dostęp: 03.01.2025].
URPL 2024	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Komunikaty Bezpieczeństwa https://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa-0 [dostęp: 19.12.2024].
VigiAccess 2024	VigiAccess https://vigiaccess.org/ [dostęp: 19.12.2024].

9. ZAŁĄCZNIKI

9.1. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych

Tabela 20. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących tafasytamabu w leczeniu chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B (DLBCL)

Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
NCT04981795: realMIND: Observational Study on Safety and Effectiveness of Tafasitamab in Combination With Lenalidomide in Patients With Relapsed or Refractory DLBCL (realMIND)	–	Rekrutuje	Kolejna	20.09.2020 r.	31.10.2025 r.	31.08.2026 r.	100	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04981795?intr=Tafasitamab&rank=4	–
NCT05222555: Safety and Pharmacokinetics Study of a Modified Tafasitamab IV Dosing Regimen Combined With Lenalidomide in R-R DLBCL Patients (MINDway)	I, II	Aktywne, nie rekrutuje	Kolejna	19.07.2022 r.	30.11.2024 r.	31.10.2027 r.	53	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05222555?intr=Tafasitamab&rank=5	–
NCT05429268: Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tafasitamab Plus Lenalidomide in Participants With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (firmMIND)	III	Rekrutuje	Kolejna	23.12.2022 r.	24.12.2025 r.	24.12.2026 r.	81	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05429268?intr=Tafasitamab&rank=6	–
NCT05883709: A Real-world Study of Tafasitamab in Combination With Lenalidomide in Patients with R/R DLBCL	–	Nie rekrutuje	Kolejna	07.07.2023 r.	30.12.2023 r.	30.12.2024 r.	15	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05883709?intr=Tafasitamab&page=2&rank=12	–
NCT05552937: Evaluate the Safety and Efficacy of Tafasitamab Combined With Lenalidomide in Patients With Relapsed or Refractory DLBCL	II	Rekrutuje	Kolejna	06.09.2021 r.	04.2025 r.	04.2027 r.	50	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05552937?intr=Tafasitamab	–

Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
								b&page=2&rank=13	
NCT02399085: Open Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenalidomide With MOR00208 in Patients With R-R DLBCL (L-MIND)	II	Zakończone	Kolejna	29.03.2016 r.	14.11.2022 r.	19.04.2023 r.	81	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02399085?intr=Tafasitamab&page=2&rank=14	05.02.2020 r.
NCT05626322: Effects of Maplirpacept (PF-07901801), Tafasitamab, and Lenalidomide in People With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma	I, II	Aktywne, nie rekrutuje	Kolejna	04.08.2023 r.	13.05.2025 r.	13.05.2025 r.	4	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05626322?intr=Tafasitamab&page=2&rank=16	–
NCT02763319: A Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Tafasitamab With Bendamustine (BEN) Versus Rituximab (RTX) With BEN in Adult Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL) (B-MIND)	II, III	Zakończone	Kolejna	06.2016 r.	21.06.2024 r.	21.06.2024 r.	450	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02763319?intr=Tafasitamab&page=3&rank=24	–
NCT05615636: A Phase II Trial of Mosunetuzumab, Polatuzumab, Tafasitamab, and Lenalidomide in Patients With Relapsed B-cell NHL	II	Rekrutuje	Kolejna	28.04.2023 r.	19.08.2025 r.	19.08.2027 r.	36	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05615636?intr=Tafasitamab&page=3&rank=25	–

Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
NCT06521255: Evaluate the Safety and Efficacy of Tafasitamab and Lenalidomide in Combination With Gemcitabine and Oxaliplatin Versus Rituximab in Combination With Gemcitabine and Oxaliplatin in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma	III	Rekrutuje	Kolejna	07.05.2024 r.	09.2028 r.	12.2029 r.	244	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06521255?intr=Tafasitamab&page=3&rank=26	–
NCT06299553: Study to Evaluate the Effectiveness of Tafasitamab in Combination With Lenalidomide Followed by Tafasitamab Monotherapy in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma Non-transplant Eligible Patients in Italy (PRO-MIND)	–	Rekrutuje	Kolejna	04.12.2023 r.	30.06.2025 r.	30.06.2027 r.	200	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06299553?intr=Tafasitamab&page=3&rank=30	–
NCT04300803: Expanded Access Program for Tafasitamab (MOR00208) in R/R DLBCL	–	Zatwierdzony do obrotu	Kolejna	–	–	–	–	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04300803?intr=Tafasitamab&page=4&rank=34	–
NCT04697160: Observational Retrospective Cohort Study of Systemic Therapies for R/R DLBCL (RE-MIND2)	–	Zakończone	Kolejna	01.04.2020 r.	07.05.2021 r.	07.05.2021 r.	3 573	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04697160?intr=Tafasitamab&page=5&rank=44	15.09.2022 r. ^a

^a G.S. Nowakowski et al., *Improved Efficacy of Tafasitamab plus Lenalidomide versus Systemic Therapies for Relapsed/Refractory DLBCL: RE-MIND2, an Observational Retrospective Matched Cohort Study*, Clin Cancer Res. 2022 Sep 15;28(18):4003-4017. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3648.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie źródeł zawartych w tabeli.

9.2. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 21. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Minjuvi w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 03.01.2025)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	tafasitamab OR Minjuvi OR MOR00208 OR Monjuvi	98
#2	diffuse large B-cell lymphoma OR diffuse large B cell lymphoma OR DLBCL	35 341
#3	randomized controlled trial OR controlled clinical trial OR randomized OR placebo OR clinical trials as topic OR randomly OR trial	3 005 291
#4	#1 AND #2 AND #3	37

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 22. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Minjuvi w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 03.01.2025)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	tafasitamab OR Minjuvi OR MOR00208 OR Monjuvi	53
#2	diffuse large B-cell lymphoma OR diffuse large B cell lymphoma OR DLBCL	2 283
#3	randomized controlled trial OR controlled clinical trial OR randomized OR placebo OR clinical trials as topic OR randomly OR trial	1 857 221
#4	#1 AND #2 AND #3	49

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 23. Strategia wyszukiwania doniesień dla leku Minjuvi w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 03.01.2025)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(random* or randomized controlled trial or controlled clinical trial or placebo or clinical trials or trial*).af.	4 399 580
#2	(tafasitamab or Minjuvi or Monjuvi or MOR00208).af.	514
#3	(diffuse large B-cell lymphoma or diffuse large B cell lymphoma or DLBCL).af.	50 861
#4	(relapse or refractory).af.	636 967
#5	1 and 2 and 3 and 4	218

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

9.3. Diagram selekcji publikacji

