



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).**

Opracowanie analityczne

Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022

Nr: 15/2022
Data ukończenia: 03.02.2022 r

Spis treści

1	KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE.....	5
1.1	Przedmiot analizy	5
1.2	Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	6
1.3	Ocena populacji docelowej.....	9
1.4	Ocena jakości dowodów naukowych	9
1.5	Ocena siły interwencji.....	10
1.6	Ocena ekonomiczna.....	12
1.7	Ocena niepewności wnioskowania	13
2	PRZEDMIOT ANALIZY	14
2.1	Informacje podstawowe.....	14
2.2	Szczegółowe warunki stosowania	16
2.2.1.	Przeciwwskazania	16
2.2.2.	Diagnostyka.....	16
3	OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ	17
3.1	Zdefiniowanie stanu klinicznego	17
3.1.1	Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY).....	17
3.1.2	Problem zdrowotny - Informacje ogólne	19
3.1.3.	Kryteria populacji docelowej	21
3.2	Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	25
3.3	Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT	30
3.4	Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	32
3.4.1.	Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych.....	32
3.4.2.	Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.....	33
3.5	Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	35
4	WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ	37
4.1	Szacowanie wielkości populacji	37
4.1.1.	Opis metodyki.....	37
4.1.2.	Wyniki oszacowań	38
4.1.3.	Oszacowania w okresie stabilnym	39
4.2	Podsumowanie szacowania populacji.....	39
5	JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH	40
5.1	Wyszukiwanie dowodów naukowych	40
5.2	Opis badań	41

5.3	Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii.....	45
5.4	Ocena jakości badań.....	50
5.4.1.	Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE	50
5.4.2.	Opis komparatora	50
5.4.3.	Opis punktów końcowych	50
5.4.4.	Ocena innych elementów jakości badania.....	51
5.4.5.	Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania	51
5.4.6	Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania.....	51
5.5	Podsumowanie jakości materiału dowodowego	52
6	OCENA SIŁY INTERWENCJI.....	53
6.1	Ocena skuteczności klinicznej	53
6.2	Ocena bezpieczeństwa stosowania	58
6.3	Podsumowanie siły interwencji	60
7	OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI.....	62
7.1	Założenia i dane wejściowe do modelu.....	62
7.1.1.	Założenia.....	62
7.2	Oszacowanie kosztów terapii	62
7.2.1.	Założenia	62
7.2.2.	Wyniki	63
7.2.3.	Podsumowanie	64
7.3.	Model farmakoekonomiczny	64
7.3.1.	Założenia	64
7.3.2.	Wyniki	66
7.4.	Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	68
7.5.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	68
7.6.	Podsumowanie oceny ekonomicznej	71
8.	OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA	73
8.1.	Niepewność metodyki materiału dowodowego	73
8.2.	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability)	73
8.3.	Niepewność dodatkowych danych	73
8.4.	Niepewność założeń modelu ekonomicznego	74
8.5.	Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego	74
8.6.	Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania.....	74
9.	ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH	75
9.1.	Populacja docelowa	75

9.2.	Wskaźniki oceny efektywności.....	75
9.3.	Oczekiwane korzyści zdrowotne	75
10.	PIŚMIENNICTWO	76
11.	ZAŁĄCZNIKI.....	78

1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

1.1 Przedmiot analizy

Przedmiotem analizy jest lek Minjuvi (substancja czynna tafasytamab) w postaci proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. Pojedyncze opakowanie leku Minjuvi to 1 fiolka (szklana) zawierająca 200 mg tafasytamabu.

Zalecana dawka produktu leczniczego Minjuvi to 12 mg na kg masy ciała podawane w infuzji dożylniej według następującego schematu:

- 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.

Tafasytamab to przeciwciało monoklonalne o zwiększonym powinowactwie wiązania się z receptorem Fc skierowane przeciwko antygenowi CD19 ulegającemu ekspresji na powierzchni limfocytów pre-B i dojrzałych limfocytów B. Po związaniu się z CD19 tafasytamab wywołuje lizę limfocytów B poprzez: zaangażowanie komórek efektorowych układu odpornościowego, takich jak komórki naturalnej cytotoxyczności, limfocyty T $\gamma\delta$ i fagocyty; bezpośrednią indukcję śmierci komórki (apoptozę). Modyfikacja fragmentu Fc powoduje zwiększenie cytotoxyczności komórkowej zależnej od przeciwciał i fagocytozy komórek zależnej od przeciwciał.

Produkt Minjuvi jest wskazany do stosowania 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 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (autologous stem cell transplant, ASCT).

Minjuvi należy do leków sierocych zgodnie z decyzją KE (Decyzja wykonawcza z dnia 15.01.2015 r. na mocy rozporządzenia (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady).

Produkt leczniczy Minjuvi został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.

Data dopuszczenia do obrotu EMA: 26.08.2021 r.

Podmiot odpowiedzialny: Incyte Biosciences Distribution B.V.

Przeciwwskazaniem do stosowania produktu Minjuvi jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: cytrynian sodu dwuwodny, kwas cytrynowy jednowodny, trehaloza dwuwodna, polisorbit 20.

Przy kwalifikacji pacjenta do stosowania leku Minjuvi należy wykonać niezbędny zestaw badań diagnostycznych, m.in.:

- 1) badanie rearanżacji genu MYC metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH), a w przypadku jej stwierdzenia zaleca się również badanie FISH w kierunku obecności rearanżacji BCL2 oraz BCL6;

- 2) morfologia krwi obwodowej ze wzorem odsetkowym;
- 3) ocena wydolności nerek i wątroby (stężenie kreatyniny, eGFR, kwasu moczowego, AST, ALT i bilirubiny całkowitej w surowicy krwi);
- 4) badania obrazowe, pozwalające na ocenę stopnia zaawansowania choroby (TK lub PET-TK lub NMR);
- 5) badania przesiewowe w kierunku WZW typu B, zawierające co najmniej testy w kierunku HbsAg i HbcAb, a w przypadku dodatniego wyniku HbsAg lub HBcAb badanie HBV-DNA
- 6) badania przesiewowe w kierunku WZW typu C, zawierające co najmniej oznaczenie przeciwciał anty-HCV, a w przypadku dodatniego wyniku badania na obecność przeciwciał anty-HCV badanie HCV-RNA;
- 7) test ciążyowy u kobiet w wieku rozrodczym

Podczas stosowania leku Minjuvi należy monitorować pacjenta w przedstawionych niżej sytuacjach:

Reakcje związane z infuzją:

Pacjentów należy uważnie monitorować przez cały czas trwania infuzji. Przed rozpoczęciem podawania infuzji tafasytamabu (od 30 minut do 2 godzin przed) należy zastosować u pacjentów premedykację, aby zminimalizować reakcje związane z infuzją. Premedykacja może obejmować leki przeciwgorączkowe (np. paracetamol), antagonistów receptora histaminowego H1 (np. difenhydraminę), antagonistów receptora histaminowego H2 (np. cymetydynę) albo glikokortykosteroidy (np. metyloprednizolon). W przypadku pacjentów, u których nie wystąpiły reakcje związane z infuzją podczas pierwszych 3 infuzji, premedykacja jest opcjonalna w przypadku kolejnych infuzji. Jeśli u pacjenta wystąpi reakcja związana z infuzją, należy podać premedykację przed każdą kolejną infuzją.

Supresja szpiku kostnego, w tym neutropenia, trombocytopenia i niedokrwistość:

Przez cały czas trwania badania i przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia należy kontrolować morfologię krwi.

Neutropenia, w tym gorączka neutropeniczna:

Pacjenta należy obserwować pod kątem wszelkich objawów podmiotowych i przedmiotowych rozwoju zakażenia, dokonać ich oceny i zastosować leczenie. Należy rozważyć podanie czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów (granulocyte colony-stimulating factors, G-CSF).

Małopłytkowość:

Pacjentom należy zalecić, aby niezwłocznie zgłaszali objawy przedmiotowe albo podmiotowe w postaci zasinienia bądź krwawienia. Należy rozważyć wstrzymanie podawania produktów leczniczych, które mogą powodować zwiększenie ryzyka krwawienia (np. inhibitorów agregacji płytek krwi, leków przeciwzakrzepowych).

Zakażenia:

Monitorować pacjentów ze stwierdzonymi w wywiadzie nawracającymi albo przewlekłymi zakażeniami ze względu na zwiększone ryzyko zakażenia. Należy zalecić pacjentom, aby w przypadku wystąpienia gorączki albo innych objawów potencjalnego zakażenia, takich jak dreszcze, kaszel albo ból podczas oddawania moczu, natychmiast skontaktowali się z pracownikiem służby zdrowia.

Zespół rozpadu guza:

W trakcie leczenia tafasytamabem pacjentów należy bardzo dokładnie monitorować pod kątem zespołu rozpadu guza.

1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Produkt Minjuvi przeznaczony jest do leczenia pacjentów z nawrotową albo oporną na leczenie postacią chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL). DLBCL to grupa nowotworów układu chłonnego wywodząca się z dojrzałych obwodowych limfocytów B, pochodzących z ośrodków rozmnażania. DLBCL może powstać de novo, a także może powstać z wcześniejszego/istniejącego chłoniaka o niskim stopniu złośliwości (indolentnego), takiego jak chłoniak grudkowy (FL) lub chłoniak strefy brzeżnej (MZL), wówczas jest on powszechnie określany jako chłoniak ulegający transformacji. Pierwotnym umiejscowieniem DLBCL są najczęściej węzły chłonne, ale w 40% pierwotna lokalizacja może być pozawęzłowa (najczęściej przewód pokarmowy lub jądra, tarczyca, skóra, piersć, kości, mózg, u części pacjentów zajęty jest szpik kostny).

Mechanizmy patogenetyczne prowadzące do transformacji nowotworowej prawidłowych limfocytów B w DLBCL polegają na wystąpieniu niestabilności genetycznej z następowym zaburzeniem regulacji stopnia ekspresji onkogenów i/lub utratą funkcji nowotworowych genów supresorowych wskutek aberracji chromosomowych lub mutacji genów. Aberracje cytogenetyczne towarzyszące DLBCL to najczęściej translokacje onkogenów należących do różnych klas czynników transkrypcyjnych (BCL2, BCL6, MYC) w okolicie genowych *loci* dla łańcuchów lekkich i ciężkich immunoglobulin.

Ostateczne rozpoznanie DLBCL ustala się wyłącznie na podstawie badania histopatologicznego (pobiera się cały węzeł lub fragment zajętego narządu), które musi być w każdym przypadku uzupełnione oceną stopnia zaawansowania klinicznego choroby według skali Ann Arbor i czynników rokowniczych wchodzących w zakres Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego (IPI). IPI jest określany podczas wstępnej diagnozy i opiera się na wieku, stadium choroby zgodnie z klasyfikacją Ann Arbor, aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH), punktacji stanu ogólnego według kryteriów Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) i liczbie pozawęzłowych lokalizacji chłoniaka.

Badania pomocnicze w celu poszukiwania węzłowej i pozawęzłowej lokalizacji zmian chorobowych to m.in.:

- tomografia komputerowa (TK, z kontrastem) klatki piersiowej, jamy brzusznej, i miednicy: do oceny stopnia zaawansowania choroby oraz skuteczności leczenia;
- pozytonowa tomografia emisyjna połączona z tomografią komputerową (PET-TK): pozwala na różnicowanie obszarów aktywnej tkanki nowotworowej z metabolicznie nieaktywnymi ogniskami, stosowana do oceny zaawansowania przed rozpoczęciem leczenia oraz do oceny odpowiedzi po jego zakończeniu; adekwatne badanie do określenia zajęcia szpiku kostnego oraz innych narządów pozalimfatycznych;
- rezonans magnetyczny (MR) i punkcja łądźwiowa z pobraniem płynu mózgowo-rdzeniowego do badania cytologicznego i immunofenotypowego: badanie z wyboru do różnicowania zmian w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) oraz u wszystkich chorych o dużym ryzyku zajęcia OUN
- badanie endoskopowe: w przypadku podejrzenia zmian w obrębie przewodu pokarmowego lub układu oddechowego

DLBCL jest najczęstszym chłoniakiem NHL u dorosłych (30-40% przypadków). Występuje w każdej grupie wiekowej, ale częstość wzrasta wraz z wiekiem – 50% chorych na DLBCL ma >65 lat. DLBCL najczęściej diagnozuje się w wieku 65-74 lat, przy czym mediana wieku rozpoznania wynosi 70 lat. w Europie częstość występowania DLBCL szacuje się na kilkanaście przypadków na 100 000 ogólnej populacji na rok i wzrasta ona z wiekiem – od 2/100 000 w wieku 20-24 lat, przez 45/100 000 w wieku 60-64 lat, do 112/100 000 w wieku 80-84 lat.

Populację docelową rozpatrywaną w ramach niniejszej analizy stanowią dorośli chorzy z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Nawrotowy DLBCL oznacza pojawienie się nowych zmian po uzyskaniu odpowiedzi na wcześniej stosowane leczenie, natomiast oporny DLBCL stwierdzany jest w przypadku braku uzyskania odpowiedzi na wcześniej stosowaną terapię. Przyjmuje się, że u około 20-30% chorych z DLBCL występuje nawrót choroby, a u 10-15% chorych występuje pierwotna oporność na leczenie. Większość nawrotów pojawia się w pierwszych 3 latach trwania choroby, tylko 10% występuje później niż 5 lat od zakończenia leczenia. Rokowania pacjentów z nawracającym/opornym na leczenie DLBCL są słabe. Po niepowodzeniu terapii pierwszej linii, główną kwestią przy określaniu metody leczenia w drugiej linii jest to, czy pacjent jest kandydatem do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych.

Jak wskazano powyżej oceniana populacja chorych obejmuje chorych którzy nie kwalifikują się do ASCT. Główne przyczyny, dla których pacjenci z badania rejestracyjnego dla leku Minjuvi nie kwalifikowali się do ASCT obejmowały: podeszły wiek (45,7%), oporność na leczenie w ramach chemioterapii ratunkowej (23,5%), choroby współistniejące (13,6%) oraz odmowę zastosowania chemioterapii wysokodawkowej/ASCT (16,0%). Wyniki leczenia takich pacjentów, niekwalifikujących się do przeszczepienia pozostają słabe, z medianą całkowitego przeżycia (OS) wynoszącą około 6 miesięcy. Należy zauważyć dodatkowo, że u chorych w podeszłym wieku stosowana intensywność dawki leków jest zwykle mniejsza niż u chorych młodszych, co także wpływa na rokowanie w tej grupie chorych.

Możliwości leczenia pacjentów, u których doszło do nawrotu lub progresji choroby po leczeniu drugiej linii DLBCL lub którzy nie kwalifikują się do ASCT, są ograniczone. w przypadku tych pacjentów wytyczne Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej (ESMO) zalecają udział w badaniach klinicznych, leczenie schematami ratunkowymi opartymi na platynie i/lub gemcytabinie (z lub bez RTX).

W odnalezionych wytycznych opisujących postępowanie w leczeniu nawrotowego/opornego (R/R) chłoniaka rozlanego z dużych komórek B, terapia tafasytamabem w skojarzeniu z lenalidomidem rekomendowana jest przez amerykańskie NCCN 2021 szczególnie w przypadku pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Polskie wytyczne PTOK 2020 oraz europejskie wytyczne ESMO 2015/2018 nie rekomendują terapii będącej przedmiotem oceny – należy jednak podkreślić, że wytyczne zostały opublikowane przed zarejestrowaniem tafasytamabu przez EMA.

W polskich wytycznych PTOK 2020 nie przedstawiono rekomendowanych schematów chemioterapii możliwych do zastosowania w leczeniu pacjentów z nawrotowym/opornym (R/R) DLBCL. Ponadto przedstawiono informację, iż u chorych z R/R DLBCL, niekwalifikujących się do auto-HSCT, wartościową opcją terapeutyczną jest zastosowanie polatuzumabu wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem. Po wykazaniu nieskuteczności co najmniej dwóch linii wcześniejszego leczenia, chorzy z R/R DLBCL mogą być leczeni także piksantronem. w przypadku braku odpowiedzi na leczenie II linii, pacjenci powinni być także kwalifikowani do leczenia kolejnej linii, najlepiej w ramach badań klinicznych nad nowymi cząstkami.

Wśród preferowanych terapii II i kolejnych linii, najnowsze wytyczne NCCN 2021 wskazują na zastosowanie polatuzumabu wedotyny ± rytuksymab ± bendamustyna lub chemioterapię schematem gemcytabina i oksaliplatyna ± rytuksymab. Jako alternatywę do preferowanych schematów, NCCN zaleca zastosowanie terapii będącej przedmiotem oceny, czyli tafasytamab ± lenalidomid, a także: CEPP; CEOP; DA- EPOCH; GDP; gemcytabina, winorelbina ± rytuksymab; rytuksymab w monoterapii. Dodatkowo w leczeniu określonych przypadków, oprócz substancji leczniczych wcześniej wymienionych, można także stosować: brentuksymab wedotyny; bendamustynę ± rytuksymab; ibrutynib; lenalidomid ± rytuksymab oraz terapię anti-CD19 komórkami CAR-T. Pomimo nowych zatwierdzonych terapii, takich jak CAR-T i polatuzumab wedotyny, nadal istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna dla pacjentów z R/R DLBCL, którzy nie kwalifikują się do ASCT.

Produkt leczniczy Minjuvi jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z lenalidomidem. Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ lenalidomid nie jest refundowany w omawianym wskazaniu (dla kodu ICD-10 C 83.3). Należy podkreślić, że oprócz lenalidomidu część z zalecanych w wytycznych technologii medycznych znajduje się na wykazie leków refundowanych, ale jest finansowana w odmiennych wskazaniach do ocenianego, m.in.: terapia anti-CD19 komórkami CAR-T, brentuksymab wedotyny czy ibrutynib.

W ramach obowiązujących w Polsce mechanizmów refundacyjnych, wśród pozostałych zalecanych opcji terapeutycznych część z nich jest refundowana w ramach katalogu chemioterapii (ICD-10: C83.3), m.in.: karboplatyna, cisplatyna; cyklofosfamid, cytarabina, doksorubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, rytuksymab, winkrystyna. Deksametazon rekomendowany w różnych schematach chemioterapii jest objęty refundacją apteczną w ramach wskazań pozarejestacyjnych (off-label) jako premedykacja/ leczenie wspomagające. Opcją leczenia finansowaną w ramach programu lekowego (B.93) jest piksantron, który zgodnie z wytycznymi europejskimi i polskimi może być skuteczny u pacjentów z nawrotowym/opornym DLBCL, którzy nie wykazują odpowiedzi po dwóch wcześniejszych liniach leczenia.

Ponadto zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 31 grudnia 2020 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz.U. 2021 poz. 290) objęte finansowaniem jest również autologiczne i allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych oraz radioterapia – terapie zalecane przez wytyczne w przypadku DLBCL, jednak oceniana technologia jest wskazana u pacjentów niekwalifikujących się do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Należy przy tym podkreślić, że zgodnie z wytycznymi PTOK 2020, u wybranych młodszych pacjentów (< 40.-50. r.ż.) z nawrotem choroby po wcześniejszym leczeniu za pomocą auto-HSCT lub u których przeprowadzenie auto-HSCT jest niemożliwe ze względu na brak wystarczającej liczby autologicznych komórek krwiotwórczych do przeszczepienia, rozważa się przeszczep allogeniczny (allo-HSCT), dlatego opcją terapeutyczną dostępną w ramach świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego może być w niektórych przypadkach allo-HSCT.

W przypadku braku opcji terapeutycznej pacjenci poddawani są najlepszej terapii podtrzymującej (dostępne leczenie w ramach LZ) lub też biorą udział w badaniach klinicznych.

1.3 Ocena populacji docelowej

Dane z bazy KRN, raportu EPAR, polskich wytycznych PTOK i oszacowań eksperckich z AWA Polivy pozwoliły na oszacowanie wielkości populacji docelowej, która wyniosła 400 osób (min 294, max 500).

Punkt wyjścia do wyznaczenia wielkości populacji docelowej oraz populacji leczonej ocenianą technologią (wariant prawdopodobny oraz górna granica) stanowiły oszacowania epidemiologiczne przedstawione przez ekspertów w AWA Polivy (400-500 pacjentów).

Wielkości populacji docelowej na podstawie danych KRN dotyczących prognozy zachorowalności na ICD-10 C.83 na kolejne lata w oparciu o trend liniowy oraz przedstawionych w piśmiennictwie odsetków dotyczących pacjentów z nawrotowym/opornym DLBCL, była znacznie niedoszacowana względem wartości podanych przez ekspertów. w związku z powyższym, wielkość populacji oszacowana na podstawie danych KRN (138 pacjentów) oraz wartość środkowa podanego przez ekspertów przedziału liczebności populacji docelowej (450 pacjentów), posłużyły do obliczenia dolnej granicy wielkości populacji docelowej stanowiącej średnią z obu liczb.

Zgodnie z ChPL Minjuvi mediana czasu trwania leczenia tafasytamabem w badaniu L-MIND wynosiła 9,2 miesiąca (zakres: 0,23-54,67 miesiąca). Biorąc pod uwagę powyższe, założono, że nie będzie zachodziło kumulowanie się pacjentów leczonych z roku na rok.

Z uwagi na fakt, iż oceniana technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną w leczeniu analizowanej populacji chorych, założono wariant maksymalny przejmowania 100% rynku w I i II roku refundacji. Przyjęto, że wszyscy pacjenci będą stosować lek Minjuvi. Należy zaznaczyć, że w rzeczywistości nie wszyscy pacjenci otrzymają ocenianą technologię. Ww. oszacowania można traktować jak górną granicę oszacowania populacji docelowej.

1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Minjuvi u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem DLBCL (w tym chłoniak o niskim stopniu złośliwości, który uległ transformacji do DLBCL), którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (ASCT) lub odmawiają takiego przeszczepu, oceniano w jednoramiennym, wielośrodkowym badaniu fazy 2 (L-MIND) typu otwartego dotyczącym skuteczności tafasytamabu w skojarzeniu z lenalidomidem, a następnie tafasytamabem w monoterapii. Pacjenci włączeni do badania charakteryzowali się nawrotową i/lub oporną na leczenie chorobą z udokumentowanymi dowodami progresji po ostatnio zastosowanym schemacie leczenia zgodnie z kryteriami odpowiedzi wg IWG.

Badanie składało się z kilku etapów: badanie przesiewowe --> leczenie skojarzone (tafasytamab + lenalidomid): cykl 1-3: tafasytamab 12 mg/kg mc. w infuzji dożylniej w dniach 1, 8, 15 i 22 każdego 28-tygodniowego cyklu (w dniu 4 cyklu 1. pacjenci otrzymali dodatkową dawkę nasycającą), lenalidomid doustnie 25 mg na dobę w dniach 1-21 każdego 28-dniowego cyklu; cykl 4-12: tafasytamab 12 mg/kg mc. w infuzji dożylniej w dniach 1 i 15 każdego cyklu, lenalidomid doustnie 25 mg na dobę w dniach 1-21 --> leczenie tafasytamabem w monoterapii: od cyklu 13: tafasytamab 12 mg/kg mc. w infuzji dożylniej w dniach 1 i 15 każdego cyklu do momentu wystąpienia progresji choroby, niedopuszczalnej toksyczności lub przerwania leczenia z jakiegokolwiek innego powodu, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej --> okres obserwacji po zakończeniu leczenia.

Spośród 81 pacjentów włączonych do badania (populacja ITT), jeden pacjent przerwał leczenie – pacjent otrzymywał tafasytamab w 1. i 4. dniu cyklu 1. i przerwał leczenie z powodu postępującej choroby, dlatego terapię skojarzoną (tafasytamab+lenalidomid) otrzymało 80 pacjentów. Pacjenci, którzy otrzymali terapię skojarzoną (populacja mITT) zostali zdefiniowani jako populacja podstawowa do oceny skuteczności, natomiast analizę bezpieczeństwa oparto na wynikach w populacji ITT.

Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu był odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR), natomiast czas trwania odpowiedzi (DOR), czas przeżycia bez progresji choroby (PFS), całkowity czas przeżycia (OS), czas do progresji (TTP), czas do następnego zabiegu (TTNT), wskaźnik kontroli choroby (DCR) i bezpieczeństwo były oceniane jako drugorzędowe punkty końcowe.

Badanie rejestracyjne produktu leczniczego Minjuvi wg skali NICE uzyskało 7 punktów na 8 możliwych. Jednakże pomimo dobrej oceny jakości badania wg narzędzia NICE dla badań jednoramiennych, należy mieć na uwadze

występujące ograniczenia, które wpływają na jakość badania i tym samym na niepewność wnioskowania, takie jak:

- otwarty, jednoramienny projekt badania bez równoczesnego ramienia kontrolnego: schemat badania uniemożliwiający porównanie wyników z innymi istniejącymi opcjami terapeutycznymi lub z pojedynczym lekiem lenalidomidem; brak komparatora osłabia również rzeczywistą częstość występowania zdarzeń niepożądanych;
- mała wielkość próby;
- zbyt krótka ekspozycja na tafasytamab: mediana czasu ekspozycji na badany lek podczas leczenia skojarzonego z lenalidomidem wynosiła 9,2 miesiąca, natomiast mediana czasu ekspozycji na tafasytamab w monoterapii wyniosła 13,9 miesiąca, może to stanowić ograniczenie w zakresie wykrycia długoterminowych i rzadkich zdarzeń niepożądanych;
- ograniczone dane ze względu na niewielki odsetek pacjentów z pierwotną chorobą oporną na leczenie (19%) i chłoniakiem z podwójną lub potrójną translokacją (2%): wyników dla tych podgrup nie można szerzej ekstrapolować na te populacje pacjentów, które zwykle mają słabe wyniki rutynowo stosowanych terapii, co dodatkowo wprowadza niepewność związaną z rzeczywistą wielkością efektu;
- połowa pacjentów otrzymujących tylko jedną wcześniejszą linię leczenia: u pacjentów tych można było rozważyć przeprowadzenie autologicznego przeszczepu komórek macierzystych, pomimo ich starszego wieku i chorób współistniejących;

Ze względu na braki w danych klinicznych, złożony wniosek o pełne dopuszczenie do obrotu nie został uznany za wyczerpujący, z tego względu wnioskodawca złożył wniosek o warunkowe dopuszczenie do obrotu.

1.5 Ocena siły interwencji

Ze względu na brak komparatora, liczne działania niepożądane i niepełną skuteczność w badaniu L-MIND, wiarygodna ocena siły interwencji jest obciążona ryzykiem. Jednocześnie, w dokumencie EPAR „Assessment Report” wskazano, że w porównaniu z danymi historycznymi dotyczącymi monoterapii tafasytamabem i lenalidomidem, wyniki dotyczące ORR i CR uzyskane w badaniu rejestracyjnym są uważane za wysoce istotne klinicznie i pomimo jednoramiennego projektu badania są uważane przez EMA za wystarczające do ustalenia skuteczności w populacji docelowej. W badaniu wykazano również dużą częstość występowania zakażeń, neutropenii i zaburzeń żołądkowo-jelitowych, jednocześnie są one zgodne z oczekiwaniami w chorobach hematologicznych w warunkach nawrotu/oporności na leczenie i są uważane za możliwe do opanowania. Bardziej kompleksowe i długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa tafasytamabu zostaną dostarczone po wydaniu pozwolenia. w podsumowaniu zwrócono uwagę, że korzyści dla zdrowia publicznego wynikające z natychmiastowej dostępności produktu leczniczego Minjuvi przewyższają ryzyko związane z faktem, że nadal wymagane są dodatkowe dane.

Opublikowana analiza pierwotna badania L-MIND (data odcięcia danych: 30 listopada 2018 r.) została przeprowadzona, gdy wszyscy pacjenci zakończyli co najmniej 12-miesięczną obserwację. Dane z długoterminowej analizy dotyczą danych po 35 miesiącach obserwacji (data odcięcia danych: 30 października 2020 r.) Pełny zestaw analiz obejmował pacjentów, którzy otrzymywali zarówno tafasytamab, jak i lenalidomid, i wykorzystano go do analizy wyników skuteczności (n=80). Zestaw do analizy bezpieczeństwa obejmował pacjentów, którzy otrzymali jakikolwiek badany lek (n=81).

WYLECZENIE: Brak punktów końcowych odnoszących się do wyleczenia.

WPŁYW NA PRZEŻYCIE: Mediana czasu obserwacji dla OS: 42,7 miesiąca (95%CI: 38,0-47,2). Mediana OS wyniosła 33,5 miesiąca (95% CI: 18,3-NR). Analizując medianę OS w zależności od rodzaju odpowiedzi na leczenie, wśród pacjentów z CR mediana OS nie została osiągnięta, natomiast u pacjentów z PR wynosiła 22,5 (8,6-NR).

WPŁYW NA JAKOŚĆ ŻYCIA: Brak punktów końcowych odnoszących się do jakości życia

PIERWSZORZĘDOWY PUNKT KOŃCOWY: Odsetek pacjentów z ORR z potwierdzonymi CR/PR wyniósł 57,5% (95% CI: 45,9-68,5). Odsetek CR: 40,0% (95% CI: 28,8-51,0), odsetek PR 17,5% (95% CI: 9,8-27,3).

DRUGORZĘDOWE PUNKTY KOŃCOWE: Mediana czasu obserwacji dla PFS: 33,9 miesiąca. Mediana PFS wyniosła 11,6 miesiąca (95% CI: 6,3-45,7). Analizując medianę PFS w zależności od rodzaju

odpowiedzi na leczenie, wśród pacjentów z CR mediana PFS nie została osiągnięta, natomiast u pacjentów z PR wynosiła 7,4 (5,3-NR).

Mediana DOR wyniosła 43,9 miesiąca (95% CI: 26,1-NR). Analizując medianę DOR w zależności od rodzaju odpowiedzi na leczenie, wśród pacjentów z CR mediana DOR nie została osiągnięta, natomiast u pacjentów z PR wynosiła 5,6 (2,2-NR).

Powyższe punkty końcowe pochodzą z długoterminowej analizy danych po 35 miesiącach obserwacji (data odcięcia danych: 30 października 2020 r.) na podstawie oceny niezależnej komisji weryfikacyjnej (NKW). Mediana czasu ekspozycji na badany lek (lenalidomid lub tafasytamab) wynosiła 9,2 miesiąca (zakres 0,2-54,7), mediana czasu trwania ekspozycji na tafasytamab w monoterapii (po odstawieniu lenalidomidu w dowolnym momencie [n=52]) wyniosła 13,9 miesiąca (zakres, 0,2-43,4).

Wyniki analizy drugorzędowych punktów końcowych na podstawie wcześniejszej analizy danych (data odcięcia 30.11.2019) wykazały medianę czasu do progresji 23,5 miesiąca (95% CI: 7,6-NR), mediana czasu do następnego leczenia wyniosła 12,5 miesiąca (95% CI: 7,6-24,7).

BEZPIECZEŃSTWO:

przerwanie leczenia/ modyfikacja dawki:

- 64 (79,0%) pacjentów wymagało czasowego przerwania leczenia tafasytamabem, z czego 73,4% przypadków było spowodowanych zdarzeniami niepożądanymi;
- czasowego przerwania leczenia lenalidomidem wymagało 28 (34,6%) pacjentów, z powodu zdarzeń niepożądanych w 89,3% przypadków;
- u 12 (15%) pacjentów doszło do trwałego zaprzestania stosowania tafasytamabu z powodu działań niepożądanych;
- 37 pacjentów (45,7%) wymagało zmniejszenia dawki lenalidomidu.

zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAEs):

- obciążenie zdarzeniami niepożądanymi znacznie się zmniejszyło podczas fazy monoterapii tafasytamabem w porównaniu z fazą terapii skojarzonej (TEAEs dowolnego stopnia w fazie terapii skojarzonej 98,8% vs w fazie monoterapii 82,5%);
- najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w fazie monoterapii były neutropenia (27,5%), kaszel (22,5%), biegunka (22,5%), zapalenie nosogardzieli (15%), gorączka (15%); w przypadku terapii skojarzonej były to neutropenia (48,8%), anemia (33,8%), trombocytopenia (31,3%), biegunka (28,8%), astenia (23,8%) - większość wymienionych działań niepożądanych miała stopień 1. lub 2.;
- najczęstszymi TEAEs stopnia ≥ 3 . były neutropenia (49%), małopłytkowość (17%) i gorączka neutropeniczna (12%) - dwa ostatnie związane były tylko z fazą terapii skojarzonej.

poważne zdarzenia niepożądane (SAEs):

- obciążenie poważnymi zdarzeniami niepożądanymi (również tymi, które prowadziły do śmierci) znacznie się zmniejszyło podczas fazy monoterapii tafasytamabem w porównaniu z fazą terapii skojarzonej (SAEs prowadzące do śmierci w fazie terapii skojarzonej 5% vs w fazie monoterapii 0%; SAEs dowolnego stopnia w fazie terapii skojarzonej wystąpiły u 43,8% pacjentów vs w fazie monoterapii u 25% osób);
- najczęstszymi SAEs były zapalenie płuc (7 pacjentów [8,6%]), gorączka neutropeniczna (5 pacjentów [6,2%]), zatorowość płucna (3 pacjentów [3,7%]), zapalenie oskrzeli, zakażenie dolnych dróg oddechowych, migotanie przedsionków i zastoinowa niewydolność serca (we wszystkich przypadkach po 2 pacjentów [2,5%]).

zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (AESI):

- jedenastu pacjentów (13,6%) doświadczyło 13 TEAE o szczególnym znaczeniu, w tym nawrotu guza (3 zdarzenia u 3 pacjentów [3,7%]), alergicznego zapalenia skóry (3 zdarzenia u 3 pacjentów [3,7%]), raka podstawnokomórkowego (4 zdarzenia w drugim pacjentów [2,5%]), stanów mielodysplastycznych (2 zdarzenia u 2 pacjentów [2,5%]) oraz choroby Bowena (1 zdarzenie u 1 pacjenta [1,2%]).

1.6 Ocena ekonomiczna

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego. w ramach wyszukiwania dodatkowych informacji o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii, odnaleziono dwa badania obserwacyjne, retrospektywne. Oba badania miały na celu porównanie wyników uzyskanych w badaniu rejestracyjnym (L-MIND) dotyczących skojarzenia tafasytamabu i lenalidomidu (ramię interwencji) z danymi historycznymi dotyczącymi leczenia lenalidomidem lub innymi terapiami zalecanymi przez wytyczne ESMO/NCCN (terapia CAR-T, pola-BR, R2). z uwagi na dostępność grupy porównawczej, analogicznie dokonano wyliczenia RMST zarówno dla ramienia interwencji jak i odpowiednich komparatorów oraz dodatkowo dokonano oszacowania zyskanych lata życia (*ang. life years gained, LYG*).

Z uwagi na niski poziom dowodów naukowych oraz brak publikacji pełnotekstowej dla badania RE-MIND2 (dane z abstraktu konferencyjnego), wartości RMST i LYG przedstawiono jedynie na podstawie danych z badania RE-MIND (TAF+LEN VS LEN).

W badaniu RE-MIND możliwość porównania wyników między kohortami osiągnięto za pomocą odpowiednich wyjściowych cech pacjentów i przebiegu choroby. Równowagę między kohortami uzyskano przy dopasowaniu dziewięciu wcześniej określonych wyjściowych zmiennych. Nierównowagę zaobserwowano dla dwóch współzmiennych: liczba wcześniejszych linii terapii i stadium zaawansowania choroby (klasyfikacja Ann Arbor). Analizując inne dane wejściowe (m.in. wiek, status IPI, pochodzenie komórek nowotworowych) zauważono nierównowagę pod względem wyższego odsetka brakujących danych w kohorcie LEN w porównaniu z kohortą TAF+LEN. Dodatkowo, biała rasa pacjentów stanowiła w kohorcie TAF+LEN 98,6%, natomiast w kohorcie LEN porównywalnie mniej – 68,8%. Należy również podkreślić, że porównywanie danych z badań klinicznych i dopasowanych retrospektywnych danych rzeczywistych nie zastępuje danych z badań randomizowanych i jest obciążone niepewnością.

Biorąc pod uwagę powyższe ograniczenia związane głównie z niskim poziomem odnalezionych dowodów naukowych, odstąpiono od przedstawienia wyników ICER/ICUR.

Wartości RMST (w miesiącach) w horyzoncie dożywoćnim dla ramienia interwencji (TAF+LEN) określono na poziomie 35,94 mies. (95% CI: 25,65-46,48), natomiast dla ramienia komparatora (LEN) określono na poziomie 18,93 mies. (95% CI: 14,01-25,39).

Oszacowana wartość LYG dla porównania TAF+LEN VS LEN w przeliczeniu na lata wyniosła:

- w horyzoncie dożywoćnim: ok. 1,42 roku,
- w horyzoncie badania: ok. 0,49 roku,
- w horyzoncie rocznym: ok. 0,18 roku.

Przeprowadzone analizy wskazują, że oszacowany roczny koszt terapii skojarzonej tafasytamabu i lenalidomidu a następnie monoterapii tafasytamabem na jednego pacjenta wynosi łącznie ok. [redacted]. Dokonano również dodatkowych oszacowań do wyliczenia kosztu terapii skojarzonej tafasytamabu i lenalidomidu, w których uwzględniono medianę czasu ekspozycji na badany lek z badań klinicznych MOR208C203 (L-MIND), który wyniósł 9,2 miesiąca (zakres: 0,23, 54,67 miesiąca). Oszacowany koszt wynosi wówczas [redacted]. Zgodnie z zatwierdzonym dawkowaniem leku Minjuvi po skutecznym leczeniu skojarzonym należy rozpocząć monoterapię tafasytamabem do momentu wystąpienia progresji choroby, dlatego obliczono dodatkowo koszt monoterapii tafasytamabem w drugim roku, który wyniósł [redacted]. Należy podkreślić, że w powyższe koszty terapii oparto o pewne założenia, m.in.:

- w kosztach terapii uwzględniono koszt Minjuvi oraz koszt lenalidomidu, nie uwzględniono kosztów dodatkowych;
- zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem produkt leczniczy Minjuvi przeznaczony jest dla osób dorosłych, dlatego do wyliczeń dotyczących ilości przyjmowanego leku założono średnią masę ciała pacjenta równą 70 kg; dawka dla tej wagi wynosi 840 mg, ze względu na to, że fiołka ma 200 mg założono, że pacjent potrzebuje 5 opakowań (fiołek) leku Minjuvi co oznacza, że część 5-ątej fiołki może zostać niewykorzystana (z 5-ątej fiołki pacjent zużyje tylko 40 mg tafasytamabu); przyjęcie 5 opakowań leku będzie przeznaczone dla pacjentów o masie ciała w granicach 67-83 kg;

-
- w przypadku lenalidomidu dawkę początkową i późniejszy sposób dawkowania można dostosować zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), w wyliczeniach przyjęto, że przez cały okres leczenia skojarzonego, w jednym podaniu pacjent przyjmuje niezmiennie dawkę początkową lenalidomidu równą 25 mg

Należy podkreślić, że ze względu na przyjęte założenia, przedstawione oszacowania mogą być ograniczone błędem i stanowią wartości orientacyjne.

W zależności od wielkości populacji roczne koszty wahają się w 1 i 2 roku refundacji

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania analiz HTA nie odnaleziono publikacji dot. ocenianej technologii.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 1 rekomendację pozytywną francuskiej agencji HAS, w której zwrócono uwagę na innowacyjny charakter leku Minjuvi oraz wyniki kliniczne potwierdzające domniemanie korzyści dla pacjenta. Na stronach brytyjskiej agencji HTA (NICE) oraz niemieckiej (G-BA) odnaleziono informację o statusie postępowania, w którym wskazano, że oceniana technologia medyczna jest w trakcie oceny. Przewidywana data publikacji decyzji w przypadku NICE to sierpień 2022r, z kolei G-BA termin ogłoszenia decyzji określiło na początek marca 2022 r. W przypadku walijskiej agencji AWMSG odstąpiono od oceny ze względu na trwającą ocenę NICE.

1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Badanie rejestracyjne produktu leczniczego Minjuvi zostało ocenione wg narzędzia NICE dla badań jednoramiennych i uzyskało 7 punktów na 8 możliwych (brak wyraźnej informacji, że pacjenci byli kolejno włączani do badania). Jednakże pomimo dobrej oceny jakości badania, należy mieć na uwadze występujące ograniczenia, które wpływają na jakość badania i tym samym na niepewność wnioskowania, takie jak:

- jednoramienny projekt badania bez równoczesnego ramienia kontrolnego: schemat badania uniemożliwiający porównanie wyników z innymi istniejącymi opcjami terapeutycznymi lub z pojedynczym lekiem lenalidomidem; brak komparatora osłabia również rzeczywistą częstość występowania zdarzeń niepożądanych;
- dobór punktów końcowych: badanie oceniało punkty właściwe do oceny skuteczności bez wykazania bezpośrednich korzyści dla pacjenta, w tym: jakość życia pacjentów, brak danych umożliwiających ocenę wykorzystania zasobów przy zmianie linii leczenia
- mała wielkość próby;
- zbyt krótka ekspozycja na tafasytamab: mediana czasu ekspozycji na badany lek podczas leczenia skojarzonego z lenalidomidem wynosiła 9,2 miesiąca, natomiast mediana czasu ekspozycji na tafasytamab w monoterapii wyniosła 13,9 miesiąca, może to stanowić ograniczenie w zakresie wykrycia długoterminowych i rzadkich zdarzeń niepożądanych;
- ograniczone dane ze względu na niewielki odsetek pacjentów z pierwotną chorobą oporną na leczenie (19%) i chłoniakiem z podwójną lub potrójną translokacją (2%): wyników dla tych podgrup nie można szerzej ekstrapolować na te populacje pacjentów, które zwykle mają słabe wyniki rutynowo stosowanych terapii, co dodatkowo wprowadza niepewność związaną z rzeczywistą wielkością efektu;
- połowa pacjentów otrzymujących tylko jedną wcześniejszą linię leczenia: u pacjentów tych można było rozważyć przeprowadzenie autologicznego przeszczepu komórek macierzystych, pomimo ich starszego wieku i chorób współistniejących.

W zakresie przenoszalności wyników badania do warunków polskich ustalono, że według danych przedstawionych w EPAR Minjuvi spośród wszystkich pacjentów włączonych do badań rejestracyjnych produktu leczniczego Minjuvi 72 pacjentów (88,9%) było rasy białej. Badanie było przeprowadzane na terenie Polski (razem 7 ośrodków w Polsce), w związku z czym można uznać, że wyniki skuteczności będą adekwatne dla populacji polskiej.

W badaniu rejestracyjnym wprowadzono kilka poprawek do protokołu (kryteria włączenia/wykluczenia, cele/punkty końcowe), jednak zmiany w protokole nie wskazują na istotny wpływ na wyniki i skuteczność interwencji.

2 PRZEDMIOT ANALIZY

W rozdziale przedstawiono dane dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz w oparciu o Raport EMA (ang. European Public Assessment Report, EPAR).

2.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Minjuvi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 200 mg, 1 fio ka (szklana)
Substancja czynna	tafasytamab
Oceniane wskazanie	Do stosowania w skojarzeniu z lenalidomidem, a następnie w monoterapii w leczeniu pacjentów dorosłych z nawrotową a bo oporną na leczenie postacią chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), którzy nie kwalif kują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (autologous stem cell transplant, ASCT). , C83.3
Kryteria diagnostyczne	<p>Rozpoznanie ustala się na podstawie badania histopatologicznego, do którego pobiera się cały węzeł chłonny lub fragment zajętego narządu. Zastosowanie bardziej swoistych przeciwciał monoklonalnych pozwala także na ocenę przynależności liniowej danego klonu chłoniakowego – w przypadku B-komórkowego będą to markery pan-B: CD19, CD20, CD22, CD79a i CD5, CD10, CD23 w przypadku bardziej szczegółowej oceny immunohistochemicznej. w przypadkach wątpliwych, rozpoznanie DLBCL powinno być uzupełnione o diagnostykę immunofenotypową z wykorzystaniem szerszego panelu przeciwciał monoklonalnych, w tym skierowanych przeciwko produktom białkowym onkogenów BCL2, BCL6, MYC najczęściej towarzyszącym DLBCL. Zarówno przy rozpoznaniu jak i nawrocie DLBCL należy wykonać badanie obecności rearanżacji genu MYC metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH), a w przypadku jej stwierdzenia zaleca się również przeprowadzenie badania FISH w kierunku obecności rearanżacji BCL2 oraz BCL6.</p> <p>Badania pomocnicze w celu poszukiwania węzłowej i pozawęzłowej lokalizacji zmian chorobowych to m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none">• tomografia komputerowa (TK, z kontrastem) klatki piersiowej, jamy brzusznej, i miednicy: do oceny stopnia zaawansowania choroby oraz skuteczności leczenia;• pozytonowa tomografia emisyjna połączona z tomografią komputerową (PET-TK): pozwala na różnicowanie obszarów aktywnej tkanki nowotworowej z metabolicznie nieaktywnymi ogniskami, stosowana do oceny zaawansowania przed rozpoczęciem leczenia oraz do oceny odpowiedzi po jego zakończeniu; adekwatne badanie do określenia zajęcia szp ku kostnego oraz innych narządów pozalimfatycznych;• rezonans magnetyczny (MR) i punkcja łądzwiowa z pobraniem płynu mózgowo-rdzeniowego do badania cytologicznego i immunofenotypowego: badanie z wyboru do różnicowania zmian w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) oraz u wszystkich chorych o dużym ryzyku zajęcia OUN• badanie endoskopowe: w przypadku podejrzenia zmian w obrębie przewodu pokarmowego lub układu oddechowego <p>Badania laboratoryjne:</p> <ol style="list-style-type: none">1) morfologia krwi obwodowej,2) biochemiczne wskaźniki czynności wątroby i nerek, kwasu moczowego,3) aktywności LDH w surowicy,4) stężenie β2-m kroglobuliny w surowicy,5) elektroforeza białek surowicy i stężenia immunoglobulin,6) bezpośredni test antyglobulinowy,7) badania w kierunku zakażeń HIV, HBV, HCV, EBV i CMV.
Pozostałe zarejestrowane wskazania	-
Dawkowanie	<p>Zalecana dawka produktu leczniczego Minjuvito 12 mg na kg masy ciała podawane w infuzji dożylny według następującego schematu:</p> <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. <p>Każdy cykl trwa 28 dni.</p> <p>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</p>

	sposób dawkowania można dostosować zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) dotyczącą lenalidomidu.
Droga podania	infuzja dożylna
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 dojrzałych limfocytów B. Po związaniu się z CD19 tafasytamab wywołuje lizę limfocytów B poprzez: 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	L01XC35
Status leku sierocego	Tak, Decyzja wykonawcza KE z dnia 15.01.2015 r. na mocy rozporządzenia (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150115130699/dec_130699_pl.pdf
Warunki dopuszczenia do obrotu	Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana. Dane dotyczące produktu Minjuvi z badania rejestracyjnego nie zostały uznane przez CHMP za wyczerpujące, dlatego wnioskodawca wystąpił o warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. Ze względu na małą wielkość próby w badaniu głównym, by potwierdzić skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tafasytamabu w skojarzeniu z lenalidomidem, podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć wyniki jednoramiennego badania oceniającego tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem w zatwierdzonym wskazaniu zgodnie z uzgodnionym protokołem – grudzień 2026 r. Ze względu na zbyt krótką ekspozycję na tafasytamab w badaniu głównym, niewielu pacjentów otrzymywało długoterminowe leczenie, co może stanowić ograniczenie w zakresie wykrycia rzadkich zdarzeń niepożądanych. Potrzebne są zatem dalsze dane w celu potwierdzenia długoterminowego bezpieczeństwa tafasytamabu. w tym celu wnioskodawca powinien przedstawić wyniki wieloośrodkowego, randomizowanego, podwójnie zaślepionego, kontrolowanego placebo badania fazy 3 (Front-MIND) oceniającego stosowanie tafasytamabu w skojarzeniu z lenalidomidem jako leczenia dodatkowego dla chemioterapii według schematu R-CHOP w porównaniu z chemioterapią według schematu R-CHOP u nieleczonych wcześniej pacjentów z grupy pośrednio wysokiego i wysokiego ryzyka z nowo rozpoznanym chłoniakiem nieziarniczym rozlanym z dużych komórek B (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) – grudzień 2025 r. Dodatkowo, wnioskodawca powinien przedłożyć wyniki randomizowanego, wieloośrodkowego badania fazy 2/3 (B-MIND) dotyczącego tafasytamabu w skojarzeniu z bendamustyną w porównaniu do rytuksymabu i bendamustyny u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie rozlanym chłoniakiem z dużych komórek B (RR DLBCL) którzy nie kwalifikują się do chemioterapii wysokodawkowej (HDC) i autologicznych przeszczepów komórek macierzystych (ASCT) – marzec 2025 r.
Data dopuszczenia do obrotu	26.08.2021 r.
Podmiot odpowiedzialny	Incyte Biosciences Distribution B.V.

Źródło: Charakterystyka Produktu Leczniczego Minjuvi: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/minjuvi-epar-product-information_pl.pdf; Decyzja wykonawcza Komisji Europejskiej w sprawie oznaczenie produktu leczniczego Minjuvi jako leku sierocego: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150115130699/dec_130699_pl.pdf

2.2 Szczegółowe warunki stosowania

2.2.1. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: cytrynian sodu dwuwodny, kwas cytrynowy jednowodny, trehaloza dwuwodna, polisorbat 20.

2.2.2. Diagnostyka

2.2.1.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

- 1) badanie rearanżacji genu MYC metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH), a w przypadku jej stwierdzenia zaleca się również badanie FISH w kierunku obecności rearanżacji BCL2 oraz BCL6;
- 2) morfologia krwi obwodowej ze wzorem odsetkowym;
- 3) ocena wydolności nerek i wątroby (stężenie kreatyniny, eGFR, kwasu moczowego, AST, ALT i bilirubiny całkowitej w surowicy krwi);
- 4) badania obrazowe, pozwalające na ocenę stopnia zaawansowania choroby (TK lub PET-TK lub NMR);
- 5) badania przesiewowe w kierunku WZW typu B, zawierające co najmniej testy w kierunku HbsAg i HbcAb, a w przypadku dodatniego wyniku HbsAg lub HbcAb badanie HBV-DNA
- 6) badania przesiewowe w kierunku WZW typu C, zawierające co najmniej oznaczenie przeciwciał anti-HCV, a w przypadku dodatniego wyniku badania na obecność przeciwciał anti-HCV badanie HCV-RNA;
- 7) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;

2.2.1.2 Monitorowanie

Reakcje związane z infuzją:

Pacjentów należy uważnie monitorować przez cały czas trwania infuzji. Przed rozpoczęciem podawania infuzji tafasytamabu (od 30 minut do 2 godzin przed) należy zastosować u pacjentów premedykację, aby zminimalizować reakcje związane z infuzją. Premedykacja może obejmować leki przeciwgorączkowe, antagonistów receptora histaminowego H1, antagonistów receptora histaminowego H2 albo glikokortykosteroidy. W przypadku pacjentów, u których nie wystąpiły reakcje związane z infuzją podczas pierwszych 3 infuzji, premedykacja jest opcjonalna w przypadku kolejnych infuzji. Jeśli u pacjenta wystąpi reakcja związana z infuzją, należy podać premedykację przed każdą kolejną infuzją.

Supresja szpiku kostnego, w tym neutropenia, trombocytopenia i niedokrwistość:

Przez cały czas trwania badania i przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia należy kontrolować morfologię krwi.

Neutropenia, w tym gorączka neutropeniczna:

Pacjenta należy obserwować pod kątem wszelkich objawów podmiotowych i przedmiotowych rozwoju zakażenia, dokonać ich oceny i zastosować leczenie. Należy rozważyć podanie czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów (granulocyte colony-stimulating factors, G-CSF).

Małopłytkowość:

Pacjentom należy zalecić, aby niezwłocznie zgłaszali objawy przedmiotowe albo podmiotowe w postaci zasinienia bądź krwawienia. Należy rozważyć wstrzymanie podawania produktów leczniczych, które mogą powodować zwiększenie ryzyka krwawienia (np. inhibitorów agregacji płytek krwi, leków przeciwzakrzepowych).

Zakażenia:

Monitorować pacjentów ze stwierdzonymi w wywiadzie nawracającymi albo przewlekłymi zakażeniami ze względu na zwiększone ryzyko zakażenia. Należy zalecić pacjentom, aby w przypadku wystąpienia gorączki albo innych objawów potencjalnego zakażenia, takich jak dreszcze, kaszel albo ból podczas oddawania moczu, natychmiast skontaktowali się z pracownikiem służby zdrowia.

Zespół rozpadu guza:

W trakcie leczenia tafasytamabem pacjentów należy bardzo dokładnie monitorować pod kątem zespołu rozpadu guza.

3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego

3.1.1 Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)

Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) produkt leczniczy Minjivi stosowany we wskazaniu: do stosowania 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 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (autologous stem cell transplant, ASCT), klasyfikowane jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii: Chłoniak nieziarniczy (C82-C85.29, C85.7-C86.6, C96-C96.9). W Polsce w 2019 roku z powodu tego rozpoznania odnotowano łącznie 11/100 tys. nowych przypadków, chorobowość związana z Chłoniak nieziarniczy (C82-C85.29, C85.7-C86.6, C96-C96.9) wynosiła odpowiednio 45,6/100 tys. u obu płci.

Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. Disability Adjusted Life-Years,), liczba bezwzględna:

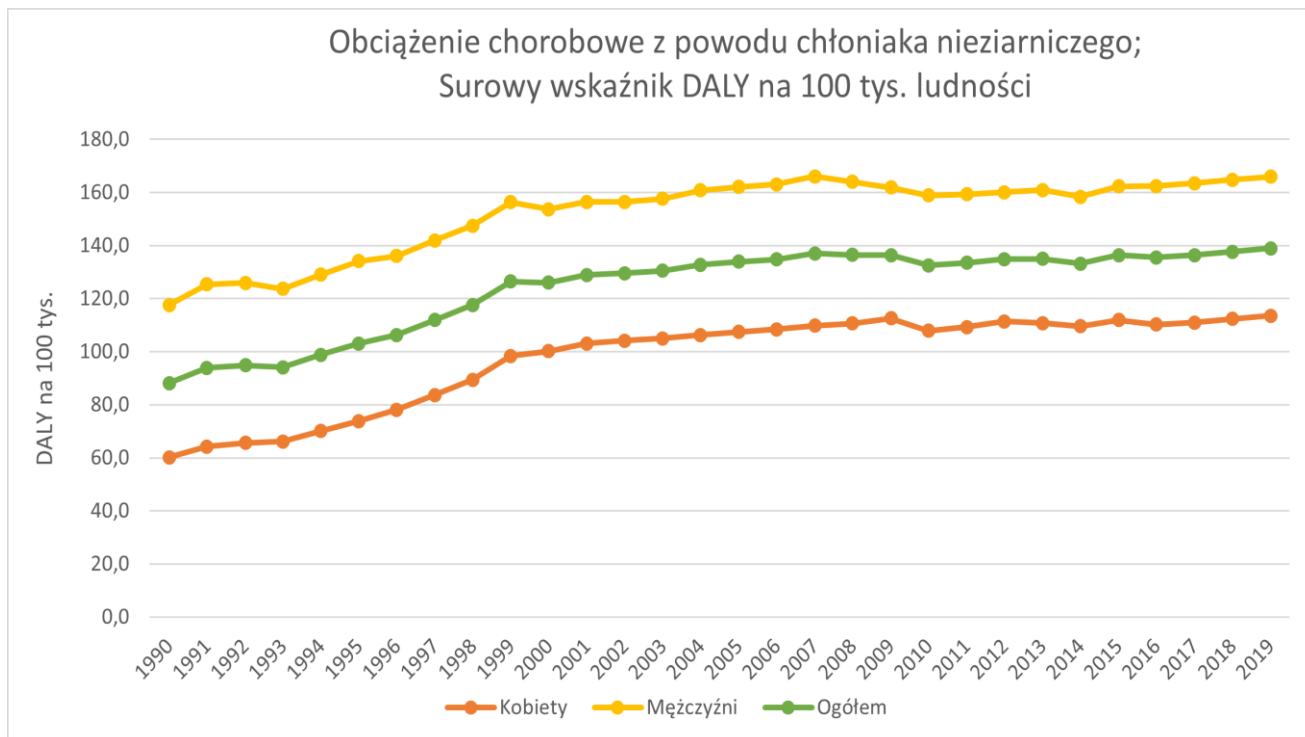
- Ogółem: 53 385,4 (45 140,2 - 62 765,7)
- Kobiety: 22 507,3 (17 943,3 - 27 792,5)
- Mężczyźni: 30 878,1 (24 832,2 - 38 706,4)

W tym:

Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (Utracone lata życia; ang. Years of Life Lost, YLL), liczba bezwzględna:

- Ogółem: 50 767,0 (42 632,0 - 59 977,3)
- Kobiety: 21 380,0 (16 888,6 - 26 578,5)
- Mężczyźni: 2 9387,0 (23 585,9 - 37 366,8)

Analiza trendu wskaźnika DALY w latach 1990-2019



Analiza trendu wskaźnika YLL w latach 1990-2019

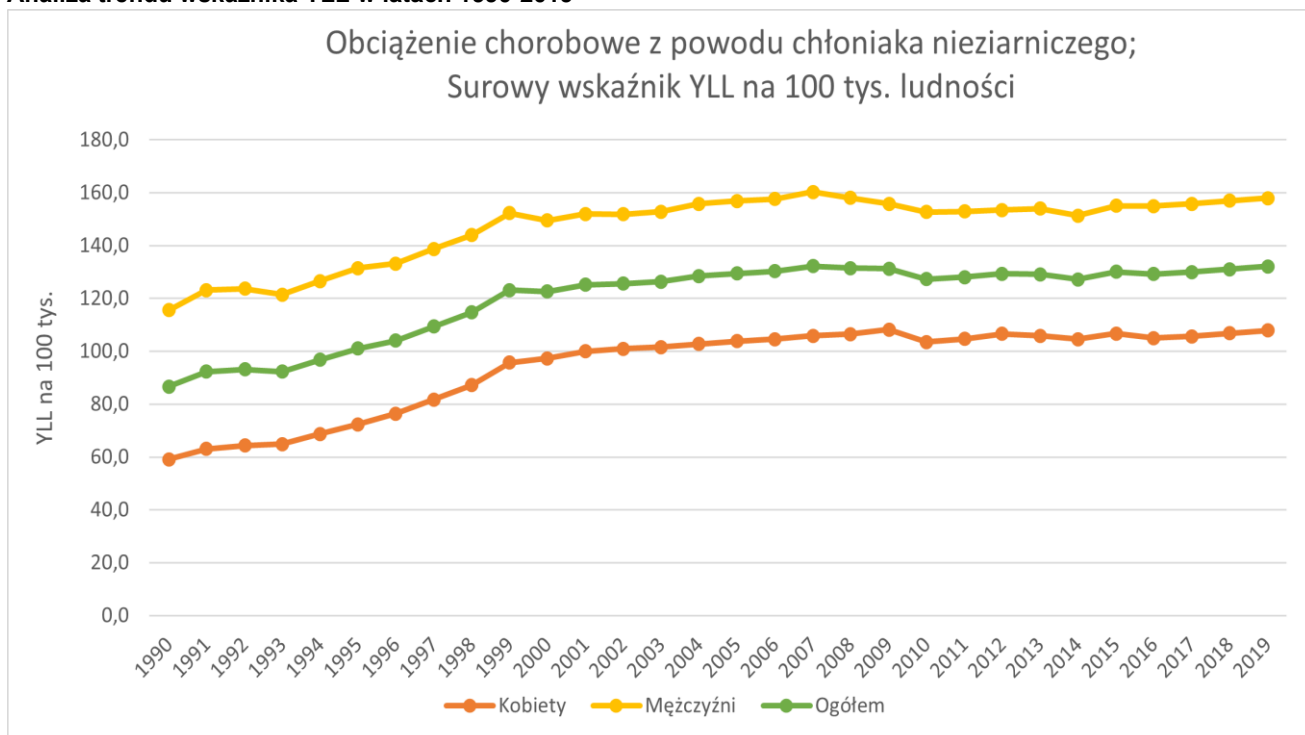


Tabela 2. Wagi niesprawności

Rozpoznanie GBD	Stopień ciężkości choroby	Opis stanu zdrowia	Waga niesprawności
Chłoniak nieziarniczy	Nowotwór, diagnostyka i terapia podstawowa	Pacjent odczuwa ból, nudności, zmęczenie i silny lęk oraz znacząco traci na wadze.	0.288 (0.193-0.399)
	Nowotwór, przerzuty	Pacjent odczuwa silny ból, skrajne zmęczenie i silny lęk oraz znacząco traci na wadze.	0.451 (0.307-0.6)
	Faza terminalna, leczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Pacjent znacznie traci na wadze oraz regularnie stosuje silne leki w celu uniknięcia ciągłego bólu; Pacjent nie ma apetytu, odczuwa nudności i musi spędzać większość dnia w łóżku.	0.54 (0.377-0.687)
	Ogólna nieskomplikowana choroba: zmartwienia i codzienne przyjmowanie leków	Pacjent ma chorobę przewlekłą, która wymaga codziennego przyjmowania leków i powoduje pewien niepokój, ale w minimalnym stopniu wpływa na wykonywanie codziennych czynności.	0.049 (0.031-0.072)

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 24-27.01.2022 r.

Tabela 3. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z Chłoniak nieziarniczy (C82-C85.29, C85.7-C86.6, C96-C96.9)

	Kobiety	Mężczyźni	Obie płcie
YLL	21 380	29 387,0	50 767,0
DALY	22 507,3	30 878,1	53 385,4

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 24-27.01.2022 r.

3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne

ICD-10: C83.3

Definicja i etiopatogeneza

Chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B (DLBCL, ang. diffuse large B-cell lymphoma) to grupa nowotworów układu chłonnego wywodząca się z dojrzałych obwodowych limfocytów B, pochodzących z ośrodków rozmnażania. Pierwotnym umiejscowieniem DLBCL są najczęściej węzły chłonne, ale w 40% pierwotna lokalizacja może być pozawęzłowa (najczęściej przewód pokarmowy lub jądra, tarczyca, skóra, piers, kości, mózg, u części pacjentów zajęty jest szpik kostny).

Mechanizmy patogenetyczne prowadzące do transformacji nowotworowej prawidłowych limfocytów B w DLBCL polegają na wystąpieniu niestabilności genetycznej z następowym zaburzeniem regulacji stopnia ekspresji onkogenów i/lub utratą funkcji nowotworowych genów supresorowych wskutek aberracji chromosomowych lub mutacji genów. Aberracje cytogenetyczne towarzyszące DLBCL to najczęściej translokacje onkogenów należących do różnych klas czynników transkrypcyjnych (BCL2, BCL6, MYC) w okolicy genowych *loci* dla łańcuchów lekkich i ciężkich immunoglobulin.

Klasyfikacja

DLBCL należy w szerszym znaczeniu do chłoniaków nieziarniczych (NHL, ang. non-Hodking lymphoma). Cechą charakterystyczną NHL jest rozrost klonalny komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, rzadziej limfocytów T lub naturalnych komórek cytotoksycznych (NK).

DLBCL może powstać *de novo*, a także może powstać z wcześniejszego/istniejącego chłoniaka o niskim stopniu złośliwości (indolentnego), takiego jak chłoniak grudkowy (FL) lub chłoniak strefy brzeżnej (MZL), wówczas jest on powszechnie określany jako chłoniak ulegający transformacji.

Różnorodność cech morfologicznych, genotypowych, biologicznych i klinicznych stała się podstawą do podziału DLBCL na jednostki histokliniczne, warianty morfologiczne, podtypy immunohistochemiczne i podgrupy molekularne. Zgodnie z obowiązującą klasyfikacją nowotworów układu chłonnego według WHO z 2016 r. chłoniak rozlany z dużych komórek B stanowi podtyp nowotworów z dojrzałych komórek B. w powyższej klasyfikacji wyróżniono następujące typy DLBCL:

I. DLBCL bliżej nieokreślony (DLBCL NOS, ang. DLBCL not otherwise specified), którego nie można zakwalifikować jednoznacznie jako specyficznie przebiegającej pod względem klinicznym i histopatologicznym jednostki chorobowej:

- 1) podtyp centroblastyczny,
- 2) podtyp immunoblastyczny,
- 3) podgrupa molekularna wywodząca się z komórek B ośrodków rozmnażania (GCB-type, ang. germinal center B-cell type),
- 4) podgrupa molekularna wywodząca się z aktywowanych komórek B (ABC-type, ang. activated B-cell type);

II. Pierwotny DLBCL ośrodkowego układu nerwowego (DLBCL CNS, ang. primary DLBCL of the central nervous system) o odrębnych cechach biologicznych związanych z immunologicznie uprzywilejowanym miejscem, w którym się rozwija (mózg, gałka oczna, jądra). Występuje u immunokompetentnych osób w starszym wieku, zwykle pod postacią nacieku śródmózgowego lub wewnątrzgałkowego;

III. Pierwotny skórny DLBCL typu kończynowego (PCDLBCL, ang. primary cutaneous DLBCL), który rozwija się w postaci szybko powiększających się guzów pozawęzłowych, najczęściej w obrębie skóry kończyn dolnych (~90%) i rzadko w innych lokalizacjach. Najczęściej występuje u kobiet w starszym wieku;

IV. DLBCL nieokreślony EBV+ (EBV+ DLBCL) nie ma charakterystycznych cech morfologicznych i fenotypowych odróżniających go od DLBCL NOS, ale patogenetycznie jest związany z zakażeniem wirusem Ebstein-Barr (EBV). Rozpoznaje się go głównie u osób powyżej 50. roku życia, u których nie stwierdza się pierwotnych ani wtórnych niedoborów odporności, a jedynie postępującą niewydolność immunologiczną związaną z wiekiem. Około 70% przypadków tego chłoniaka przebiega z zajęciem narządów pozalimfatycznych (skóra, płuca, przewód pokarmowy), z powiększeniem węzłów chłonnych lub bez;

V. DLBCL związany z przewlekłym zapaleniem (DLBCLCI, ang. DLBCL associated with chronic inflammation) rozwija się w surowicznych jamach ciała u osób w podeszłym wieku, zwykle po trwającym wiele lat procesie zapalnym, na przykład w przebiegu gruźliczego zapalenia płuc i opłucnej.

VI. Chłoniak śródnaczyniowy z dużych komórek B (IVLBCL, ang. intravascular large B-cell lymphoma) jest bardzo rzadką pozawęzłową odmianą DLBCL, którą charakteryzuje obecność komórek chłoniakowych w świetle małych naczyń krwionośnych, głównie włosowatych. w obrazie klinicznym dominuje uogólnione zajęcie narządów pozalimfatycznych, w tym OUN, skóry, płuc, nerek, nadnerczy, często z towarzyszącym zespołem krzepnięcia wewnątrznaczyniowego i zmianami krwotocznymi, zakrzepowymi i martwiczymi w obrębie tkanek.

Rozpoznanie

Ostateczne rozpoznanie DLBCL ustala się wyłącznie na podstawie badania histopatologicznego (pobiera się cały węzeł lub fragment zajętego narządu), które musi być w każdym przypadku uzupełnione oceną stopnia zaawansowania klinicznego choroby według skali Ann Arbor i czynników rokowniczych wchodzących w zakres Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego (IPI). IPI jest określany podczas wstępnej diagnozy i opiera się na wieku, stadium choroby zgodnie z klasyfikacją Ann Arbor, aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH), punktacji stanu ogólnego według kryteriów Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) i liczbie pozawęzłowych lokalizacji chłoniaka.

Epidemiologia

DLBCL jest najczęstszym chłoniakiem NHL u dorosłych (30-40% przypadków). Występuje w każdej grupie wiekowej, ale częstość wzrasta wraz z wiekiem – 50% chorych na DLBCL ma >65 lat. DLBCL najczęściej diagnozuje się w wieku 65-74 lat, przy czym mediana wieku rozpoznania wynosi 70 lat. W Europie częstość występowania DLBCL szacuje się na kilkanaście przypadków na 100 000 ogólnej populacji na rok i wzrasta ona z wiekiem – od 2/100 000 w wieku 20–24 lat, przez 45/100 000 w wieku 60–64 lat, do 112/100 000 w wieku 80–84 lat.

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w Polsce w 2019 r. na chłoniaki nieziarnicze rozlane (ICD-10: C83) zachorowało łącznie 1 510 osób z niewielką przewagą płci męskiej (720 kobiet, 790 mężczyzn). Surowy współczynnik zachorowalności wyniósł 3,6/100 tys. u kobiet i 4,3/100 tys. u mężczyzn. Zauważając statystyki do osób dorosłych (≥ 20 r. ż. zgodnie z przyjętym podziałem na grupy wiekowe w raporcie KRN) liczba nowych przypadków z rozpoznaniem ICD-10: C83 wynosiła wśród kobiet 708 (najwięcej rozpoznań w grupie wiekowej 70-74 lat), natomiast wśród mężczyzn 760 (najwięcej rozpoznań w grupie wiekowej 65-69 lat). Zgony stwierdzono łącznie wśród 506 osób z nieznaczną przewagą płci żeńskiej (254 kobiety, 252 mężczyzn), wsp. surowy na 100 tys. mieszkańców wyniósł odpowiednio 1,3 u kobiet i 1,4 u mężczyzn. Zauważając statystyki do osób dorosłych (≥ 20 r. ż. zgodnie z przyjętym podziałem na grupy wiekowe w raporcie KRN) liczba zgonów z rozpoznaniem ICD-10: C83 wynosiła wśród kobiet 253 (najwięcej zgonów w grupie wiekowej 85+ lat), natomiast wśród mężczyzn 250 (najwięcej zgonów w grupie wiekowej 65-69 lat).

Rokowanie

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B należą do chłoniaków agresywnych, w przebiegu których przeżycie chorych bez leczenia wynosi od kilku do kilkunastu miesięcy. DLBCL cechuje znaczna wrażliwość na immunochemioterapię i radioterapię, dlatego też u chorych na DLBCL leczenie powinno być wdrożone jak najwcześniej, a u zdecydowanej większości zasadniczym celem terapeutycznym powinno być uzyskanie całkowitej remisji i wyleczenia. Rokowanie u chorych na DLBCL zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania choroby i czynników rokowniczych. Odsetek wystąpienia odpowiedzi całkowitej (CR) u chorych w stopniu zaawansowania I–II według Ann Arbor wynosi prawie 100%, a przeżyć 5-letnich ponad 85%. w stopniu zaawansowania III–IV według Ann Arbor odsetek CR wynosi około 75%, a przeżyć 5-letnich 50–60%.

Populację docelową rozpatrywaną w ramach niniejszej analizy stanowią dorośli chorzy z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Nawrotowy DLBCL oznacza pojawienie się nowych zmian po uzyskaniu odpowiedzi na wcześniej stosowane leczenie, natomiast oporny DLBCL stwierdzany jest w przypadku braku uzyskania odpowiedzi na wcześniej stosowaną terapię. Przyjmuje się, że u około 20-30% chorych z DLBCL występuje nawrót choroby, a u 10-15% chorych występuje pierwotna oporność na leczenie. Większość nawrotów pojawia się w pierwszych 3 latach trwania choroby, tylko 10% występuje później niż 5 lat od zakończenia leczenia. Rokowania pacjentów z nawracającym/opornym na leczenie DLBCL są słabe. Po niepowodzeniu terapii pierwszej linii, główną kwestią przy określaniu metody leczenia w drugiej linii jest to, czy pacjent jest kandydatem do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych. Jak wskazano powyżej oceniana populacja chorych obejmuje chorych którzy nie kwalifikują się do ASCT. Główne przyczyny, dla których pacjenci z badania rejestracyjnego dla leku Minjuvi nie kwalifikowali się do ASCT obejmowały: podeszły wiek (45,7%), oporność na leczenie w ramach chemioterapii ratunkowej (23,5%), choroby współistniejące (13,6%) oraz odmowę zastosowania chemioterapii wysokodawkowej/ASCT (16,0%). Wyniki leczenia takich pacjentów, niekwalifikujących się do przeszczepienia pozostają słabe, z medianą całkowitego przeżycia (OS) wynoszącą około 6 miesięcy. Należy zauważyć dodatkowo, że u chorych w podeszłym wieku stosowana intensywność dawki leków jest zwykle mniejsza niż u chorych młodszych, co także wpływa na rokowanie w tej grupie chorych.

3.1.3. Kryteria populacji docelowej

Informacje na podstawie ChPL:

Szczególne grupy pacjentów

- Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Minjuvi u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

- Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat).

- Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi albo umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie są dostępne dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, które umożliwiałyby sformułowanie zaleceń dotyczących dawkowania.

- Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie są dostępne dane dotyczące pacjentów z umiarkowanymi albo ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, które umożliwiałyby sformułowanie zaleceń dotyczących dawkowania.

- Kobiety w wieku rozrodczym

Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić stosowanie skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia tafasytamabem i przez co najmniej trzy miesiące po jego zakończeniu.

- Kobiety w ciąży

Nie zaleca się stosowania tafasytamabu w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji.

- Kobiety karmiące piersią

Kobietom należy zalecić, aby nie karmiły piersią w trakcie leczenia tafasytamabem i przez co najmniej trzy miesiące po przyjęciu ostatniej dawki tafasytamabu.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: cytrynian sodu dwuwodny, kwas cytrynowy jednowodny, trehaloza dwuwodna, polisorbat 20.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje związane z infuzją:

Pacjentów należy uważnie monitorować przez cały czas trwania infuzji. Przed rozpoczęciem podawania infuzji tafasytamabu należy zastosować u pacjentów premedykację. Premedykacja może obejmować leki przeciwgorączkowe (np. paracetamol), antagonistów receptora histaminowego H1 (np. difenhydraminę), antagonistów receptora histaminowego H2 (np. cymetydynę) albo glikokortykosteroidy (np. metyloprednizolon).

Supresja szpiku kostnego, w tym neutropenia, trombocytopenia i niedokrwistość:

Przez cały czas trwania badania i przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia należy kontrolować morfologię krwi.

Neutropenia, w tym gorączka neutropeniczna:

Pacjenta należy obserwować pod kątem wszelkich objawów podmiotowych i przedmiotowych rozwoju zakażenia, dokonać ich oceny i zastosować leczenie. Należy rozważyć podanie czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów (granulocyte colony-stimulating factors, G-CSF).

Małopłytkowość:

Pacjentom należy zalecić, aby niezwłocznie zgłaszali objawy przedmiotowe albo podmiotowe w postaci zasinienia bądź krwawienia. Należy rozważyć wstrzymanie podawania produktów leczniczych, które mogą powodować zwiększenie ryzyka krwawienia (np. inhibitorów agregacji płytek krwi, leków przeciwzakrzepowych).

Zakażenia:

Monitorować pacjentów ze stwierdzonymi w wywiadzie nawracającymi albo przewlekłymi zakażeniami ze względu na zwiększone ryzyko zakażenia. Należy zalecić pacjentom, aby w przypadku wystąpienia gorączki albo innych objawów potencjalnego zakażenia, takich jak dreszcze, kaszel albo ból podczas oddawania moczu, natychmiast skontaktowali się z pracownikiem służby zdrowia.

Zespół rozpadu guza:

W trakcie leczenia tafasytamabem pacjentów należy bardzo dokładnie monitorować pod kątem zespołu rozpadu guza.

Kryteria kwalifikacji w badaniu rejestracyjnym:

- wiek ≥ 18 lat;
- potwierdzony histologicznie DLBCL [NOS; chłoniak z dużych komórek B bogaty w komórki T/histiocyty (T/HRLBCL); DLBCL EBV-dodatni u osób starszych; chłoniak grudkowy stopnia 3b; chłoniak złożony z komponentą DLBCL z późniejszym nawrotem DLBCL; transformacja chłoniaka o niskim stopniu złośliwości (chłoniak grudkowy, chłoniak strefy brzeżnej, przewlekła białaczka limfocytowa) do DLBCL] zgodnie z klasyfikacją Revised European American Lymphoma/World Health Organization (REAL/WHO)];
- świeżo pobrany od chorego wycinek tkanki zmienionej nowotworowo w celu oceny histopatologicznej (wyjątek: dostępność tkanki nowotworowej zatopionej w parafinie, uzyskanej ≤ 3 lata przed rekrutacją do badania);
- stan ogólny według skali ECOG wynoszący 0-2;
- nawrotowa i/lub oporna na leczenie choroba z udokumentowanymi dowodami progresji choroby po ostatnio zastosowanym schemacie leczenia zgodnie z kryteriami odpowiedzi International Working Group (IWG) Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma: pierwotną oporność na leczenie zdefiniowano jako chorobę postępującą w trakcie leczenia pierwszego rzutu i/lub wykazującą odpowiedź mniejszą niż PR w leczeniu pierwszego rzutu lub nawrót/progresja choroby w ciągu < 6 miesięcy od zakończenia leczenia pierwszego rzutu; chorobę oporną na ostatnie leczenie zdefiniowano jako odpowiedź mniejszą niż PR po ostatnio zastosowanej terapii systemowej; chorobę nawrotową/postępującą/nawracającą definiowano jako pojawienie się jakichkolwiek nowych zmian lub zwiększenie o $\geq 50\%$ wcześniej zajętych miejsc z nadiru po ostatniej terapii systemowej;
- co najmniej jeden mierzalny dwuwymiarowo obszar choroby z dodatnim wynikiem PET (średnica poprzeczna $\geq 1,5$ cm i średnica prostopadła $\geq 1,0$ cm na początku badania);
- co najmniej jedna, ale nie więcej niż trzy wcześniejsze schematy leczenia systemowego DLBCL, jedna linia terapeutyczna musiała obejmować terapię ukierunkowaną na CD20 (np. rytuksymab);
- chorzy niekwalifikujący się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych wg opinii badacza lub chorzy wykazujący niechęć do poddania się intensywnej terapii ratunkowej w tym ASCT (udokumentowanie przyczyny musiało być zawarte w danych źródłowych pacjenta);
- wartości laboratoryjne:
 - bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1,5 \times 10^9/l$;
 - liczba płytek krwi $\geq 90 \times 10^9/l$;
 - bilirubina całkowita w surowicy $\leq 2,5 \times$ GGN lub $\leq 3 \times$ GGN w przypadku zespołu Gliberta lub zajęcia wątroby przez chłoniaka;
 - aminotransferaza alaninowa, aminotransferaza asparaginianowa i fosfataza alkaliczna $\leq 3 \times$ GGN lub $< 5 \times$ GGN w przypadkach zajęcia wątroby;
 - klirens kreatyniny w surowicy ≥ 60 ml/minutę.
- kobiety w wieku rozrodczym:
 - nie mogą być w ciąży co zostało potwierdzone ujemnym wynikiem testu ciążowego z surowicy podczas badania przesiewowego oraz nadzorowanego przez personel medyczny testu ciążowego z moczu przed rozpoczęciem terapii badanym lekiem;
 - muszą powstrzymać się od karmienia piersią i oddawania krwi lub komórek jajowych w trakcie badania i przez 3 miesiące po podaniu ostatniej dawki badanego leku;
 - muszą wyrazić zgodę na bieżące testy ciążowe w trakcie badania i po zakończeniu terapii (nawet wtedy, gdy pacjent praktykuje całkowitą i ciągłą abstynencję seksualną);
 - muszą zobowiązać się do dalszej abstynencji od stosunków heteroseksualnych lub zgodzić się na stosowanie i być w stanie stosować się do antykoncepcji z podwójną barierą bez przerwy w trakcie badania i przez 3 miesiące po ostatniej dawce badanego leku.

- mężczyźni (jeśli są aktywni seksualnie) muszą stosować skuteczną barierową metodę antykoncepcji oraz powstrzymać się od oddawania krwi lub nasienia podczas udziału w badaniu i przez 3 miesiące po ostatniej dawce badanego leku.

3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) (<https://ptok.pl/>);
 - Polska Unia Onkologii (PUO) (<http://www.puo.pl/>);
- ogólnoeuropejskie:
 - European Society for Medical Oncology (ESMO) (<https://www.esmo.org/>);
 - European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (<https://www.eortc.org/>);
- amerykańskie:
 - National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (<https://www.nccn.org/>);
 - American Society of Hematology (ASH) (<https://www.hematology.org/>);
- brytyjskie:
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<https://www.nice.org.uk/>);
 - British Society for Haematology (BSH) (<https://b-s-h.org.uk/>);

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 2022-01-14. Odnaleziono 4 dokumentów wytycznych. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
<p>National Comprehensive Cancer Network</p> <p>NCCN 2021 USA</p> <p>https://www.nccn.org/guidelines-detail?category=1&id=1480</p>	<p>Zalecenia dotyczą pacjentów z opornym/nawrotnym chłoniakiem z rozlanych komórek B</p> <p>Wszystkie rekomendacje są oznaczone kategorią 2A, chyba, że zaznaczono inaczej.</p> <p><u>W przypadku pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie lub progresją choroby należy zastosować:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • terapię anti-CD19 komórkami CAR-T (po co najmniej 2 schematach chemioimmunoterapii); • tafasytamab f ± lenalidomid (jeśli pacjenci nie są kandydatami do przeszczepu); • udział w badaniu klinicznym; • alternatywną terapię II lub kolejnych linii; • najlepsze leczenie wspomagające. <p>U pacjentów z opornym/nawrotnym DLBCL po co najmniej 2 schematach chemioimmunoterapii zaleca się udział w badaniach klinicznych, terapię anti-CD19 komórkami CAR-T (po co najmniej 2 schematach chemioimmunoterapii, jeśli nie była wcześniej podawana), terapie II i kolejnych linii, paliatywną ISRT lub najlepsze leczenie podtrzymujące.</p> <p><u>Jako terapie II i kolejnych linii leczenia u pacjentów z DLBCL niekwalifikujących się do przeszczepienia NCCN wymienia^{a, b, c, d}:</u></p> <p>Preferowane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • GemOX (gemcytabina, oksaliplatyna) ± rytuksymab; • polatuzumab wedotyny ± bendamustyna ± rytuksymab d, e <p>Inne zalecane schematy:</p> <p>CEPP (cyklofosfamid, etopozyd, prednizon, prokarbazyna) ± rytuksymab - p.o. oraz i.v.;</p> <p>CEOP (cyklofosfamid, etopozyd, winkrystyna, prednizon) ± rytuksymab;</p> <p>DA-EPOCH (dostosowana dawka, ang. dose-adjusted, DA; etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna) ± rytuksymab;</p> <p>GDP (gemcytabina, deksametazon, cisplatyna) ± rytuksymab lub (gemcytabina, deksametazon, karboplatyna) ± rytuksymab;</p> <p>gemcytabina, winorebina ± rytuksymab (kategoria 3);</p>

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
	<p>rytuksymab;</p> <p>tafasytamab^f ± lenalidomid.</p> <p>Użyteczne w określonych przypadkach:</p> <p>brentuksymab wedotyny dla CD30+ (ang. choroby CD30+);</p> <p>bendamustyna^d ± rytuksymab (2b);</p> <p>ibrutinib^h (u pacjentów non-GCB DLBCL);</p> <p>lenalidomid ± rytuksymab (u pacjentów non-GCB DLBCL).</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> <i>Brak zewnętrznych źródeł finansowania pochodzących od przemysłu farmaceutycznego</i></p> <p><u>Siła zaleceń:</u></p> <p><i>1 - w oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji;</i></p> <p><i>2A - w oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji;</i></p> <p><i>2B - w oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji;</i></p> <p><i>3 - w oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.</i></p> <p>^a- zalecane częstsze monitorowanie pracy serca u pacjentów z zaburzeniami czynności serca po włączeniu jakiegokolwiek antracykliny lub antracenodionu</p> <p>^b jeśli po pełnym cyklu leczenia podawana jest antracyklina, należy monitorować czynności kardiologiczne; jako środek kardioprotekcyjny można dodać deksrazoksan</p> <p>^c rytuksymab należy włączyć do leczenia drugiego rzutu, jeśli nastąpi nawrót po co najmniej 6-miesięcznej remisji; jednak rytuksymab często należy pomijać u pacjentów z pierwotnie oporną chorobą.</p> <p>^d u pacjentów, którzy mają otrzymać terapię limfocytami CAR-T, bendamustynę należy stosować ostrożnie, ponieważ może wpływać na powodzenie pobrania komórek T, chyba że przed terapią limfocytami CAR-T wykonana jest leukofereza</p> <p>^e bendamustyna, rytuksymab i polatuzumab wedotyny-piiq są wskazane w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL lub HGBL z translokacją MYC i BCL2 i / lub BCL6.</p> <p>^f Nie jest jasne, czy tafasytamab lub loncastuksymabu tezyryny będzie miał negatywny wpływ na skuteczność późniejszej terapii anty-CD19 CAR z limfocytami T.</p>
<p>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej</p> <p>PTOK 2020</p> <p>Polska</p> <p>http://onkologia.zalacenia.med.pl/pdf/zalacenia_PTOK_tom2_2.13.Chloniaki_rozlane_z_duzych_komorek_B_200520.pdf</p>	<p>(Odnalezione wytyczne opublikowane zostały przed datą rejestracji ocenianego leku)</p> <p>Zalecenia postępowania terapeutycznego w rozlanym chłoniaku z dużych komórek B.</p> <p><u>Zalecenia dotyczące opornej lub nawrotowej choroby:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy kwalifikujący się do transplantacji powinni otrzymać leczenie ratunkowe oparte na chemioterapii niewykazującej krzyżowej oporności wobec wcześniej stosowanych leków, a po uzyskaniu CR należy przeprowadzić auto-HSCT (IA); • pacjenci uzyskujący PR po leczeniu ratunkowym powinni otrzymać chemioterapię kolejnej linii, a w przypadku uzyskania CR — konsolidację za pomocą auto-HSCT; auto-HSCT należy także rozważyć u osób uzyskujących PR (IIB); • w przypadku lokoregionalnych nawrotów choroby, zwłaszcza będących zmianami PET(+) po zakończeniu leczenia ratunkowego, należy rozważyć przeprowadzenie okołotransplantacyjnej radioterapii (IIB); • nie ma jednoznacznych wytycznych stosowania procedury allo-HSCT zamiast auto-HSCT, mimo to opcję tę należy rozważyć w przypadku chorych młodszych wysokiego ryzyka, niemających wystarczającej liczby autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych do auto-HSCT (IIC); • niektórzy pacjenci z nawrotem choroby po auto-HSCT mogą być potencjalnymi kandydatami do leczenia ratunkowego kolejnej linii i procedury allo-HSCT (IIB). <p>Rokowanie u chorych na DLBCL, którzy nie odpowiedzieli na leczenie II linii, jest złe — odsetki 1–3-letnich OS nie przekraczają 10%. w takim przypadku pacjenci powinni być kwalifikowani do leczenia kolejnej linii, najlepiej w ramach badań klinicznych nad nowymi cząstkami.</p> <p>U chorych z nawrotowym/opornym DLBCL, niekwalifikujących się do auto-HSCT, wartościową opcją terapeutyczną jest zastosowanie polatuzumabu vedotin (...) zwłaszcza w skojarzeniu z bendamustyną</p>

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
	<p>i rytuksymabem. Odsetek uzyskiwanych CR u tak leczonych chorych wynosi około 40%, a mediana PFS i OS odpowiednio 9,5 i 13 miesięcy. Inną opcją terapeutyczną dla chorych z nawrotowym/opornym DLBCL, po wykazaniu nieskuteczności co najmniej dwóch linii wcześniejszego leczenia, może być piksantron — pochodna antracyklin o zredukowanej toksyczności kardiologicznej. w grupie leczonych nim chorych uzyskano wyższy odsetek remisji oraz wydłużenie mediany PFS i OS o około 3 miesiące w porównaniu z komparatorami.</p> <p>U chorych, u których intensywne leczenie ratunkowe i auto-HSCT i/lub allo-HSCT nie mogą być przeprowadzone ze względu na wiek, zły stan ogólny lub choroby towarzyszące, rokowanie jest zdecydowanie złe z medianą czasu przeżycia nieprzekraczającą kilku miesięcy.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Poziomy jakości dowodów naukowych:</u></p> <p><i>I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją</i></p> <p><i>II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)</i></p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <p><i>A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce</i></p> <p><i>B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce</i></p> <p><i>C — Wskazania określone indywidualnie</i></p>
<p>European Society for Medical Oncology</p> <p>ESMO</p> <p>2015</p> <p>Europa</p> <p>https://www.esmo.org/guidelines/haematological-malignancies/diffuse-large-b-cell-lymphoma</p>	<p>(Odnalezione wytyczne opublikowane zostały przed datą rejestracji ocenianego leku)</p> <p>Postępowanie w diagnostyce, leczeniu i późniejszej obserwacji pacjentów z rozlanym chłoniakiem z dużych komórek B. Ograniczono się do opisu zaleceń dla pacjentów z nawracającym i opornym DLBCL, którzy otrzymali odpowiednią terapię pierwszego rzutu zawierającą rytuksymab i antracykliny.</p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów w wieku <65-70 lat w dobrym stanie sprawności bez dużych dysfunkcji narządów zalecana jest terapia ratunkowa rytuksymabem i chemioterapią, a następnie w przypadku odpowiedzi chemioterapia wysokodawkowa i autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych (II,A); • schematy ratunkowe takie jak R-DHAP (rytuksymab, cisplatyna, cytarabina, deksametazon) lub R-ICE (rytuksymab, ifosfamid, karboplatyna, etopozyd), wydają się dawać podobne wyniki (I,A); • jednakże R-GDP (rytuksymab, cisplatyna, gemcytabina, deksametazon) wykazał podobną skuteczność ale mniejszą toksyczność niż R-DHAP (I,A); • wyniki jednego badania sugerują możliwą przewagę R-DHAP w chłoniakach z profilem ekspresji genów komórek B ośrodków rozmnażania grudek chłonnych (ang. germinal center B-cell like - GCB), ale wymaga to potwierdzenia (IV,C); • BEAM (karmustyna, etopozyd, cytarabina i melfalan) jest najczęściej stosowanym schematem chemioterapii wysokodawkowej (II, B); • można zastosować dodatkową radioterapię pól zajętych (IFRT, ang. involved-field radiotherapy) lub tzw. iceberg radiation, szczególnie w nielicznych przypadkach z ograniczonym zajęciem choroby, ale nie zostało to ocenione w badaniach z grupą kontrolną (IV, C); • leczenie podtrzymujące (ang. maintenance) rytuksymabem nie jest zalecane (I, E); • allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych od rodzeństwa lub dopasowanego, niespokrewnionego dawcy może być rozważony u pacjentów z chorobą oporną, wczesnym nawrotem lub nawrotem po auto-HSCT (III, B); • pacjenci niekwalifikujący się do chemioterapii wysokodawkowej, mogą być leczeni tymi samymi lub innymi schematami terapii ratunkowej jak R-GemOx (rytuksymab, gemcytabina, oksaliplatyna) (III, B); • piksantron wykazał pewną skuteczność u pacjentów intensywnie leczonych (II,C). Jednakże Ci pacjenci powinni być w pierwszej kolejności włączani do badań klinicznych, w których ocenia się aktywność nowych leków. <p>W przypadku pierwszego nawrotu lub progresji DLBCL u pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych zaleca się chemioterapię ratunkową opartą na związkach platyny i/lub gemcytabinie lub udział w badaniach klinicznych, w których ocenia się aktywność nowych leków. Natomiast w przypadku kolejnych nawrotów lub progresji przy niemożności</p>

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
	<p>przeprowadzenia przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych zaleca się udział w badaniach klinicznych lub terapię paliatywną.</p> <p><i>Konflikt interesów – autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów</i></p> <p><i>Źródło finansowania – brak informacji Poziomy dowodów:</i></p> <p><i>I - Dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby; dobra jakość metodologiczna (niski potencjał błędu) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności</i></p> <p><i>II - Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy tych badań lub badań z wykazaną heterogenicznością</i></p> <p><i>III - Prospektywne badania kohortowe</i></p> <p><i>IV - Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</i></p> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <p><i>A - Silne dowody na skuteczność przy istotnej korzyści klinicznej, zdecydowanie zalecane</i></p> <p><i>B - Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonym obrazem klinicznym korzyści, ogólnie zalecane</i></p> <p><i>C - Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższające ryzyka lub wady (zdarzenia niepożądane, koszty itp.)</i></p>
<p>European Society for Medical Oncology</p> <p>ESMO 2017</p> <p>Europa</p> <p>https://www.esmo.org/guidelines/haematological-malignancies/elderly-patient-with-malignant-lymphoma</p>	<p>(Odnalezione wytyczne opublikowane zostały przed datą rejestracji ocenianego leku)</p> <p>Postępowanie z chłoniakami złośliwymi. Ograniczono się do opisu zaleceń dla pacjentów starszych z DLBCL w przypadku nawrotu choroby.</p> <p>W przypadku pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, zalecane jest stosowanie schematu R-DHAP, R-ESHAP lub R-ICE (w zmniejszonych dawkach), bądź schematu o mniejszej intensywności np. R-GemOx [IIIB]. Można również wybrać chemioterapię jednoskładnikową, taką jak bendamustyna [IIC] lub piksantron [I C].</p> <p>Ponadto u pacjentów z nawrotowym DLBCL powinno się rozważyć udział w badaniach klinicznych nad nowymi cząsteczkami, nowe metody immunoterapii lub strategię podtrzymujące (na podstawie ostatnich doniesień o lenalidomidzie). w przypadku pacjentów z pierwotnie oporną chorobą rokowanie jest bardzo złe. Dodatkowo w przypadku odpowiednich pacjentów rozważenie udziału w badaniach klinicznych nie jest możliwe.</p> <p><i>Konflikt interesów – autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów</i></p> <p><i>Źródło finansowania – brak informacji Poziomy dowodów:</i></p> <p><i>I - Dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby; dobra jakość metodologiczna (niski potencjał błędu) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności</i></p> <p><i>II - Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy tych badań lub badań z wykazaną heterogenicznością</i></p> <p><i>III - Prospektywne badania kohortowe</i></p> <p><i>IV - Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</i></p> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <p><i>A - Silne dowody na skuteczność przy istotnej korzyści klinicznej, zdecydowanie zalecane</i></p> <p><i>B - Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonym obrazem klinicznym korzyści, ogólnie zalecane</i></p> <p><i>C - Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższające ryzyka lub wady (zdarzenia niepożądane, koszty itp.)</i></p>

Podsumowanie

W odnalezionych wytycznych opisujących postępowanie w leczeniu nawrotowego/opornego (R/R) chłoniaka rozlanego z dużych komórek B, terapia tafasytamabem w skojarzeniu z lenalidomidem rekomendowana jest przez amerykańskie NCCN 2021 szczególnie w przypadku pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Polskie wytyczne PTOK 2020 oraz europejskie wytyczne ESMO

2015/2018 nie rekomendują terapii będącej przedmiotem oceny – należy jednak podkreślić, że wytyczne zostały opublikowane przed zarejestrowaniem tafasytamabu przez EMA.

W polskich wytycznych PTOK 2020 nie przedstawiono rekomendowanych schematów chemioterapii możliwych do zastosowania w leczeniu pacjentów z nawrotowym/opornym (R/R) DLBCL. Ponadto przedstawiono informację, iż u chorych z R/R DLBCL, niekwalifikujących się do auto-HSCT, wartościową opcją terapeutyczną jest zastosowanie polatuzumabu wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem. Po wykazaniu nieskuteczności co najmniej dwóch linii wcześniejszego leczenia, chorzy z R/R DLBCL mogą być leczeni także piksantronem. w przypadku braku odpowiedzi na leczenie II linii, pacjenci powinni być także kwalifikowani do leczenia kolejnej linii, najlepiej w ramach badań klinicznych nad nowymi częstkami.

Wśród pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych w przypadku pierwszego nawrotu/progresji choroby wytyczne ESMO 2015 zalecają chemioterapię ratunkową opartą na związkach platyny i/lub gemcytabinie, udział w badaniach klinicznych lub jeśli występują kolejne nawroty/progresja również leczenie paliatywne. Zalecenia ESMO 2018 skupiające się na leczeniu osób starszych z DLBCL w przypadku nawrotu choroby wskazują, iż w przypadku pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych macierzystych, zalecane jest stosowanie schematów chemioterapii opartych na rytuksymabie (R-DHAP, R-ESHAP lub R-ICE) w zmniejszonej dawce, bądź schematu R-GemOx. Rekomendowane są również chemioterapeutyki stosowane w monoterapii, tj. bendamustyna lub piksantron.

Amerykańskie wytyczne NCCN 2021 zalecają u pacjentów z R/R DLBCL udział w badaniach klinicznych, terapię anty-CD19 komórkami CAR-T (po co najmniej 2 schematach chemioterapii, jeśli nie była wcześniej podawana) terapię II i kolejnych linii, paliatywną radioterapię (ISRT) lub najlepsze leczenie podtrzymujące. Wśród preferowanych terapii II i kolejnych linii, wytyczne wskazują na zastosowanie polatuzumabu wedotyny ± rytuksymab ± bendamustyna lub chemioterapię schematem gemcytabina i oksaliplatyna ± rytuksymab. Jako alternatywę do preferowanych schematów, NCCN zaleca zastosowanie terapii będącej przedmiotem oceny, czyli tafasytamab ± lenalidomid, a także: CEPP; CEOP; DA- EPOCH; GDP; gemcytabina, winorelbina ± rytuksymab; rytuksymab w monoterapii. Dodatkowo w leczeniu określonych przypadków, oprócz substancji leczniczych wcześniej wymienionych, można także stosować: brentuksymab wedotyny; bendamustynę ± rytuksymab; ibrutynib; lenalidomid ± rytuksymab.

3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Produkt leczniczy Minjuvi nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

Należy przy tym podkreślić, że Agencja oceniła w 2021 r. trzykrotnie zasadności wydania zgody na refundację produktu Polivy, którego wnioskowane wskazanie refundacyjne częściowo zawiera się w zakresie ocenianego wskazania dla leku Minjuvi.

Dotychczasowe oceny leku Polivy dotyczyły populacji pacjentów dorosłych z nawrotowym/ opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, natomiast w przypadku Minjuvi treść ocenianego wskazania ogranicza populację do pacjentów niekwalifikujących się do konkretnego rodzaju przeszczepu komórek macierzystych – autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (autologous stem cell transplant, ASCT). Analizując charakterystykę populacji z badań rejestracyjnych dotyczących obu leków, populacja z badania leku Minjuvi w porównaniu do populacji z badania leku Polivy miała wyższą medianę wieku (72 lata vs 69 lat), wyższy odsetek pacjentów rasy białej (89% vs 71%), wyższy odsetek pacjentów ze stanem sprawności 0-1 według ECOG (91,4% vs 80%), a także niższy odsetek pacjentów po ≥ 3 wcześniejszych terapiach (7,4% vs 46%).

Pierwsza ocena Agencji dotyczyła zasadności uwzględnienia produktu leczniczego Polivy w Wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego. Opinia Rady Przejrzystości była pozytywna, dodatkowo produkt leczniczy Polivy został włączony do opublikowanego przez Prezesa AOTMiT Wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności z dnia 26 lutego 2021 r.¹

Kolejna opinia Rady Przejrzystości dotyczyła wskazania priorytetowych technologii medycznych z listy technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności przygotowywanej przez Ministra Zdrowia – Polivy nie zostało umieszczone na liście leków, które należy traktować priorytetowo.

Ostatnia ocena leku Polivy dotyczyła wskazania refundacyjnego definiowanego przez kryteria kwalifikacji do złożonego wraz z wnioskiem projektu programu lekowego "Leczenie opornego /nawrotowego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) (ICD-10 C83)". Wówczas zarówno Stanowisko Rady Przejrzystości jak i rekomendacja Prezesa były pozytywne pod warunkiem pogłębienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz wdrożenia dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka opartego o uzyskane efekty zdrowotne. Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ z dnia 20 grudnia 2021 r. pomimo pozytywnej rekomendacji Prezesa AOTMiT nie objęto leku Polivy refundacją w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Rekomendacje Agencji dotyczące technologii medycznej o zbliżonym wskazaniu do ocenianego

Nr i data wydania	Opinia RP
Opinia Rady Przejrzystości nr 35/2021 z dnia 22 lutego 2021 r. 35/2021	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne uwzględnienie w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności następujących pozycji, spośród przedstawionych przez Agencję do oceny Rady:</p> <p>Polivy (polatuzumab wedotyny) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym/ opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych;</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Dokonując wyboru technologii zakwalifikowanych do oceny AOTMiT w ramach opracowania wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności, w zakresie chorób onkologicznych i chorób rzadkich, Rada Przejrzystości przyjęła następujące kryteria: 1. Istotność schorzenia (lub wskazania szczegółowego), na które składają się ciężkość skutków i występowanie w Polsce; 2. Zaspokojenie potrzeby zdrowotnej dostępność w Polsce i skuteczność technologii leczniczej w tym schorzeniu; 3. Siła wnioskowanej interwencji, uwzględniając jej skuteczności bezpieczeństwo (działania niepożądane) w rozpatrywanym wskazaniu; 4. Istotność najważniejszego punktu końcowego; 5. Dystans innowacyjny – różnica pomiędzy siłą wnioskowanej technologii a aktualnym zaspokojeniem potrzeb zdrowotnych w danym wskazaniu – jako sumaryczny miernik innowacji wynikowej; 6. Jakość dowodów naukowych; 7. Innowacyjność procesowa technologii – czy jej działanie jest innowacyjne biorąc pod uwagę punkt uchwytu i mechanizm działania; 8. Koszty terapii; 9. Koszty efektu zdrowotnego (preferencyjnie LYG); 10. Impakt budżetowy, przy uwzględnieniu wielkości populacji docelowej.</p> <p><u>Uwagi Rady:</u></p>

¹ Wykaz TLI Prezesa AOTMiT: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/wykaz_tli.pdf

Nr i data wydania	Opinia RP
	Wyboru dokonywano spośród technologii przedstawionych w raporcie AOTMiT, które Europejska Agencja Leków zarejestrowała jako leki służące do terapii chorób nowotworowych lub określonych jako sieroce w okresie od 1 stycznia do 26 listopada 2020 r. Wyboru dokonano poprzez ocenę poszczególnych kryteriów w skali punktowej dla wszystkich preparatów, a następnie wybór tych, które w opinii członków Rady uzyskały najwyższą ocenę łączną, przy czym w odniesieniu do punktów 1-7 punktacja miała charakter rosnący wraz ze wzrostem istotności poszczególnych chorób i innowacyjności technologii, a w przypadku punktów 8-10 malejąca wraz ze wzrostem kosztów terapii.
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 51/2021 dnia 31 marca 2021 r. 51/2021</p>	Rada Przejrzystości dokonała oceny wszystkich technologii zawartych na wykazie leków o wysokim poziomie innowacyjności, przygotowanym przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, które uważa za innowacyjne w różnym stopniu. Rada Przejrzystości nie umieściła Polivy na liście leków, które należy traktować priorytetowo.
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 55/2021 z dnia 24 maja 2021 r. 55/2021</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Polivy (polatuzumabum vedotinum), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 140 mg, 1 fiol. proszku, kod EAN: 07613326024143 w ramach programu lekowego: „Leczenie opornego /nawrotowego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) (ICD-10 C83)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem poprawienia RSS.</p> <p>Rada Przejrzystości nie akceptuje propozycji instrumentu dzielenia ryzyka i wnioskuje jego oparcie o efekt leczenia w ten sposób, by płatnik nie ponosił kosztów leczenia preparatem Polivy chorych, u których przeżycie całkowite było krótsze niż mediana przeżycia całkowitego w ramieniu kontrolnym badania GO29365.</p> <p>Rada zgłasza następujące uwagi do projektu programu lekowego: wymóg pierwotnego niekwalifikowania się pacjenta do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych przy spełnianiu łącznie wszystkich pozostałych kryteriów włączenia do programu powinien być rozumiany w ten sposób, że w razie uzyskania dobrej odpowiedzi na leczenie Polivy-BR i poprawy stanu chorego mogą ustąpić przeciwwskazania do przeszczepienia komórek krwiotwórczych i pacjent może być wtórnie zakwalifikowany do takiej procedury. Powinno to znaleźć odzwierciedlenie w zapisach programu lekowego.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 55/2021 z dnia 28 maja 2021 r. 55/2021</p>	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją leku Polivy (polatuzumab wedotyiny) w ramach programu lekowego: „Leczenie opornego/nawrotowego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) (ICD-10 C83)” i wydawanie go bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej pod warunkiem pogłębienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz wdrożenia dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka opartego o uzyskane efekty zdrowotne.

3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu określono na podstawie EPAR, odnalezionych wytycznych klinicznych i badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego.

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne. Ponadto sprawdzono dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej lub nieobjętych refundacją.

3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

wg EPAR:

- oxaliplatyna ± gemcytabina;
- bendamustyna + rytuksymab;
- terapia anty-CD19 komórkami CAR-T;
- polatuzumab wedotyny ± rytuksymab ± bendamustyna;
- lenalidomid ± rytuksymab;
- udział w badaniach klinicznych nad nowymi lekami.

wg odnalezionych wytycznych klinicznych:

- piksantron;
- oxaliplatyna ± gemcytabina;
- oxaliplatyna + gemcytabina + rytuksymab;
- deksametazon + cytarabina + cisplatyna ± rytuksymab; · gemcytabina, deksametazon, karboplatyna ± rytuksymab;
- etopozyd + solumedrol + cytarabina + cisplatyna ± rytuksymab;
- ifosfamid + karboplatyna + etopozyd ± rytuksymab w zmniejszonej dawce;
- bendamustyna w monoterapii;
- terapia anty-CD19 komórkami CAR-T;
- polatuzumabu wedotyny ± rytuksymab ± bendamustyna;
- cyklofosfamid, etopozyd, prednizon, prokarbazyna ± rytuksymab;
- cyklofosfamid, etopozyd, winkrystyna, prednizon ± rytuksymab;
- dostosowana dawka etopozydu, prednizonu, winkrystyny, cyklofosfamidu, doksorubicyny;
- gemcytabina + deksametazon + cisplatyna; · gemcytabina, winorelbina ± rytuksymab;
- rytuksymab w monoterapii;
- brentuksymab wedotyny w monoterapii;
- bendamustyna ± rytuksymab;
- ibrutynib w monoterapii;
- lenalidomid ± rytuksymab;
- udział w badaniach klinicznych nad nowymi lekami;
- paliatywna radioterapia (ISRT);
- najlepsze leczenie podtrzymujące.

wg badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego:

- brak, badanie jednoramienne.

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r. w ocenianym wskazaniu refundowane są następujące substancje czynne:

w ramach chemioterapii (katalog C) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego rozlanego ICD-10: C83.3:

- 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;
 - metotrekstat;
 - pegaspargaza;
 - rytuksymab;
 - tiotepa;
 - tioguanina;
 - winkrystyna
 - pleryksafor;
 - mitoksantron.

w ramach programu lekowego B.93: „Piksantron w leczeniu chorych na chłoniaki złośliwe (ICD-10: C83, C85)”:

Kryteria kwalifikacji do programu lekowego to m.in.:

- potwierdzony histologicznie agresywny chłoniak nieziarniczny z limfocytów B (ICD- 10:C83, C85);
- wiek \geq 18 rok życia;
- stan sprawności według WHO 0-2;
- udokumentowane niepowodzenie 2-giej lub 3-ciej linii chemioterapii (lek może być zastosowany tylko w 3 lub 4 linii leczenia);
- LVEF \geq 45% - ocena metodą ECHO; niewystępowanie niewyrównanej niewydolności serca lub niestabilnego zespołu wieńcowego.

Brak kwalifikacji do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych nie stanowi wykluczenia z udziału pacjentów w programie lekowym.

w ramach refundacji aptecznej we wskazaniu „nowotwory złośliwe”, m.in.:

- busulfan;
- chlorambucyl;
- cyklofosfamid;
- hydroksykarbamid;
- merkaptopuryna;
- tioguanina;
- prednizon;
- deksametazon (nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające - w przypadkach innych niż określone w ChPL; nowotwory złośliwe - premedykacja - w przypadkach innych niż określone w ChPL).

3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.

W przypadku braku opcji terapeutycznej pacjenci poddawani są najlepszej terapii podtrzymującej (dostępne leczenie w ramach LZ) lub też biorą udział w badaniach klinicznych.

Ponadto zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 31 grudnia 2020 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego

(Dz.U. 2021 poz. 290) objęte finansowaniem jest również autologiczne i allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych oraz radioterapia – terapie zalecane przez wytyczne w przypadku DLBCL, jednak oceniana technologia jest wskazana u pacjentów niekwalifikujących się do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Należy przy tym podkreślić, że zgodnie z wytycznymi PTOK 2020, u wybranych młodszych pacjentów (< 40.-50. r.ż.) z nawrotem choroby po wcześniejszym leczeniu za pomocą auto-HSCT lub u których przeprowadzenie auto-HSCT jest niemożliwe ze względu na brak wystarczającej liczby autologicznych komórek krwiotwórczych do przeszczepienia, rozważa się przeszczep allogeniczny (allo-HSCT), dlatego opcją terapeutyczną dostępną w ramach świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego może być w niektórych przypadkach allo-HSCT.

Produkt leczniczy Minjuvi jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z lenalidomidem. **Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ lenalidomid nie jest refundowany w omawianym wskazaniu (dla kodu ICD-10 C 83.3).** Lenalidomid jest refundowany ramach katalogu B, w programach lekowych: B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD10 C90.0)” oraz B.84 „Lenalidomid w leczeniu pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q (D46)”.

Należy podkreślić, że oprócz lenalidomidu część z zalecanych w wytycznych technologii medycznych znajduje się na wykazie leków refundowanych, ale jest finansowana w odmiennych wskazaniach do ocenianego, m.in.: terapia anty-CD19 komórkami CAR-T w ramach programu lekowego B.65 "Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10 C91.0)", brentuksymab wedotyny w ramach programu lekowego B.66 "Leczenie chorych na pierwotne chłoniaki skórne T – komórkowe (ICD – 10: C 84)" oraz B.77 "Leczenie chorych na chłoniaki cd30+ (C 81)", ibrutynib w ramach programu lekowego B. 92 "Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (ICD 10: C91.1)".

W ramach obowiązujących w Polsce mechanizmów refundacyjnych, wśród pozostałych zalecanych opcji terapeutycznych część z nich jest refundowana w ramach katalogu chemioterapii (ICD-10: C83.3), m.in.: karboplatyna, cisplatyna; cyklofosfamid, cytarabina, doksorubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, rytuksymab, winkrystyna. Deksametazon rekomendowany w różnych schematach chemioterapii jest objęty refundacją apteczną w ramach wskazań pozarejestacyjnych (off-label) jako premedykacja/ leczenie wspomagające. Opcją leczenia finansowaną w ramach programu lekowego (B.93) jest piksantron, który zgodnie z wytycznymi europejskimi i polskimi może być skuteczny u pacjentów z nawrotowym/opornym DLBCL, którzy nie wykazują odpowiedzi po dwóch wcześniejszych liniach leczenia.

3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B (DLBCL, ang. diffuse large B-cell lymphoma) to grupa nowotworów układu chłonnego wywodząca się z dojrzałych obwodowych limfocytów B, pochodzących z ośrodków rozmnażania. DLBCL może powstać *de novo*, a także może powstać z wcześniejszego/istniejącego chłoniaka o niskim stopniu złośliwości (indolentnego), takiego jak chłoniak grudkowy (FL) lub chłoniak strefy brzeżnej (MZL), wówczas jest on powszechnie określany jako chłoniak ulegający transformacji. Pierwotnym umiejscowieniem DLBCL są najczęściej węzły chłonne, ale w 40% pierwotna lokalizacja może być pozawęzłowa (najczęściej przewód pokarmowy lub jądra, tarczyca, skóra, pierś, kości, mózg, u części pacjentów zajęty jest szpik kostny).

DLBCL jest najczęstszym chłoniakiem NHL u dorosłych (30-40% przypadków). Występuje w każdej grupie wiekowej, ale częstość wzrasta wraz z wiekiem – 50% chorych na DLBCL ma >65 lat. DLBCL najczęściej diagnozuje się w wieku 65-74 lat, przy czym mediana wieku rozpoznania wynosi 70 lat. Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w Polsce w 2019 r. na chłoniaki nieziarnicze rozlane (ICD-10: C83) zachorowało łącznie 1 510 osób z niewielką przewagą płci męskiej (720 kobiet, 790 mężczyzn). Surowy współczynnik zachorowalności wyniósł 3,6/100 tys. u kobiet i 4,3/100 tys. u mężczyzn. Zgony stwierdzono łącznie wśród 506 osób z nieznaczną przewagą płci żeńskiej (254 kobiet, 252 mężczyzn), wsp. surowy na 100 tys. mieszkańców wyniósł odpowiednio 1,3 u kobiet i 1,4 u mężczyzn.

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B należą do chłoniaków agresywnych, w przebiegu których przeżycie chorych bez leczenia wynosi od kilku do kilkunastu miesięcy. DLBCL cechuje znaczna wrażliwość na immunochemioterapię i radioterapię, dlatego też u chorych na DLBCL leczenie powinno być wdrożone jak najwcześniej, a u zdecydowanej większości zasadniczym celem terapeutycznym powinno być uzyskanie całkowitej remisji i wyleczenia. Rokowanie u chorych na DLBCL zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania choroby i czynników rokowniczych. Odsetek wystąpienia odpowiedzi całkowitej (CR) u chorych w stopniu zaawansowania I–II według Ann Arbor wynosi prawie 100%, a przeżyć 5-letnich ponad 85%. w stopniu zaawansowania III–IV według Ann Arbor odsetek CR wynosi około 75%, a przeżyć 5-letnich 50–60%.

Populację docelową rozpatrywaną w ramach niniejszej analizy stanowią dorośli chorzy z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Nawrotowy DLBCL oznacza pojawienie się nowych zmian po uzyskaniu odpowiedzi na wcześniej stosowane leczenie, natomiast oporny DLBCL stwierdzany jest w przypadku braku uzyskania odpowiedzi na wcześniej stosowaną terapię. Przyjmuje się, że u około 20-30% chorych z DLBCL występuje nawrót choroby, a u 10-15% chorych występuje pierwotna oporność na leczenie. Większość nawrotów pojawia się w pierwszych 3 latach trwania choroby, tylko 10% występuje później niż 5 lat od zakończenia leczenia. Rokowania pacjentów z nawracającym/opornym na leczenie DLBCL są słabe. Po niepowodzeniu terapii pierwszej linii, główną kwestią przy określaniu metody leczenia w drugiej linii jest to, czy pacjent jest kandydatem do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych. Jak wskazano powyżej oceniana populacja chorych obejmuje chorych którzy nie kwalifikują się do ASCT. Wyniki leczenia pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia pozostają słabe, z medianą całkowitego przeżycia (OS) wynoszącą około 6 miesięcy. Należy zauważyć dodatkowo, że u chorych w podeszłym wieku stosowana intensywność dawki leków jest zwykle mniejsza niż u chorych młodszych, co także wpływa na rokowanie w tej grupie chorych.

Możliwości leczenia pacjentów, u których doszło do nawrotu lub progresji choroby po leczeniu drugiej linii DLBCL lub którzy nie kwalifikują się do ASCT, są ograniczone. w przypadku tych pacjentów wytyczne Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej (ESMO) zalecają udział w badaniach klinicznych, leczenie schematami ratunkowymi opartymi na platynie i/lub gemcytabinie (z lub bez RTX).

W odnalezionych wytycznych opisujących postępowanie w leczeniu nawrotowego/opornego (R/R) chłoniaka rozlanego z dużych komórek B, terapia tafasytamabem w skojarzeniu z lenalidomidem rekomendowana jest przez amerykańskie NCCN 2021 szczególnie w przypadku pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Polskie wytyczne PTOK 2020 oraz europejskie wytyczne ESMO 2015/2018 nie rekomendują terapii będącej przedmiotem oceny – należy jednak podkreślić, że wytyczne zostały opublikowane przed zarejestrowaniem tafasytamabu przez EMA.

W polskich wytycznych PTOK 2020 nie przedstawiono rekomendowanych schematów chemioterapii możliwych do zastosowania w leczeniu pacjentów z nawrotowym/opornym (R/R) DLBCL. Ponadto przedstawiono informację, iż u chorych z R/R DLBCL, niekwalifikujących się do auto-HSCT, wartościową opcją terapeutyczną jest zastosowanie polatuzumabu wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem. Po wykazaniu nieskuteczności co najmniej dwóch linii wcześniejszego leczenia, chorzy z R/R DLBCL mogą być leczeni także piksantronem. w przypadku braku odpowiedzi na leczenie II linii, pacjenci powinni być także kwalifikowani do leczenia kolejnej linii, najlepiej w ramach badań klinicznych nad nowymi cząstkami.

Wśród preferowanych terapii II i kolejnych linii, najnowsze wytyczne NCCN 2021 wskazują na zastosowanie polatuzumabu wedotyny ± rytuksymab ± bendamustyna lub chemioterapię schematem gemcytabina i oksaliplatyna ± rytuksymab. Jako alternatywę do preferowanych schematów, NCCN zaleca zastosowanie terapii będącej przedmiotem oceny, czyli tafasytamab ± lenalidomid, a także: CEPP; CEOP; DA- EPOCH; GDP; gemcytabina, winorelbina ± rytuksymab; rytuksymab w monoterapii. Dodatkowo w leczeniu określonych przypadków, oprócz substancji leczniczych wcześniej wymienionych, można także stosować: brentuksymab wedotyny; bendamustynę ± rytuksymab; ibrutynib; lenalidomid ± rytuksymab oraz terapię anty-CD19 komórkami CAR-T. Pomimo nowych zatwierdzonych terapii, takich jak CAR-T i polatuzumab wedotyny, nadal istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna dla pacjentów z R/R DLBCL, którzy nie kwalifikują się do ASCT.

Produkt leczniczy Minjuvi jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z lenalidomidem. Zgodnie z Obwieszczeniem MZ w omawianym wskazaniu (dla kodu ICD-10 C 83.3) lenalidomid nie jest refundowany w ocenianym wskazaniu. Należy podkreślić, że oprócz lenalidomidu część z zalecanych w wytycznych technologii medycznych znajduje się na wykazie leków refundowanych, ale jest finansowana w odmiennych wskazaniach do ocenianego, m.in.: terapia anty-CD19 komórkami CAR-T, brentuksymab wedotyny oraz ibrutynib.

W ramach obowiązujących w Polsce mechanizmów refundacyjnych, rekomendowane w wytycznych klinicznych opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu nawrotowego/opornego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B i brakiem kwalifikacji do ASCT, są w większości refundowane. Opcją leczenia finansowaną w ramach programu lekowego (B.93) jest piksantron, który zgodnie z wytycznymi europejskimi i polskimi może być skuteczny u pacjentów z nawrotowym/opornym DLBCL, którzy nie wykazują odpowiedzi po dwóch wcześniejszych liniach leczenia. Dodatkowo, wśród leków zalecanych w wytycznych w analizowanym wskazaniu i finansowanych w ramach katalogu C (ICD-10: C83.3) są: karboplatyna, cisplatyna; cyklofosamid, cytarabina, doksorubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, rytuksymab, winkrystyna. Deksametazon rekomendowany w różnych schematach chemioterapii jest objęty refundacją w ramach wskazań pozarejestacyjnych (off-label) jako premedykacja/ leczenie wspomagające.

W przypadku braku opcji terapeutycznej pacjenci poddawani są najlepszej terapii podtrzymującej (dostępne leczenie w ramach LZ) lub też biorą udział w badaniach klinicznych.

Ponadto zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 31 grudnia 2020 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz.U. 2021 poz. 290) objęte finansowaniem jest również autologiczne i allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych oraz radioterapia – terapie zalecane przez wytyczne w przypadku DLBCL, jednak oceniana technologia jest wskazana u pacjentów niekwalifikujących się do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Należy przy tym podkreślić, że zgodnie z wytycznymi PTOK 2020, u wybranych młodszych pacjentów (< 40.-50. r.ż.) z nawrotem choroby po wcześniejszym leczeniu za pomocą auto-HSCT lub u których przeprowadzenie auto-HSCT jest niemożliwe ze względu na brak wystarczającej liczby autologicznych komórek krwiotwórczych do przeszczepienia, rozważa się przeszczep allogeniczny (allo-HSCT), dlatego opcją terapeutyczną dostępną w ramach świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego może być w niektórych przypadkach allo-HSCT.

4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

4.1 Szacowanie wielkości populacji

4.1.1. Opis metodyki

Populację docelową zdefiniowano w oparciu o ChPL ocenianej technologii. Zgodnie z ChPL Minjuvi, tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem wskazany jest w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem nieziarniczym rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.

1. Założenia na podstawie wytycznych PTOK 2020 i dokumentu EPAR Minjuvi:

Wytyczne PTOK 2020 oraz EPAR Minjuvi wskazują, iż Chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL) jest najczęstszym chłoniakiem nieziarniczym (NHL) u dorosłych – według wytycznych stanowi 30–40% wszystkich przypadków zachorowań NHL, natomiast według EPAR 30-58%. Dodatkowo, w obu źródłach danych założono, że u około 20-30% chorych z DLBCL występuje nawrót choroby, a u 10-15% chorych występuje pierwotna oporność na leczenie. Biorąc pod uwagę oba źródła danych w oszacowaniach populacyjnych przyjęto :

odsetek pacjentów dorosłych z rozpoznaniem DLBCL z ogólnej populacji osób z rozpoznaniem NHL:

- 44 % (wartość środkowa z przedziału 30-58%)

odsetek pacjentów dorosłych z nawrotowym/opornym DLBCL:

- 20 % (wartość środkowa z przedziału 10-30%)

2. Liczba nowych przypadków z rozpoznaniem ICD-10 C83 na podstawie danych z KRN:

Chłoniak rozlany z dużych komórek B jest głównie klasyfikowany według rozpoznania ICD-10 C83 (chłoniaki nieziarnicze rozlane).

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów dotyczącymi rocznej liczby zachorowań na chłoniaka nieziarniczego rozlanego, w roku 2019 zarejestrowano 1 468 zachorowań na te nowotwory z zawężeniem liczebności populacji do osób dorosłych (≥ 20 r. ż. zgodnie z przyjętym podziałem na grupy wiekowe w raporcie KRN).

Dostępne dane KRN za lata 2016-2019 posłużyły do określenia prognozy zachorowalności na ICD-10 C83 na kolejne lata. Prognozę danych wykonano w oparciu o trend liniowy. Wykres przedstawiający prognozę szacowania zachorowalności w kolejnych latach znajduje się w załącznikach.

3. Szacowanie wielkości populacji docelowej:

Punkt wyjścia stanowi prognoza zachorowalności na ICD-10 C.83 na 2022 r. Uzyskaną liczbę nowych przypadków zachorowań na ICD-10 C83 ograniczono do pacjentów dorosłych z DLBCL (44%), następnie uzyskaną populację pacjentów z DLBCL zawężono do pacjentów charakteryzujących się nawrotowym/opornym przebiegiem choroby (20 %).

Oszacowanie dotyczące wielkości populacji docelowej w 2022r. na podstawie danych KRN przedstawiono poniżej i zaokrąglano do wartości całkowitych:

Wielkość populacji docelowej: 138 ($1\,571 \cdot 0,44 \cdot 0,2$)

Należy podkreślić, że uzyskany wynik obliczono w oparciu o dane dotyczące zapadalności, dlatego by zminimalizować ryzyko błędnego oszacowania, dokonano porównań do danych z AWA Polivy OT.4231.8.2021, gdzie Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu dla leku Polivy, które można uznać za analogiczne do wskazania dla leku Minjuvi.

Zgodnie z opinią ekspertów, obecna liczba dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, wynosi ok.400-500 pacjentów.

Z uwagi na zauważalną rozbieżność w oszacowaniach populacji docelowej opartych na zapadalności z danych KRN i oszacowaniach własnych przedstawionych przez ekspertów, przyjęto poniższe założenia:

- wskazany przez ekspertów przedział 400-500 pacjentów stanowi odpowiednio prawdopodobną i górną granicę wielkości populacji docelowej.
- wartość środkowa podanego przez ekspertów przedziału liczebności populacji docelowej wynosząca 450 i wielkość populacji docelowej oszacowana na podstawie danych KRN wynosząca 138, posłużyły do obliczenia dolnej granicy wielkości populacji stanowiącej średnią z obu liczb $[(138+450)/2]$.

Oszacowanie wielkości populacji docelowej przedstawiono poniżej:

Wielkość populacji docelowej: 400

Wielkość populacji docelowej dolna granica: 294

Wielkość populacji docelowej górna granica: 500

4. Oszacowanie wielkości populacji osób dorosłych z nawrotowym/opornym DLBCL u których oceniana technologia może być zastosowana:

Z uwagi na fakt, iż oceniana technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną w leczeniu analizowanej populacji chorych, założono wariant maksymalny przejmowania 100% rynku w i i II roku refundacji. Przyjęto, że wszyscy pacjenci będą stosować lek Minjuvi. Należy zaznaczyć, że w rzeczywistości nie wszyscy pacjenci otrzymają ocenianą technologię. Ww. oszacowania można traktować jak górną granicę oszacowania populacji docelowej.

W szacowaniach populacji w drugim roku nie uwzględniono możliwość kumulacji pacjentów, którzy będą kontynuowali leczenie ocenianym lekiem, z uwagi na medianę czasu trwania leczenia tafasytamabem w badaniu rejestracyjnym L-MIND równą 9,2 miesiąca.

W oszacowaniach uwzględniono wskazany przez ekspertów przedział 400-500 pacjentów stanowi odpowiednio prawdopodobną i górną granicę szacowanej populacji w i i II roku. Natomiast do wyznaczenia dolnej granicy wielkości populacji uwzględniono prognozę zachorowalności na ICD-10 C.83 w 2023 r. (I rok analizy) oraz 2024 r. (II rok analizy). Następnie uzyskaną liczbę nowych przypadków zachorowań na ICD-10 C.83 ograniczono do pacjentów dorosłych z nawrotowym/opornym DLBCL. Kolejnym krokiem było skorygowanie uzyskanej liczebności populacji o dane epidemiologiczne od ekspertów. w rezultacie dolne granice wielkości populacji leczonych badanym lekiem różniły się +/- 1 pacjent w danym roku.

5. Ograniczenia szacowania populacji docelowej:

Z uwagi na zauważalną rozbieżność w oszacowaniach populacji docelowej Agencji opartych na zapadalności z danych KRN i oszacowaniach własnych przedstawionych przez ekspertów, w AWA Polivy, uzyskana wielkość populacji docelowej oraz populacji leczonej badanym lekiem w i i II roku horyzontu jest obarczona dużą niepewnością oszacowań.

Dodatkowo, wartości te uwzględniają pacjentów, którzy nie kwalifikują się oraz którzy kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Minjuvi powinien być stosowany w leczeniu, dorosłych pacjentów którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.

4.1.2. Wyniki oszacowań

- Nowe przypadki rocznie: 294-500
- Liczba osób leczonych rocznie: 295-500
- Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku: 400, (294 - 500)
- Szacowana populacja w pierwszym roku: 400, (295 - 500)
- Szacowana populacja w drugim roku: 400, (296 - 500)

4.1.3. Oszacowania w okresie stabilnym

Brak danych dla okresu stabilnego. Zgodnie z ChPL Minjuvi mediana czasu trwania leczenia tafasytamabem w badaniu L-MIND wynosiła 9,2 miesiąca (zakres: 0,23-54,67 miesiąca). Biorąc pod uwagę powyższe, założono, że nie będzie zachodziło kumulowanie się pacjentów leczonych z roku na rok.

4.2 Podsumowanie szacowania populacji

Dane z bazy KRN, raportu EPAR, polskich wytycznych PTOK i oszacowaniach eksperckich z AWA Polivy pozwoliły na oszacowanie wielkości populacji docelowej, która wyniosła 400 osób (min 294, max 500).

Punkt wyjścia do wyznaczenia wielkości populacji docelowej oraz populacji leczonej ocenianą technologią (wariant prawdopodobny oraz górna granica) stanowiły oszacowania epidemiologiczne przedstawione przez ekspertów w AWA Polivy (400-500 pacjentów).

Wielkość populacji docelowej na podstawie danych KRN dotyczących prognozy zachorowalności na ICD-10 C.83 na kolejne lata w oparciu o trend liniowy oraz przedstawionych w piśmiennictwie odsetków dotyczących pacjentów z nawrotowym/opornym DLBCL, była znacznie niedoszacowana względem wartości podanych przez ekspertów. w związku z powyższym, wielkość populacji oszacowana na podstawie danych KRN (138 pacjentów) oraz wartość środkowa podanego przez ekspertów przedziału liczebności populacji docelowej (450 pacjentów), posłużyły do obliczenia dolnej granicy wielkości populacji docelowej stanowiącej średnią z obu liczb.

Zgodnie z ChPL Minjuvi mediana czasu trwania leczenia tafasytamabem w badaniu L-MIND wynosiła 9,2 miesiąca (zakres: 0,23-54,67 miesiąca). Biorąc pod uwagę powyższe, założono, że nie będzie zachodziło kumulowanie się pacjentów leczonych z roku na rok.

Z uwagi na fakt, iż oceniana technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną w leczeniu analizowanej populacji chorych, założono wariant maksymalny przejmowania 100% rynku w i i II roku refundacji. Przyjęto, że wszyscy pacjenci będą stosować lek Minjuvi. Należy zaznaczyć, że w rzeczywistości nie wszyscy pacjenci otrzymają ocenianą technologię. Ww. oszacowania można traktować jak górną granicę oszacowania populacji docelowej.

5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

5.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących tafasytamab we wskazaniu Do stosowania 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 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (autologous stem cell transplant, ASCT) przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji: Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 2022-01-07. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 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 6. Kryteria włączenia publikacji do analizy

Kryterium włączenia badań		Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Do stosowania 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 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (autologous stem cell transplant, ASCT).	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	tafasytamab	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
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 in vitro

5.2 Opis badań

Do przeglądu systematycznego włączono 1 pierwotne badanie jednoramienne, będące badaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Minjuvi. Charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
<p><u>Typ:</u> Jednoramienne, otwarte badanie fazy 2</p> <p><u>Akronim:</u> MOR208C203 (L-MIND), NCT02399085</p> <p><i>Duell 2021</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Badanie to było sponsorowane przez MorphoSys AG.</p>	<p><u>liczba ośrodków (wieloośrodkowe):</u> wieloośrodkowe (53 lokalizacje, w tym 7 ośrodków w Polsce)</p> <p><u>liczba ramion:</u> 1</p> <p><u>randomizacja:</u> -</p> <p><u>zaślepienie:</u> -</p> <p><u>typ hipotezy:</u> -</p> <p><u>okres obserwacji:</u> Opublikowana analiza pierwotna badania L-MIND (data odcięcia danych: 30 listopada 2018 r.) została przeprowadzona, gdy wszyscy pacjenci zakończyli co najmniej 12-miesięczną obserwację.</p> <p>Dane z długoterminowej analizy dotyczą danych po 35 miesiącach obserwacji (data odcięcia danych: 30 października 2020 r.).</p> <p>Pełny zestaw analiz obejmował pacjentów, którzy otrzymywali zarówno tafasytamab, jak i lenalidomid, i wykorzystano go do analizy wyników skuteczności. Zestaw do analizy bezpieczeństwa obejmował pacjentów, którzy otrzymali jakiegokolwiek badany lek.</p> <p><u>inne informacje:</u> Badanie składało się z kilku etapów:</p> <p>badanie przesiewowe --> leczenie skojarzone (tafasytamab + lenalidomid) --> leczenie tafasytamabem w monoterapii --> okres obserwacji po zakończeniu leczenia</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat; potwierdzone histologicznie DLBCL [NOS; chłoniak z dużych komórek B bogaty w komórki T/histiocyty (T/HRLBCL); DLBCL EBV-dodatni u osób starszych; chłoniak grudkowy stopnia 3b; chłoniak złożony z komponentą DLBCL z późniejszym nawrotem DLBCL; transformacja chłoniaka o niskim stopniu złośliwości (chłoniak grudkowy, chłoniak strefy brzeżnej, przewlekła białaczka limfocytowa) do DLBCL] zgodnie z klasyfikacją Revised European American Lymphoma/World Health Organization (REAL/WHO)]; świeżo pobrany od chorego wycinek tkanki zmienionej nowotworowo w celu oceny histopatologicznej (wyjątek: dostępność tkanki nowotworowej zatopionej w parafinie, uzyskanej ≤ 3 lata przed rekrutacją do badania); stan ogólny według skali ECOG wynoszący 0-2; nawrotowa i/lub oporna na leczenie choroba z udokumentowanymi dowodami progresji choroby po ostatnio zastosowanym schemacie leczenia zgodnie z kryteriami odpowiedzi International Working Group (IWG) Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma: pierwotną oporność na leczenie zdefiniowano jako chorobę postępującą w trakcie leczenia pierwszego rzutu i/lub wykazującą odpowiedź mniejszą niż PR w leczeniu pierwszego rzutu lub nawrót/progresja choroby w ciągu < 6 miesięcy od zakończenia leczenia pierwszego rzutu; chorobę oporną na ostatnie leczenie zdefiniowano jako odpowiedź mniejszą niż PR po ostatnio zastosowanej terapii systemowej; chorobę nawrotową/postępującą/nawracającą zdefiniowano jako pojawienie się jakichkolwiek nowych zmian lub zwiększenie o $\geq 50\%$ wcześniej zajętych miejsc z nadiru po ostatniej terapii systemowej; co najmniej jeden mierzalny dwuwymiarowo obszar choroby z dodatnim wynikiem PET (średnica 	<p><u>Interwencja:</u> tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem a następnie tafasytamab w monoterapii</p> <p><u>tafasytamab</u></p> <ul style="list-style-type: none"> cykl 1-3: tafasytamab w dawce 12 mg/kg mc. podawany w infuzji dożylniej w dniach 1, 8, 15 i 22 każdego 28-tygodniowego cyklu (w dniu 4 cyklu 1. pacjenci otrzymali dodatkową dawkę nasycającą); od cyklu 4: tafasytamab podawano w dniach 1 i 15 każdego cyklu do momentu wystąpienia progresji choroby, niedopuszczalnej toksyczności lub przerwania leczenia z jakiegokolwiek innego powodu, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej. <p>*Premedykację, w tym leki przeciwgorączkowe, antagoniści receptora histaminowego H1 i H2 oraz glikokortykosteroidy podawano w ciągu 30–120 minut poprzedzających trzy pierwsze infuzje tafasytamabu.</p> <p><u>lenalidomid</u> Pacjenci samodzielnie przyjmowali lenalidomid doustnie w dawce 25 mg na dobę w dniach 1–21 każdego 28-dniowego</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (objective response rate, ORR) <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> czas trwania odpowiedzi (duration of response, DOR); czas przeżycia bez progresji choroby (progression-free survival, PFS); całkowity czas przeżycia (overall survival, OS); czas do progresji (time to progression, TTP); czas do następnego zabiegu (time to next treatment, TTNT); wskaźnik kontroli choroby (disease control rate, DCR); bezpieczeństwo.

		<p>poprzeczna $\geq 1,5$ cm i średnica prostopada $\geq 1,0$ cm na początku badania);</p> <ul style="list-style-type: none"> • co najmniej jedna, ale nie więcej niż trzy wcześniejsze schematy leczenia systemowego DLBCL, jedna linia terapeutyczna musiała obejmować terapię ukierunkowaną na CD20 (np. rytuksymab); • chorzy niekwalifikujący się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych wg opinii badacza lub chorzy wykazujący niechęć do poddania się intensywnej terapii ratunkowej w tym ASCT (udokumentowanie przyczyny musiało być zawarte w danych źródłowych pacjenta); • wartości laboratoryjne: <ul style="list-style-type: none"> ○ bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1,5 \times 10^9/l$; ○ liczba płytek krwi $\geq 90 \times 10^9/l$; ○ bilirubina całkowita w surowicy $\leq 2,5 \times GGN$ lub $\leq 3 \times GGN$ w przypadku zespołu Gilberta lub zajęcia wątroby przez chłoniaka; ○ aminotransferaza alaninowa, aminotransferaza asparaginianowa i fosfataza a kaliczna $\leq 3 \times GGN$ lub $< 5 \times GGN$ w przypadkach zajęcia wątroby; ○ klirens kreatyniny w surowicy ≥ 60 ml/minutę. • kobiety w wieku rozrodczym: <ul style="list-style-type: none"> ○ nie mogą być w ciąży co zostało potwierdzone ujemnym wynikiem testu ciążowego z surowicy podczas badania przesiewowego oraz nadzorowanego przez personel medyczny testu ciążowego z moczu przed rozpoczęciem terapii badanym lekiem; ○ muszą powstrzymać się od karmienia piersią i oddawania krwi lub komórek jajowych w trakcie badania i przez 3 miesiące po podaniu ostatniej dawki badanego leku; ○ muszą wyrazić zgodę na bieżące testy ciążowe w trakcie badania i po zakończeniu terapii (nawet wtedy, gdy pacjent praktykuje całkowitą i ciągłą abstynencję seksualną); ○ muszą zobowiązać się do dalszej abstynencji od stosunków heteroseksualnych lub zgodzić się na stosowanie i być w stanie stosować się do antykoncepcji z podwójną barierą bez przerwy w trakcie badania i przez 3 miesiące po ostatniej dawce badanego leku. 	<p>cyklu przez maksymalnie 12 cykli.</p> <p><u>Komparator:</u></p> <p>Badanie rejestracyjne produktu leczniczego Minjuvi było wielośrodkowym badaniem fazy II prowadzonym metodą otwartej próby - nie przeprowadzono porównania z komparatorem.</p> <p>Jak wskazano w dokumencie EPAR „Assessment Report”, w porównaniu z danymi historycznymi dotyczącymi monoterapii tafasytamabem i lenalidomidem, wyniki dotyczące ORR i CR uzyskane w badaniu rejestracyjnym są uważane za wysoce istotne klinicznie i pomimo jednoramiennego projektu badania są uważane przez EMA za wystarczające do ustalenia skuteczności w populacji docelowej. w badaniu wykazano również dużą częstość występowania zakażeń, neutropenii i zaburzeń żołądkowo-jelitowych, jednocześnie są one zgodne z oczekiwaniami w chorobach hematologicznych w warunkach nawrotu/oporności na leczenie i są uważane za możliwe do opanowania. Bardziej kompleksowe i długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa tafasytamabu zostaną dostarczone po wydaniu pozwolenia. w podsumowaniu zwrócono uwagę, że korzyści dla zdrowia publicznego wynikające z natychmiastowej dostępności produktu leczniczego Minjuvi przewyższają ryzyko związane z faktem, że nadal wymagane są dodatkowe dane.</p>	
--	--	---	--	--

		<ul style="list-style-type: none"> • mężczyźni (jeśli są aktywni seksualnie) muszą stosować skuteczną barierową metodę antykoncepcji oraz powstrzymać się od oddawania krwi lub nasienia podczas udziału w badaniu i przez 3 miesiące po ostatniej dawce badanego leku. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • inny niż klasyczny typ podtyp histologiczny chłoniaka DLBCL, w tym: pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B (PMBL), chłoniak Burkitta, chłoniaki DLBCL z podwójną/potrójną translokacją, pierwotnie oporny na leczenie DLBCL; • pacjenci, którzy w ciągu 14 dni przed dawkowaniem w 1. dniu: <ul style="list-style-type: none"> ○ nie przegrali terapii ukierunkowanej na CD20, chemioterapii, radioterapii, eksperymentalnej terapii przeciwnowotworowej lub innej terapii specyficznej dla chłoniaka; ○ przeszli poważną operację lub doznali znacznego urazu; ○ otrzymali żywe szczepionki; ○ wymagali otrzymania pozajelitowej terapii przeciwdrobnoustrojowej w przypadku aktywnego, współistniejącego zakażenia; • wcześniejsza terapia ukierunkowana na CD19 lub IMiDs (np. talidomid, lenalidomid); • historia nadwrażliwości na związki o podobnym składzie biologicznym lub chemicznym do tafasytamabu, IMiDs i/lub substancji pomocniczych zawartych w preparatach badanych leków; • przejście ASCT w okresie ≤3 miesiące przed podpisaniem świadomej zgody na udział w badaniu (pacjenci, którzy mają bardziej odległą historię ASCT, muszą wykazać pełną regenerację hematologiczną przed włączeniem do badania); • wcześniejszy przeszczep alogeniczny komórek macierzystych; • historia zakrzepicy/zatorowości żył głębokich, groźnej choroby zakrzepowo-zatorowej, znanej trombofilii lub wysokiego ryzyka incydentu zakrzepowo-zatorowego; • w toku innej terapii przeciwnowotworowej lub eksperymentalnej; 		
--	--	---	--	--

		<ul style="list-style-type: none">• wcześniejszy wywiad dotyczący nowotworów innych niż DLBCL, chyba że pacjentka była wolna od choroby przez ≥ 5 lat przed badaniem przesiewowym, z wyjątkiem: raka podstawonokomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry, raka in situ szyjki macicy, piersi, pęcherza moczowego lub przypadkowe wykrycie histologiczne raka prostaty (stadium TNM T1a lub T1b);• pozytywny wynik serologiczny zapalenia wątroby typu B i/lub C, seropozytywność lub historia aktywnego zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności w wywiadzie (HIV);• chłoniak OUN, klinicznie istotna choroba sercowo-naczyniowa, OUN i/lub inna choroba ogólnoustrojowa. <p>Liczba pacjentów ogółem:</p> <ul style="list-style-type: none">• 81 <p>w grupie interwencji:</p> <ul style="list-style-type: none">• 81 <p>w grupie komparatora:</p> <ul style="list-style-type: none">• -		
--	--	--	--	--

5.3 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

W celu odnalezienia dodatkowych informacji o badaniach klinicznych dotyczących tafasytamabu/MOR00208 przeszukano bazę badań klinicznych zarejestrowanych w clinicaltrials.org. Łącznie w bazie odnaleziono 20 badań, z których większość to badania dotyczące otyłości z niedoboru POMC lub LEPR.

1. Otwarte, wielośrodkowe badanie i fazy mające na celu ocenę bezpieczeństwa i tolerancji, określenie RP2D tafasytamabu w monoterapii w japońskiej populacji z NHL lub tafasytamabu w połączeniu z lenalidomidem w leczeniu R/R DLBCL lub tafasytamabu w skojarzeniu z parsaclisibem w R/R DLBCL lub tafasytamabu w połączeniu z lenalidomidem plus R-CHOP u Japończyków z wcześniej nieleczonym DLBCL (J-MIND). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04661007?term=tafasitamab&draw=2&rank=1>

- obecnie trwa rekrutacja pacjentów do badania
- chłoniak nieziarnicy, chłoniak rozlany z dużych komórek B

2. Jednoramienne, otwarte badanie fazy 1b/2a, którego celem jest ocena czy tafasytamab i parsaclisib można bezpiecznie łączyć w zalecanej dawce fazy 2 (RP2D) i schemacie dawkowania, który został ustalony dla każdego z 2 związków jako opcja leczenia dorosłych uczestników z nowotworami złośliwymi z komórek B (topMIND). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04809467?term=tafasitamab&draw=2&rank=2>

- obecnie trwa rekrutacja pacjentów do badania
- przewlekła białaczka limfocytowa, chłoniak nieziarnicy

3. Otwarte, randomizowane, wielośrodkowe badanie mające na celu ocenę bezpieczeństwa i wstępnej skuteczności tafasytamabu jako dodatek do R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) lub tafasytamabu i lenalidomidu w połączeniu R-CHOP u dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowanym, wcześniej nieleczonym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04134936?term=tafasitamab&draw=2&rank=3>

- badanie w toku
- chłoniak rozlany z dużych komórek B

4. Wielośrodkowe, otwarte badanie fazy II u pacjentów z wcześniej leczonymi chłoniakami strefy brzeżnej. Celem badania jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa tafasytamabu w połączeniu z acalabrutynibem. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04646395?term=tafasitamab&draw=2&rank=4>

- obecnie trwa rekrutacja pacjentów do badania
- chłoniak strefy brzeżnej

5. Celem badania jest porównanie bezpieczeństwa i skuteczności tafasytamabu z BEN w porównaniu z RTX z BEN u dorosłych pacjentów z nawrotem opornego na leczenie DLBCL (B-MIND). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02763319?term=tafasitamab&draw=2&rank=5>

- badanie w toku
- chłoniak rozlany z dużych komórek B

6. Wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie fazy 3, mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa tafasytamabu i lenalidomidu w połączeniu z R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, i prednizon) w porównaniu z R-CHOP u wcześniej nieleczonych pacjentów o wysokim pośrednim i wysokim ryzyku z nowo rozpoznany DLBCL (frontMIND). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04824092?term=tafasitamab&draw=2&rank=6>

- obecnie trwa rekrutacja pacjentów do badania
- chłoniak rozlany z dużych komórek B

7. Randomizowane badanie fazy 3 z podwójnie ślełą próbą, kontrolowane placebo, zaprojektowane w celu sprawdzenia, czy tafasytamab i lenalidomid jako dodatek do rytuksymabu zapewnia lepsze korzyści kliniczne

w porównaniu z lenalidomidem jako dodatek do rytuksymabu u pacjentów z R/R FL klasy 1-3a lub R/R MZL (InMIND). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04680052?term=tafasitamab&draw=2&rank=7>

- obecnie trwa rekrutacja pacjentów do badania
- chłoniak grudkowy, chłoniak strefy brzeżnej

8.Rozszerzony Program Dostępu (EAP) w celu zapewnienia tafasytamabu (MOR208) kwalifikującym się pacjentom z nawrotowym lub opornym na leczenie rozlanym chłoniakiem z dużych komórek B. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04300803?term=tafasitamab&draw=2&rank=8>

- obecnie trwa rekrutacja pacjentów do badania
- chłoniak rozlany z dużych komórek B

9.Otwarte, wieloośrodkowe badanie fazy II, zaprojektowane w celu oceny skuteczności tafasytamabu i lenalinomidu w połączeniu z rytuksymabem u pacjentów w podeszłym wieku z pierwszoliniowym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, oceniane za pomocą ogólnego wskaźnika odpowiedzi (ORR) po 3 cyklach leczenia zgodnie z kryteriami odpowiedzi Lugano. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04974216?term=tafasitamab&draw=2&rank=9>

- nie rozpoczęto rekrutacji uczestników do badania
- chłoniak rozlany z dużych komórek B

10.Randomizowane badanie fazy 1b/2 iberdomidu (CC-220) dodanego do 3 różnych schematów skojarzonych: polatuzumab wedotyny plus rytuksymab (Kohorta A), tafasytamab (Kohorta B), rytuksymab plus gemcytabina i chemioterapia oparta na platynie (Kohorta C) dla uczestników z nawrotowym lub opornym na leczenie agresywnym chłoniakiem z komórek B (R/R a-BCL). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04882163?term=tafasitamab&draw=2&rank=10>

- badanie zostało przerwane
- chłoniak z komórek B

11.W tym badaniu II fazy badano wpływ rytuksymabu, lenalidomidu, acalabrutynibu, tafasytamabu w monoterapii i w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu pacjentów z nowo rozpoznanym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B nie pochodzącym z ośrodka zarodkowego. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04978584?term=tafasitamab&draw=3&rank=11>

- nie rozpoczęto rekrutacji uczestników do badania
- chłoniak rozlany z dużych komórek B

12.Jest to dwukohortowe, wieloośrodkowe, otwarte badanie tafasytamabu (MOR208) w skojarzeniu z idelalizybem lub wenetoklaksem u dorosłych pacjentów z R/R CLL lub R/R SLL wcześniej leczonych inhibitorem BTK (np. ibrutynibem) jako pojedynczym lekiem lub w ramach terapii skojarzonej (COSMOS). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02639910?term=tafasitamab&draw=3&rank=12>

- badanie ukończone
- przewlekła białaczka limfocytowa, mały chłoniak limfocytarny

13.Obswerycyjne, retrospektywne badanie kohortowe w populacji pacjentów leczonych schematami terapii ogólnoustrojowych zalecanych w wytycznych ESMO/NCCN w przypadku nawrotowego lub opornego na leczenie rozlanego chłoniaka z dużych komórek B (R/R DLBCL), w celu porównania wyników z tafasytamabem + lenalidomidem w badaniu L-MIND (RE-MIND-2). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04697160?term=tafasitamab&draw=3&rank=13>

- badanie ukończone
- przewlekła białaczka limfocytowa, chłoniak limfocytarny

Metodyka: Dane zebrano retrospektywnie w okresie od 1 kwietnia do 13 listopada 2020 r. ze szpitali akademickich i publicznych, a także z prywatnych praktyk w Ameryce Północnej, Europie i regionie Azji i Pacyfiku. Aby zapewnić zgodność z kryteriami L-MIND, do badania włączono pacjentów w wieku ≥ 18 lat z histologicznie potwierdzonym DLBCL i którzy otrzymali ≥ 2 terapie systemowe z powodu DLBCL (w tym ≥ 1

terapię anti-CD20). W głównej analizie pacjentów z kohorty L-MIND tafasytamab + LEN dopasowywano do pacjentów z kohorty obserwacyjnej RE-MIND2 przy użyciu dopasowania 1:1 szacowanego wyniku skłonności, zrównoważonego dla sześciu podstawowych cech: wiek (<70 vs. ≥70 lat), oporność na ostatnią linię leczenia (tak vs nie), liczba wcześniejszych linii leczenia (1 vs 2/3), pierwotna oporność w wywiadzie (tak vs nie), wcześniejszy ASCT (tak vs nie), oraz stan sprawności Eastern Cooperative Oncology Group (0-1 vs ≥2).

Analizę wrażliwości przeprowadzono przy użyciu metody odwrotnego ważenia prawdopodobieństw leczenia, obliczając średni wpływ leczenia na pacjenta, w celu wygenerowania zrównoważonych kohort w oparciu o dziewięć cech wyjściowych: wiek, oporność na ostatnią linię terapii, liczbę poprzednich linii terapii, pierwotna oporność na leczenie w wywiadzie, wcześniejszy ASCT, stadium Ann Arbor (I/II vs III/IV), podwyższony poziom LDH (tak vs nie), neutropenia (tak vs nie) i niedokrwistość (tak vs nie). Przeprowadzono dodatkowe analizy wrażliwości uwzględniające brakujące cechy wyjściowe przy użyciu techniki wielokrotnej imputacji. Przedstawiono dane dla terapii tafasytamab + LEN w porównaniu z polatuzumabem wedotyny + bendamustyna + rytuksymabem (pola-BR), rytuksymabem + LEN (R2) i CD19 CAR-T (CAR-T). Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie całkowite (OS). Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR), odsetek odpowiedzi całkowitych (CR), przeżycie bez progresji (PFS) i czas trwania odpowiedzi (DOR).

Wyniki: Spośród 3454 pacjentów włączonych do badania (200 ośrodków), 106, 106 i 149 pacjentów było leczonych odpowiednio pola-BR, R2 i CAR-T. Do analizy porównawczej utworzono dopasowane pary pacjentów, które składały się z: tafasytamab + LEN vs pola-BR, n=24 pary; vs R2, n=33 par; i vs CAR-T, n=37 par. Istotna korzyść dotycząca OS była związana z tafasytamabem + LEN w porównaniu z pola-BR (HR=0,44, 95% CI: 0,20-0,96; p=0,038) i R2 (HR=0,44, 95% CI: 0,22-0,84; p=0,014). Nie było istotnej różnicy w korzyściach dla OS między tafasytamabem + LEN a CAR-T (HR=0,95, 95% CI: 0,47-1,91; p=0,891). ORR wyniósł 62,5% (15/24) dla tafasytamabu + LEN vs 58,3% (14/24) dla pola-BR (p=1.000), 63,6% (21/33) vs 30,3% (10/33) dla R2 (p =0,013) i 59,5% (22/37) vs 75,7% (28/37) dla CAR-T (p=0,214). Poprawę wyników zaobserwowano również w przypadku stosowania tafasytamabu + LEN w przypadku innych drugorzędowych punktów końcowych.

Wnioski: Wyniki tej retrospektywnej analizy kohortowej sugerują, że nowa kombinacja tafasytamab + LEN może znacząco poprawić wyniki zdrowotne, z przedłużoną korzyścią dla przeżycia pacjentów z R/R DLBCL nieuprawnionych do ASCT w porównaniu z terapiami zalecanymi przez NCCN/ESMO. Tafasytamab + LEN poprawiły wyniki przeżycia w porównaniu z polami pola-BR i R2 w ściśle dobranych populacjach pacjentów. Porównywalne wyniki zaobserwowano dla tafasytamabu + LEN w porównaniu z CAR-T. Chociaż oparte na ograniczonej liczbie pacjentów, dane te mogą mieć znaczenie kliniczne w kontekście pojawiających się nowych terapii R/R DLBCL. Projekt badania nie zastępuje danych zrandomizowanych, należy mieć na uwadze, że porównywanie badań klinicznych i dopasowanych retrospektywnych danych rzeczywistych niosą za sobą ograniczenia.

Publikację oraz wykresy Kaplana Meiera dotyczące OS przedstawiono w załącznikach.

14. Obserwacyjne, retrospektywne badanie kohortowe w populacji pacjentów leczonych lenalidomidem w monoterapii w nawracającym lub opornym na leczenie rozlanym chłoniaku z dużych komórek B (R/R DLBCL) w celu porównania wyników z wynikami skuteczności terapii skojarzonej tafasytamabem i lenalidomidem w badaniu klinicznym MOR208C203 (RE-MIND).
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04150328?term=tafasitamab&draw=3&rank=14>

- badanie ukończone
- przewlekła białaczka limfocytowa, mały chłoniak limfocytarny

Cohort in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. Clin Cancer Res 2021;27:6124–34.

Metodyka: Między kwietniem a sierpniem 2019 r. zebrano retrospektywnie dane z dokumentacji medycznej pacjentów leczonych z powodu R/R DLBCL niekwalifikujących się do przeszczepu w okresie obserwacyjnym od stycznia 2005 r. do lipca 2019 r. Dane zostały zebrane i ekstrahowane z elektronicznej dokumentacji medycznej, w tym historii medycznej określonej choroby, powodów odrzucenia ASCT, informacji o dawkowaniu, odpowiedzi na leczenie i przeżycia. Nie zebrano danych dotyczących bezpieczeństwa, z wyjątkiem udokumentowania przyczyny zmiany leczenia lenalidomidem. w celu zapewnienia porównywalnego czasu obserwacji z badaniem L-MIND (maksymalny okres obserwacji, 32 miesiące w momencie zakończenia analizy pierwotnej), zastosowano

okno analizy od daty rozpoczęcia monoterapii lenalidomidem do 32 miesięcy. Kryteria kwalifikacji zostały dostosowane do badania L-MIND.

Zakwalifikowani pacjenci byli w wieku ≥ 18 lat z histologicznie potwierdzonym DLBCL (w tym transformowanym chłoniakiem o powolnym przebiegu z późniejszym nawrotem), mieli R/R po 1 do 3 wcześniejszych terapiach ogólnoustrojowych (w tym ≥ 1 schematach ukierunkowanych na CD20) i nie byli kandydatami do HDC i kolejnej ASCT. Kryteria wykluczenia obejmowały m.in. zajęcie ośrodkowego układu nerwowego; otrzymywanie lenalidomidu w skojarzeniu z inną terapią przeciw chłoniakom, w tym radioterapią; wcześniejsze leczenie terapią anty-CD19 lub lekami immunomodulującymi, takimi jak talidomid lub lenalidomid; poprzedni ASCT; zgłoszone w wywiadzie nowotwory złośliwe inne niż DLBCL (chyba że choroba jest wolna od ≥ 5 lat). w przypadku odpowiednich wyjściowych cech pacjentów i choroby, równowagę między kohortami osiągnięto za pomocą dopasowania 1:1 szacowanego wyniku skłonności, zrównoważonego dla dziewięciu wcześniej określonych wyjściowych zmiennych towarzyszących o znaczeniu prognostycznym: wiek (górną granicą normy (GGN) vs LDH \leq GGN], neutropenia [bezwzględna liczba neutrofilów (ANC) $< 1,5 \cdot 10^9/l$ vs. ANC $\geq 1,5 \cdot 10^9/l$ oraz niedokrwistość [hemoglobina (Hb) < 10 g/dl vs. Hb ≥ 10 g/dl].

Analizę wrażliwości przeprowadzono przy użyciu metody odwrotnego ważenia prawdopodobieństw leczenia. Otrzymany pierwotny zestaw analiz obejmował dopasowanych pacjentów, którzy spełnili kryteria włączenia/wykluczenia, otrzymali początkową dawkę lenalidomidu 25 mg/dobę, mieli pełne dane dotyczące wszystkich dziewięciu zmiennych towarzyszących. Zasadę 6-miesięcznej obserwacji zastosowano, aby zapobiec przeszacowaniu odsetka pacjentów nieodpowiadających na leczenie w kohorcie lenalidomidu w monoterapii, unikając w ten sposób tendencji na korzyść kohorty złożonej. Reguła była spełniona, jeśli pacjent zareagował na leczenie w dowolnym momencie, nastąpił postęp choroby lub zmarł w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia bez udokumentowanej odpowiedzi. Pacjenci z nieznaną odpowiedzią na lenalidomid lub pacjenci nieodpowiadający na leczenie z pierwszą oceną guza po 6 miesiącach nie kwalifikowali się.

Pierwszorzędowym punktem końcowym był najlepszy ORR (CR lub PR jako najlepsza odpowiedź) w ocenie badacza. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: odsetek CR; wskaźnik kontroli choroby (DCR; CR plus PR plus SD), DoR (czas między początkową odpowiedzią a pierwszą datą progresji nowotworu lub zgonu), OS (czas między datą pierwszego podania leku a zgonem), PFS (czas między datą pierwszego podania leku a zgłoszoną progresją guza lub zgonem), EFS (czas między datą pierwszego podania leku a progresją choroby, zgonem lub rozpoczęciem nowej terapii anty-DLBCL) oraz TTNT (czas od daty pierwszego podania leku do rozpoczęcia następnej terapii anty-DLBCL lub zgonu).

Wyniki: Spośród danych zebranych dla 490 włączonych pacjentów, dane dla 140 pacjentów spełniły kryteria włączenia, otrzymały początkową dawkę lenalidomidu 25 mg, spełniły kryteria 6-miesięcznej obserwacji i posiadały dane dotyczące wcześniej określonych współzmiennych wyjściowych dostępnych w punkcie początkowym. Spośród 81 pacjentów włączonych do badania L-MIND, 5 zostało wykluczonych z analizy ($n = 1$ nie otrzymał lenalidomidu, a $n = 4$ nie spełniło kryterium 6-miesięcznej obserwacji). Znacząco lepszy ORR wynoszący 67,1% (95%CI: 55,4–77,5) zaobserwowano dla terapii skojarzonej w porównaniu z 34,2% (95% CI: 23,7–46,0) dla monoterapii lenalidomidem [OR=3,89 (95% CI: 1,90–8,14); $p < 0,0001$]. Wyższe odsetki CR uzyskano w przypadku terapii skojarzonej w porównaniu z monoterapią lenalidomidem 39,5% (28,4–51,4) vs. 13,2% (6,5–22,9).

W przypadku pacjentów z odpowiedzią, mediana DOR wyniosła 20,5 miesiąca (95% CI: 12,3–NR) w kohorcie leczenia skojarzonego w porównaniu z 6,6 miesiąca (95% CI: 4,1–17,2) w kohorcie lenalidomidu w monoterapii. Punkty końcowe dotyczące przeżycia faworyzowały terapię skojarzoną. Przy medianie obserwacji 21,5 miesiąca w kohorcie skojarzonej i 20,9 miesiąca w kohorcie lenalidomid-monoterapia, OS był lepszy w kohorcie skojarzonej w porównaniu z kohortą lenalidomidu w monoterapii: mediany OS nie można było oszacować (NE; 95% CI: 15,5–NE) i 9,4 miesiąca (95% CI: 5,1–20,0) [HR=0,499 (95% CI: 0,32–0,79); $p = 0,0026$]. Przy medianie obserwacji PFS wynoszącej odpowiednio 19,7 i 12,6 miesiąca w kohorcie skojarzonej i lenalidomidu w monoterapii, PFS był wydłużony w kohorcie skojarzonej (mediana 12,1 miesiąca, 95% CI: 5,9–NE) w porównaniu z kohortą lenalidomidu w monoterapii (mediana 4 miesiące, 95% CI: 3,1–7,4) [HR=0,463 (95% CI: 0,307–0,698); $p = 0,0002$].

Wnioski: RE-MIND umożliwił oszacowanie dodatkowego efektu terapeutycznego uzyskanego dzięki połączeniu tafasytamabu z lenalidomidem u pacjentów z R/R DLBCL.

Publikację oraz wykresy Kaplana Meiera dotyczące OS i PFS przedstawiono w załącznikach.

15. Wieloośrodkowe, otwarte badanie fazy 1/2, mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa różnych kombinacji (w tym tafasytamab + lenalidomid) z selineksorem u uczestników z RR DLBCL. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04607772?term=tafasitamab&draw=3&rank=15>

- badanie zawieszono
- nawracający lub oporny na leczenie rozlany chłoniak z dużych komórek B

16. Wieloośrodkowe, otwarte badanie fazy I mające na celu ocenę bezpieczeństwa, farmakokinetyki i wstępnej skuteczności CC-99282, samej i w połączeniu z lekami przeciwchłoniakowymi (w tym tafasytamabem) u pacjentów z nawrotowymi lub opornymi na leczenie chłoniakami nieziarniczymi. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03930953?term=tafasitamab&draw=3&rank=16>

- obecnie trwa rekrutacja pacjentów do badania
- chłoniak nieziarniczy

17. Otwarte, wieloośrodkowe badanie fazy IIa przeciwciała anti-CD19 zoptymalizowanego pod kątem Fc u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem nieziarniczym (NHL) Do badania włączono pacjentów z czterech różnych podtypów NHL: FL, DLBCL, MCL i innych wolno rozwijających się NHL. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01685008?term=tafasitamab&draw=3&rank=17>

- badanie w toku
- chłoniak nieziarniczy

18. Jednoramienne, otwarte badanie fazy IIa, w którym badano bezpieczeństwo i wstępną skuteczność MOR00208 u dorosłych pacjentów z nawracającą/oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B (B-ALL). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01685021?term=MOR00208&draw=4&rank=1>

- badanie zostało przerwane wcześniej i nie rozpocznie się ponownie
- ostra białaczka limfoblastyczna z komórek B

19. Badanie fazy II, MOR00208 w skojarzeniu z lenalidomidem u pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową (CLL)/drobnym chłoniakiem limfocytowym (SLL)/białaczką prolimfocytarną (PLL), w tym z nawrotami po podaniu ibrutinibu lub u pacjentów z nieleczoną CLL SLL/PLL i otwarte badanie pilotażowe dla pacjentów z transformacją Richtera (RT). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02005289?term=MOR00208&draw=4&rank=4>

- badanie w toku
- przewlekła białaczka limfocytowa, chłoniak limfocytowy

20. Prospektywne wieloośrodkowe badanie obserwacyjne pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B rozpoczynającym leczenie drugiego lub trzeciego rzutu i nieotrzymującym autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (realMIND). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04981795?term=MOR00208&draw=3&rank=14>

- obecnie trwa rekrutacja pacjentów do badania
- chłoniak rozlany z dużych komórek B

5.4 Ocena jakości badań

5.4.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of bias Tool 2.0 w przypadku badań RCT lub z wykorzystaniem skali NICE w przypadku badań jednoramiennych.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości badań uwzględnionych w przeglądzie.

Jednoramienne, otwarte badanie fazy 2

Tabela 8. Ocena jakości badania wg NICE

Oceniana domena	Wynik oceny
Czy badanie było wieloośrodkowe?	Tak
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	Tak
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	Tak
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	Tak
Czy badanie było prospektywne?	Tak
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	Nie
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	Tak
Czy przeprowadzono analizę wyników w podgrupach?	Tak

Podsumowanie oceny jakości badań:

Jakość badania rejestracyjnego MOR208C203 (L-MIND) oceniono według narzędzia NICE dla badań jednoramiennych na 7/8 pkt. Jeden punkt został odjęty za brak informacji o włączaniu pacjentów do badania w sposób konsekwentny (brak wyraźnej informacji, że pacjenci byli kolejno włączani do badania).

5.4.2. Opis komparatora

Brak komparatora

5.4.3. Opis punktów końcowych

W badaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Minjuvi dokonano oceny skuteczności na podstawie poniższych punktów końcowych:

śmiertelność: przeżycie całkowite (OS) zdefiniowane jako czas od daty pierwszego podania badanego leku do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny;

jakość życia: brak punktów końcowych dot. jakości życia;

wyleczenie: brak punktów końcowych dot. wyleczenia;

surogaty:

- wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR) – zdefiniowany jako odsetek uczestników, u których wystąpiła odpowiedź całkowita (CR) i częściowa (PR) na podstawie oceny niezależnej komisji weryfikacyjnej (NKW), [ORR = CR+ PR] (pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu);
- czas trwania odpowiedzi (DOR) – zdefiniowany jako czas od daty pierwszej udokumentowanej odpowiedzi (PR lub lepszej) do pierwszej udokumentowanej progresji lub zgonu, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej (w szczególności oceniano czas trwania CR lub PR do progresji lub nawrotu);
- czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) – zdefiniowany jako czas od daty pierwszego podania badanego leku do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej.

- wskaźnik kontroli choroby (DCR) – zdefiniowany jako odsetek uczestników, u których wystąpiła odpowiedź całkowita (CR), częściowa (PR) i stabilizacja choroby (SD) na podstawie NKW, [DCR = CR + PR + SD];
- czas do progresji (TTP) – zdefiniowany jako czas od daty pierwszego podania badanego leku do daty pierwszej udokumentowanej progresji (jedynie zdarzenia będące przedmiotem zainteresowania ograniczają się do progresji choroby i zgonu z powodu chłoniaka – zgon z innych przyczyn nie był brany pod uwagę w ocenie TTP);
- czas do następnego zabiegu (TTNT) – zdefiniowany jako czas od daty pierwszego podania badanego leku do daty rozpoczęcia następnej terapii anty-DLBCL lub zgonu);
- bezpieczeństwo: częstość występowania i nasilenie zdarzeń niepożądanych (AES).

5.4.4. Ocena innych elementów jakości badania

Spośród 81 pacjentów włączonych do badania wszystkich uwzględniono w analizie bezpieczeństwa (n=81).

Spośród 81 pacjentów włączonych do badania jednego pacjenta nie uwzględniono w analizie skuteczności (n=80).

Jeden pacjent przerwał leczenie ze względu na decyzję lekarza - pacjent otrzymał tafasytamab w 1. i 4. dniu cyklu 1. i przerwał leczenie z powodu postępującej choroby; pacjentowi nie podawano lenalidomidu z powodu ostrego uszkodzenia nerek.

Łącznie 34 pacjentów otrzymywało tafasytamab w monoterapii po odstawieniu lenalidomidu (30/34 pacjentów ukończyło 12 cykli leczenia tafasytamabem i lenalidomidem, a 4/34 przerwało leczenie lenalidomidem przed 12. cyklem i kontynuowało tafasytamab).

Piętnastu z tych 34 pacjentów przerwało leczenie tafasytamabem w momencie odcięcia danych z datą 30.10.2020 dla ostatniej analizy, w związku z tym 19 pacjentów nadal otrzymywało tafasytamab w monoterapii. Spośród 62/81 pacjentów, którzy przerwali leczenie, 42 zmarło, 13 żyło i zostało włączonych do obserwacji przeżycia, a 7 zostało utraconych z obserwacji w momencie odcięcia danych dla tego raportu.

5.4.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

- jednoramienny projekt badania bez równoczesnego ramienia kontrolnego: schemat badania uniemożliwiający porównanie wyników z innymi istniejącymi opcjami terapeutycznymi lub z pojedynczym lekiem lenalidomidem; brak komparatora osłabia również rzeczywistą częstość występowania zdarzeń niepożądanych;
- mała wielkość próby;
- zbyt krótka ekspozycja na tafasytamab: mediana czasu ekspozycji na badany lek podczas leczenia skojarzonego z lenalidomidem wynosiła 9,2 miesiąca, natomiast mediana czasu ekspozycji na tafasytamab w monoterapii wyniosła 13,9 miesiąca, może to stanowić ograniczenie w zakresie wykrycia długoterminowych i rzadkich zdarzeń niepożądanych;
- ograniczone dane ze względu na niewielki odsetek pacjentów z pierwotną chorobą oporną na leczenie (19%) i chłoniakiem z podwójną lub potrójną translokacją (2%): wyników dla tych podgrup nie można szerzej ekstrapolować na te populacje pacjentów, które zwykle mają słabe wyniki rutynowo stosowanych terapii, co dodatkowo wprowadza niepewność związaną z rzeczywistą wielkością efektu;
- połowa pacjentów otrzymujących tylko jedną wcześniejszą linię leczenia: u pacjentów tych można było rozważyć przeprowadzenie autologicznego przeszczepu komórek macierzystych, pomimo ich starszego wieku i chorób współistniejących;

5.4.6 Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

- badanie rejestracyjne było badaniem jednoramiennym (brak odniesienia do grupy kontrolnej);
- brak przeprowadzonej oceny wpływu na wyleczenie lub jakość życia pacjentów

5.5 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Minjuvi u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem DLBCL (w tym chłoniak o niskim stopniu złośliwości, który uległ transformacji do DLBCL), którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (ASCT) lub odmawiają takiego przeszczepu, oceniano w jednoramiennym, wieloośrodkowym badaniu fazy 2 (L-MIND) typu otwartego dotyczącym skuteczności tafasytamabu w skojarzeniu z lenalidomidem, a następnie tafasytamabem w monoterapii. Pacjenci włączeni do badania charakteryzowali się nawrotową i/lub oporną na leczenie chorobą z udokumentowanymi dowodami progresji po ostatnio zastosowanym schemacie leczenia zgodnie z kryteriami odpowiedzi wg IWG.

Badanie składało się z kilku etapów:

- badanie przesiewowe;
- leczenie skojarzone (tafasytamab + lenalidomid): cykl 1-3: tafasytamab 12 mg/kg mc. w infuzji dożylniej w dniach 1, 8, 15 i 22 każdego 28-tygodniowego cyklu (w dniu 4 cyklu 1. pacjenci otrzymali dodatkową dawkę nasycającą), lenalidomid doustnie 25 mg na dobę w dniach 1–21 każdego 28-dniowego cyklu; cykl 4-12: tafasytamab 12 mg/kg mc. w infuzji dożylniej w dniach 1 i 15 każdego cyklu, lenalidomid doustnie 25 mg na dobę w dniach 1–21;
- leczenie tafasytamabem w monoterapii: od cyklu 13: tafasytamab 12 mg/kg mc. w infuzji dożylniej w dniach 1 i 15 każdego cyklu do momentu wystąpienia progresji choroby, niedopuszczalnej toksyczności lub przerwania leczenia z jakiegokolwiek innego powodu, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej;
- okres obserwacji po zakończeniu leczenia.

Pośród 81 pacjentów włączonych do badania (populacja ITT), jeden pacjent przerwał leczenie ze względu na decyzję lekarza - pacjent otrzymywał tafasytamab w 1. i 4. dniu cyklu 1. i przerwał leczenie z powodu postępującej choroby, dlatego terapię skojarzoną (tafasytamab+lenalidomid) otrzymało 80 pacjentów. Pacjenci, którzy otrzymali terapię skojarzoną (populacja mITT) zostali zdefiniowani jako populacja podstawowa do oceny skuteczności, natomiast analizę bezpieczeństwa oparto na wynikach w populacji ITT.

Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu był odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR), natomiast czas trwania odpowiedzi (DOR), czas przeżycia bez progresji choroby (PFS), całkowity czas przeżycia (OS), czas do progresji (TTP), czas do następnego zabiegu (TTNT), wskaźnik kontroli choroby (DCR) i bezpieczeństwo były oceniane jako drugorzędowe punkty końcowe.

Badanie rejestracyjne produktu leczniczego Minjuvi wg skali NICE uzyskało 7 punktów na 8 możliwych.

Jednakże pomimo dobrej oceny jakości badania wg narzędzia NICE dla badań jednoramiennych, należy mieć na uwadze występujące ograniczenia, które wpływają na jakość badania i tym samym na niepewność wnioskowania, takie jak:

- otwarty, jednoramienny projekt badania bez równoczesnego ramienia kontrolnego: schemat badania uniemożliwiający porównanie wyników z innymi istniejącymi opcjami terapeutycznymi lub z pojedynczym lekiem lenalidomidem; brak komparatora osłabia również rzeczywistą częstość występowania zdarzeń niepożądanych;
- mała wielkość próby;
- zbyt krótka ekspozycja na tafasytamab: mediana czasu ekspozycji na badany lek podczas leczenia skojarzonego z lenalidomidem wynosiła 9,2 miesiąca, natomiast mediana czasu ekspozycji na tafasytamab w monoterapii wyniosła 13,9 miesiąca, może to stanowić ograniczenie w zakresie wykrycia długoterminowych i rzadkich zdarzeń niepożądanych;
- ograniczone dane ze względu na niewielki odsetek pacjentów z pierwotną chorobą oporną na leczenie (19%) i chłoniakiem z podwójną lub potrójną translokacją (2%): wyników dla tych podgrup nie można szerzej ekstrapolować na te populacje pacjentów, które zwykle mają słabe wyniki rutynowo stosowanych terapii, co dodatkowo wprowadza niepewność związaną z rzeczywistą wielkością efektu;
- połowa pacjentów otrzymujących tylko jedną wcześniejszą linię leczenia: u pacjentów tych można było rozważyć przeprowadzenie autologicznego przeszczepu komórek macierzystych, pomimo ich starszego wieku i chorób współistniejących;

Ze względu na braki w danych klinicznych, złożony wniosek o pełne dopuszczenie do obrotu nie został uznany za wyczerpujący, z tego względu wnioskodawca złożył wniosek o warunkowe dopuszczenie do obrotu.

6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

6.1 Ocena skuteczności klinicznej

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki badań włączonych do przeglądu.

Tabela 9. Zestawienie punktów końcowych z badania wraz z wynikami

Badanie	MOR208C203 (L-MIND), NCT02399085, <i>Duell 2021</i>
Punkt końcowy 1	
Charakterystyka populacji	<p>Do badania L-MIND włączono łącznie 81 pacjentów. Mediana wieku wynosiła 72 lata (zakres od 41 do 86 lat); 45 pacjentów (56%) było w wieku >70 lat; 89% pacjentów było rasy białej, a 54% stanowili mężczyźni. Spośród 81 pacjentów 74 (91%) uzyskało wynik oceny stanu sprawności wg skali Wschodniej Grupy Współpracy Onkologicznej (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) wynoszący 0 a bo 1, a siedmiu (9%) uzyskało wynik oceny w skali ECOG wynoszący 2. Mediana liczby stosowanych w przeszłości metod leczenia wynosiła 2 (zakres: 1–4), przy czym 40 (50%) pacjentów stosowało wcześniej jeden rzut leczenia, a 35 (43%) pacjentów – dwa rzuty leczenia. u pięciu (6%) pacjentów zastosowano w przeszłości trzy rzuty leczenia, a jeden (1%) został poddany czterem rzutom leczenia. U wszystkich pacjentów zastosowano w przeszłości leczenie ukierunkowane na CD20. U ośmiu pacjentów rozpoznano DLBCL powstały w wyniku przekształcenia chłoniaka o niskim stopniu złośliwości i jednego pacjenta, który miał chłoniaka DLBCL z podwójną/potrójną translokacją. U piętnastu (19%) pacjentów występowała pierwotna oporna na leczenie postać choroby, u 36 (44%) wystąpiła oporność na ostatni rzut leczenia, a u 34 (42%) wystąpiła oporność na leczenie z zastosowaniem rytuksymabu. u dziewięciu (11%) pacjentów przeprowadzono w przeszłości ASCT. Główne przyczyny, dla których pacjenci nie kwalifikowali się do ASCT, obejmowały wiek (46%), oporność na leczenie w ramach chemioterapii ratunkowej (24%), choroby współistniejące (14%) oraz odmowę zastosowania chemioterapii wysokodawkowej/ASCT (16%).</p> <p>Mediana czasu ekspozycji na badany lek (lenalidomid lub tafasytamab) wynosiła 9,2 miesiąca (zakres 0,2-54,7), mediana czasu trwania ekspozycji na tafasytamab w monoterapii (po odstawieniu lenalidomidu w dowolnym momencie [n=52]) wyniosła 13,9 miesiąca (zakres, 0,2-43,4).</p>
Poziom dowodów naukowych	F: Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Pierwszorzędowy
Nazwa punktu końcowego	wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (objective response rate, ORR)
Parametr	Inny
Typ parametru	odsetek pacjentów [%]
Parametr interwencja	57,5
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	45,9
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	68,5
Komentarz	<ul style="list-style-type: none"> • w populacji mITT (n=80) *jeden pacjent przyjmował tafasytamab w monoterapii • na podstawie oceny niezależnej komisji weryfikacyjnej (NKW) • data odcięcia danych 30.10.2020 <p>odsetek CR: 40,0% (32/80), (95% CI: 28,8-51,0), odsetek PR 17,5% (14/80), (95% CI: 9,8-27,3). Dodatkowo 16,3% pacjentów (13/80) miało stabilizację choroby.</p>

	<p><u>Subpopulacje:</u></p> <p>U pacjentów w podgrupach opornych na rytuksymab (n=33 możliwe do oceny) odsetek ORR wyniósł 54,5% (95% CI: 36,4-71,9), u pacjentów opornych w ostatniej linii (n=35 możliwych do oceny), odsetek ORR był wyższy i wyniósł 60,0% (95% CI: 42,1-76,1), u pacjentów z pierwotną chorobą oporną na leczenie (n=15 możliwych do oceny), odsetek ORR był najniższy i wyniósł 53,3% (95% CI: 26,6-78,7).</p>																																				
Punkt końcowy 2																																					
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty																																				
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy																																				
Nazwa punktu końcowego	czas trwania odpowiedzi (duration of response, DOR)																																				
Parametr	Inny																																				
Typ parametru	mediana [miesiące]																																				
Parametr interwencja	43,9																																				
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	26,1																																				
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	NR																																				
Wykres Kaplana-Meiera	<p>A</p> <p>Proportion of patients in response</p> <p>Time (months)</p> <p>Median: DoR PR: 5,6 months (95% CI: 2,2–NR) CR: NR (95% CI: 43,9–NR) PR/CR: 43,9 months (95% CI: 26,1–NR)</p> <p>Number of patients still at risk</p> <table border="1"> <tr> <td>PR</td> <td>14</td> <td>13</td> <td>10</td> <td>5</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>0</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>CR</td> <td>32</td> <td>31</td> <td>29</td> <td>28</td> <td>24</td> <td>23</td> <td>19</td> <td>13</td> <td>5</td> <td>4</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>PR/CR</td> <td>46</td> <td>44</td> <td>39</td> <td>33</td> <td>26</td> <td>25</td> <td>21</td> <td>15</td> <td>5</td> <td>4</td> <td>0</td> </tr> </table>	PR	14	13	10	5	2	2	2	2	0			CR	32	31	29	28	24	23	19	13	5	4	0	PR/CR	46	44	39	33	26	25	21	15	5	4	0
PR	14	13	10	5	2	2	2	2	0																												
CR	32	31	29	28	24	23	19	13	5	4	0																										
PR/CR	46	44	39	33	26	25	21	15	5	4	0																										
Komentarz	<ul style="list-style-type: none"> na podstawie oceny niezależnej komisji weryfikacyjnej (NKW) w populacji mITT (n=80) <p>*jeden pacjent przyjmował tafasytamab w monoterapii</p> <ul style="list-style-type: none"> data odcięcia danych 30.10.2020 <p><u>Subpopulacje:</u></p> <p>U pacjentów w podgrupach opornych na rytuksymab (n=33 możliwe do oceny), opornych w ostatniej linii (n=35 możliwych do oceny) oraz u pacjentów z pierwotną chorobą oporną na leczenie (n=15) nie osiągnięto mediany DOR, odpowiednio: NR (5,8-NR), NR (5,8-NR), NR (1,8-NR).</p> <p>Pacjenci w podgrupach opornych na rytuksymab (n=33) i opornych w ostatniej linii (n=35) mieli podobne wskaźniki 30-miesięcznej DoR jak reszta populacji (DoR: 66,2% w porównaniu z 65,5% i 57,7% vs 69,5%), podczas gdy 30-miesięczne wskaźniki DoR były niższe u pacjentów z pierwotną chorobą oporną na leczenie (n=15; DoR: 50,0% vs 66,7%).</p>																																				

	U pacjentów, którzy otrzymywali tafasytamab plus lenalidomid jako leczenie drugiego rzutu (n=40), mediana DoR wyniosła 43,9 miesiąca (95% CI: 9,1-NR). u pacjentów otrzymujących tafasytamab plus lenalidomid jako leczenie trzeciej lub późniejszej linii (n=40), mediana DoR nie została osiągnięta (95% CI: 15,0-NR).																																																																
Punkt końcowy 3																																																																	
Kategoria punktów końcowych	przeżycie																																																																
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy																																																																
Nazwa punktu końcowego	całkowity czas przeżycia (overall survival, OS)																																																																
Parametr	Inny																																																																
Typ parametru	mediana [miesiące]																																																																
Parametr interwencja	33,5																																																																
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	18,3																																																																
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	NR																																																																
Wykres Kaplana-Meiera	<p>C</p> <p>Probability of overall survival</p> <p>Time (months)</p> <p>Median: OS PR: 22.5 months (95% CI: 8.6–NR) CR: NR (95% CI: 45.7–NR) SD/PD/NE: 10.1 (95% CI: 3.6–14.9)</p> <p>■ ● ▲ Censored</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>0</th> <th>4</th> <th>8</th> <th>12</th> <th>16</th> <th>20</th> <th>24</th> <th>28</th> <th>32</th> <th>36</th> <th>40</th> <th>44</th> <th>48</th> <th>52</th> <th>56</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PR</td> <td>14</td> <td>13</td> <td>12</td> <td>9</td> <td>7</td> <td>6</td> <td>5</td> <td>4</td> <td>4</td> <td>4</td> <td>3</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>CR</td> <td>32</td> <td>32</td> <td>31</td> <td>31</td> <td>31</td> <td>29</td> <td>29</td> <td>28</td> <td>27</td> <td>22</td> <td>18</td> <td>14</td> <td>9</td> <td>4</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>SD/PD/NE</td> <td>34</td> <td>20</td> <td>16</td> <td>14</td> <td>7</td> <td>7</td> <td>7</td> <td>5</td> <td>5</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>		0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	PR	14	13	12	9	7	6	5	4	4	4	3	2	1	0	0	CR	32	32	31	31	31	29	29	28	27	22	18	14	9	4	0	SD/PD/NE	34	20	16	14	7	7	7	5	5	2	1	0	0	0	0
	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56																																																		
PR	14	13	12	9	7	6	5	4	4	4	3	2	1	0	0																																																		
CR	32	32	31	31	31	29	29	28	27	22	18	14	9	4	0																																																		
SD/PD/NE	34	20	16	14	7	7	7	5	5	2	1	0	0	0	0																																																		
Komentarz	<ul style="list-style-type: none"> w populacji mITT (n=80) *jeden pacjent przyjmował tafasytamab w monoterapii na podstawie danych odcięcia 30.10.2020 mediana okresu obserwacji 42,7 miesiąca (95%CI: 38,0-47,2) <p><u>Subpopulacje:</u></p> <p>Pacjenci w podgrupach opornych na rytuksymab (n=33 możliwe do oceny) oraz u pacjentów opornych w ostatniej linii (n=35 możliwych do oceny) mediana OS wyniosła 15,5 (95% CI: 8,6-NR). u pacjentów z pierwotną chorobą oporną na leczenie (n=15 możliwych do oceny), mediana OS była niższa i wyniosła 13,8 (95% CI: 1,3-NR).</p> <p>We wszystkich podgrupach opornych na leczenie odsetek 30-miesięcznego OS był niższy w porównaniu z resztą populacji.</p>																																																																

	U pacjentów, którzy otrzymywali tafasytamab plus lenalidomid jako leczenie drugiego rzutu (n=40), mediana OS wyniosła 45,7 (95% CI: 24,6-NR). u pacjentów otrzymujących tafasytamab plus lenalidomid jako leczenie trzeciej lub późniejszej linii (n=40), mediana OS wyniosła 15,5 miesiąca (95% CI: 8,6-NR).																																													
Punkt końcowy 4																																														
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty																																													
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy																																													
Nazwa punktu końcowego	czas przeżycia bez progresji choroby (progression-free survival, PFS)																																													
Parametr	Inny																																													
Typ parametru	mediana [miesiące]																																													
Parametr interwencja	11,6																																													
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	6,3																																													
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	45,7																																													
Wykres Kaplana-Meiera	<p>B</p> <p>Probability of progression-free survival</p> <p>Time (months)</p> <p>Median: PFS PR: 7.4 months (95% CI: 5.3-NR) CR: NR (95% CI: 45.7-NR) SD/PD/NE: 2.1 (95% CI: 1.9-3.7)</p> <p>Number of patients still at risk</p> <table border="1"> <tr> <td>PR</td> <td>14</td> <td>12</td> <td>5</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>CR</td> <td>32</td> <td>31</td> <td>29</td> <td>26</td> <td>25</td> <td>24</td> <td>21</td> <td>19</td> <td>15</td> <td>9</td> <td>6</td> <td>5</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>SD/PD/NE</td> <td>34</td> <td>6</td> <td>4</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </table>	PR	14	12	5	3	3	3	3	3	3	2	1	1	0	0	CR	32	31	29	26	25	24	21	19	15	9	6	5	1	0	SD/PD/NE	34	6	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PR	14	12	5	3	3	3	3	3	3	2	1	1	0	0																																
CR	32	31	29	26	25	24	21	19	15	9	6	5	1	0																																
SD/PD/NE	34	6	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0																																
Komentarz	<ul style="list-style-type: none"> w populacji mITT (n=80) <p>*jeden pacjent przyjmował tafasytamab w monoterapii</p> <ul style="list-style-type: none"> na podstawie danych odcięcia 30.10.2020 mediana okresu obserwacji 33,9 miesiąca <p><u>Subpopulacje:</u></p> <p>Pacjenci w podgrupach opornych na rytuksymab (n=33 możliwe do oceny) oraz u pacjentów opornych w ostatniej linii (n=35 możliwych do oceny), mediana PFS wyniosła 7,6 miesiąca (95% CI: 2,7-NR). u pacjentów z pierwotną chorobą oporną na leczenie (n=15 możliwych do oceny), mediana PFS wyniosła 5,3 miesiąca (95% CI: 0,9-NR).</p> <p>Pacjenci w podgrupach opornych na rytuksymab (n=33) i opornych w ostatniej linii (n=35) mieli podobne wskaźniki 30-miesięcznej PFS jak reszta populacji (PFS: odpowiednio 40,0% vs 42,6% i 37,2% vs 44,2%), podczas gdy 30-miesięczne wskaźniki PFS były niższe u pacjentów z pierwotną chorobą oporną na leczenie (n=15; PFS: 33,9% vs 42,3%).</p> <p>U pacjentów, którzy otrzymywali tafasytamab plus lenalidomid jako leczenie drugiego rzutu (n=40), mediana PFS wyniosła 23,5 miesiąca (95% CI: 7,4-NR). u pacjentów otrzymujących tafasytamab plus lenalidomid jako leczenie trzeciej lub późniejszej linii (n=40), mediana PFS wyniosła 7,6 miesiąca (95% CI: 2,7-NR).</p>																																													

Punkt końcowy 5	
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	czas do progresji (time to progression, TTP)
Parametr	Inny
Typ parametru	mediana [miesiące]
Parametr interwencja	23,5
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	7,6
Komentarz	<ul style="list-style-type: none"> na podstawie oceny niezależnej komisji weryfikacyjnej (NKW) na podstawie danych odcięcia 30.11.2019
Punkt końcowy 6	
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	czas do następnego leczenia (time to progression, TTNT)
Parametr	Inny
Typ parametru	mediana [miesiące]
Parametr interwencja	12,5
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	7,6
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	24,7
Komentarz	<ul style="list-style-type: none"> na podstawie oceny niezależnej komisji weryfikacyjnej (NKW) na podstawie danych odcięcia 30.11.2019

6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

W rozdziale przedstawiono najważniejsze wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii na podstawie odnalezionych dowodów naukowych.

Ogółem 81 pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę każdego leku i zostało ocenionych pod kątem bezpieczeństwa.

przerwanie leczenia/ modyfikacja dawki:

- 64 (79,0%) pacjentów wymagało czasowego przerwania leczenia tafasytamabem, z czego 73,4% przypadków było spowodowanych zdarzeniami niepożądanymi;
- czasowego przerwania leczenia lenalidomidem wymagało 28 (34,6%) pacjentów, z powodu zdarzeń niepożądanych w 89,3% przypadków;
- u 12 (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%);
- najczęstsze zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAE) prowadzące do przerwania leczenia tafasytamabem i lenalidomidem: neutropenia (odpowiednio 28 [34,6%] pacjentów i 24 [29,6%] pacjentów);
- podczas przedłużonej fazy monoterapii tafasytamabem 21 (52,5%) pacjentów przerwało leczenie tafasytamabem z powodu co najmniej jednego TEAE, przy czym najczęstszymi przyczynami były neutropenia lub leukopenia (9 pacjentów) oraz infekcje dróg oddechowych (6 pacjentów);
- 37 pacjentów (45,7%) wymagało zmniejszenia dawki lenalidomidu.

zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAEs):

- obciążenie zdarzeniami niepożądanymi, wyrażone jako liczba zdarzeń niepożądanych na pacjento-rok ekspozycji na badany lek, znacznie się zmniejszyło podczas fazy monoterapii tafasytamabem w porównaniu z fazą terapii skojarzonej (TEAEs dowolnego stopnia w fazie terapii skojarzonej 98,8% vs w fazie monoterapii 82,5%);
- najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w fazie monoterapii były neutropenia (27,5%), kaszel (22,5%), biegunka (22,5%), zapalenie nosogardzieli (15%), gorączka (15%), natomiast w przypadku terapii skojarzonej były to neutropenia (48,8%), anemia (33,8%), trombocytopenia (31,3%), biegunka (28,8%), astenia (23,8%) - większość wymienionych działań niepożądanych miała stopień 1. lub 2.;
- najczęstszymi TEAE stopnia ≥ 3 . były neutropenia (49%), małopłytkowość (17%) i gorączka neutropeniczna (12%) - dwa ostatnie związane były tylko z fazą terapii skojarzonej.

poważne zdarzenia niepożądane (SAEs):

- obciążenie poważnymi zdarzeniami niepożądanymi również tymi, które prowadziły do śmierci, wyrażone jako liczba zdarzeń niepożądanych na pacjento-rok ekspozycji na badany lek, znacznie się zmniejszyło podczas fazy monoterapii tafasytamabem w porównaniu z fazą terapii skojarzonej (SAEs prowadzące do śmierci w fazie terapii skojarzonej 5% vs w fazie monoterapii 0%; SAEs ogólnie w fazie terapii skojarzonej 43,8% vs w fazie monoterapii 25%);
- SAEs zgłoszono ogólnie u 42 pacjentów (51,9%);
- najczęstszymi SAEs były zapalenie płuc (7 pacjentów [8,6%]), gorączka neutropeniczna (5 pacjentów [6,2%]), zatorowość płucna (3 pacjentów [3,7%]), zapalenie oskrzeli, zakażenie dolnych dróg oddechowych, migotanie przedsionków i zastoinowa niewydolność serca (we wszystkich przypadkach po 2 pacjentów [2,5%]).

zgony:

- łącznie zmarło 42 pacjentów (51,9%): w trakcie leczenia wystąpiło osiem zgonów (9,9%) (5 związanych z chP, 1 udar, 1 nagły zgon i 1 niewydolność oddechowa) oraz 34 zgony (42,0%) po leczeniu (26 związanych z chP, 1 krwotok śródmózgowy, 1 obrzęk płuc z powodu niewydolności serca, 1 zapalenie płuc, 1 schyłkowa niewydolność szpiku, 1 postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia, 1 zastoinowa niewydolność serca i 1 ostra białaczka szpikowa i 1 nieznaną przyczyną).

zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (AESI):

- jedenastu pacjentów (13,6%) doświadczyło 13 TEAE o szczególnym znaczeniu, w tym nawrotu guza (3 zdarzenia u 3 pacjentów [3,7%]), alergicznego zapalenia skóry (3 zdarzenia u 3 pacjentów [3,7%]), raka podstawnokomórkowego (4 zdarzenia w drugim pacjentów [2,5%]), stanów mielodysplastycznych (2 zdarzenia u 2 pacjentów [2,5%]) oraz choroby Bowena (1 zdarzenie u 1 pacjenta [1,2%]).

6.3 Podsumowanie siły interwencji

Ze względu na brak komparatora, liczne działania niepożądane i niepełną skuteczność w badaniu L-MIND, wiarygodna ocena siły interwencji jest obciążona ryzykiem. Jednocześnie, w dokumencie EPAR „Assessment Report” wskazano, że w porównaniu z danymi historycznymi dotyczącymi monoterapii tafasytamabem i lenalidomidem, wyniki dotyczące ORR i CR uzyskane w badaniu rejestracyjnym są uważane za wysoce istotne klinicznie i pomimo jednoramiennego projektu badania są uważane przez EMA za wystarczające do ustalenia skuteczności w populacji docelowej. W badaniu wykazano również dużą częstość występowania zakażeń, neutropenii i zaburzeń żołądkowo-jelitowych, jednocześnie są one zgodne z oczekiwaniami w chorobach hematologicznych w warunkach nawrotu/oporności na leczenie i są uważane za możliwe do opanowania. Bardziej kompleksowe i długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa tafasytamabu zostaną dostarczone po wydaniu pozwolenia. w podsumowaniu zwrócono uwagę, że korzyści dla zdrowia publicznego wynikające z natychmiastowej dostępności produktu leczniczego Minjuvi przewyższają ryzyko związane z faktem, że nadal wymagane są dodatkowe dane.

Opublikowana analiza pierwotna badania L-MIND (data odcięcia danych: 30 listopada 2018 r.) została przeprowadzona, gdy wszyscy pacjenci zakończyli co najmniej 12-miesięczną obserwację. Dane z długoterminowej analizy dotyczą danych po 35 miesiącach obserwacji (data odcięcia danych: 30 października 2020 r.) Pełny zestaw analiz obejmował pacjentów, którzy otrzymywali zarówno tafasytamab, jak i lenalidomid, i wykorzystano go do analizy wyników skuteczności (n=80). Zestaw do analizy bezpieczeństwa obejmował pacjentów, którzy otrzymali jakikolwiek badany lek (n=81).

WYLECZENIE: Brak punktów końcowych odnoszących się do wyleczenia.

WPŁYW NA PRZEŻYCIE: Mediana czasu obserwacji dla OS: 42,7 miesiąca (95%CI: 38,0-47,2). Mediana OS wyniosła 33,5 miesiąca (95% CI: 18,3-NR). Analizując medianę OS w zależności od rodzaju odpowiedzi na leczenie, wśród pacjentów z CR mediana OS nie została osiągnięta, natomiast u pacjentów z PR wynosiła 22,5 (8,6-NR).

WPŁYW NA JAKOŚĆ ŻYCIA: Brak punktów końcowych odnoszących się do jakości życia

PIERWSZORZĘDOWY PUNKT KOŃCOWY: Odsetek pacjentów z ORR z potwierdzonymi CR/PR wyniósł 57,5% (95% CI: 45,9-68,5). Odsetek CR: 40,0% (95% CI: 28,8-51,0), odsetek PR 17,5% (95% CI: 9,8-27,3).

DRUGORZĘDOWE PUNKTY KOŃCOWE: Mediana czasu obserwacji dla PFS: 33,9 miesiąca. Mediana PFS wyniosła 11,6 miesiąca (95% CI: 6,3-45,7). Analizując medianę PFS w zależności od rodzaju odpowiedzi na leczenie, wśród pacjentów z CR mediana PFS nie została osiągnięta, natomiast u pacjentów z PR wynosiła 7,4 (5,3-NR).

Mediana DOR wyniosła 43,9 miesiąca (95% CI: 26,1-NR). Analizując medianę DOR w zależności od rodzaju odpowiedzi na leczenie, wśród pacjentów z CR mediana DOR nie została osiągnięta, natomiast u pacjentów z PR wynosiła 5,6 (2,2-NR).

Powyższe punkty końcowe pochodzą z długoterminowej analizy danych po 35 miesiącach obserwacji (data odcięcia danych: 30 października 2020 r.) na podstawie oceny niezależnej komisji weryfikacyjnej (NKW). Mediana czasu ekspozycji na badany lek (lenalidomid lub tafasytamab) wynosiła 9,2 miesiąca (zakres 0,2-54,7), mediana czasu trwania ekspozycji na tafasytamab w monoterapii (po odstawieniu lenalidomidu w dowolnym momencie [n=52]) wyniosła 13,9 miesiąca (zakres, 0,2-43,4).

Wyniki analizy drugorzędowych punktów końcowych na podstawie wcześniejszej analizy danych (data odcięcia 30.11.2019) wykazały medianę czasu do progresji 23,5 miesiąca (95% CI: 7,6-NR), mediana czasu do następnego leczenia wyniosła 12,5 miesiąca (95% CI: 7,6-24,7).

BEZPIECZEŃSTWO:

przerwanie leczenia/ modyfikacja dawki:

- 64 (79,0%) pacjentów wymagało czasowego przerwania leczenia tafasytamabem, z czego 73,4% przypadków było spowodowanych zdarzeniami niepożądanymi;
- czasowego przerwania leczenia lenalidomidem wymagało 28 (34,6%) pacjentów, z powodu zdarzeń niepożądanych w 89,3% przypadków;

-
- u 12 (15%) pacjentów doszło do trwałego zaprzestania stosowania tafasytamabu z powodu działań niepożądanych;
 - 37 pacjentów (45,7%) wymagało zmniejszenia dawki lenalidomidu.

zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAEs):

- obciążenie zdarzeniami niepożądanymi znacznie się zmniejszyło podczas fazy monoterapii tafasytamabem w porównaniu z fazą terapii skojarzonej (TEAEs dowolnego stopnia w fazie terapii skojarzonej 98,8% vs w fazie monoterapii 82,5%);
- najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w fazie monoterapii były neutropenia (27,5%), kaszel (22,5%), biegunka (22,5%), zapalenie nosogardzieli (15%), gorączka (15%); w przypadku terapii skojarzonej były to neutropenia (48,8%), anemia (33,8%), trombocytopenia (31,3%), biegunka (28,8%), astenia (23,8%) - większość wymienionych działań niepożądanych miała stopień 1. lub 2.;
- najczęstszymi TEAEs stopnia ≥ 3 . były neutropenia (49%), małopłytkowość (17%) i gorączka neutropeniczna (12%) - dwa ostatnie związane były tylko z fazą terapii skojarzonej.

poważne zdarzenia niepożądane (SAEs):

- obciążenie poważnymi zdarzeniami niepożądanymi (również tymi, które prowadziły do śmierci) znacznie się zmniejszyło podczas fazy monoterapii tafasytamabem w porównaniu z fazą terapii skojarzonej (SAEs prowadzące do śmierci w fazie terapii skojarzonej 5% vs w fazie monoterapii 0%; SAEs dowolnego stopnia w fazie terapii skojarzonej wystąpiły u 43,8% pacjentów vs w fazie monoterapii u 25% osób);
- najczęstszymi SAEs były zapalenie płuc (7 pacjentów [8,6%]), gorączka neutropeniczna (5 pacjentów [6,2%]), zatorowość płucna (3 pacjentów [3,7%]), zapalenie oskrzeli, zakażenie dolnych dróg oddechowych, migotanie przedsionków i zastoinowa niewydolność serca (we wszystkich przypadkach po 2 pacjentów [2,5%]).

zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (AESI):

- jedenastu pacjentów (13,6%) doświadczyło 13 TEAE o szczególnym znaczeniu, w tym nawrotu guza (3 zdarzenia u 3 pacjentów [3,7%]), alergicznego zapalenia skóry (3 zdarzenia u 3 pacjentów [3,7%]), raka podstawnokomórkowego (4 zdarzenia w drugim pacjentów [2,5%]), stanów mielodysplastycznych (2 zdarzenia u 2 pacjentów [2,5%]) oraz choroby Bowena (1 zdarzenie u 1 pacjenta [1,2%]).

7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

7.1 Założenia i dane wejściowe do modelu

7.1.1. Założenia

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego

Z uwagi na jednoramienny projekt badania dokonano wyliczenia średniego czasu przeżycia wolnego od zdarzeń do określonego punktu czasowego (ang. *restricted mean survival time*, RMST). Wyliczenia oparto o zdefiniowane horyzonty czasowe (roczny, badania, dożywotni). Oszacowania efektu leczenia wykraczającego poza horyzont wynikający z badania dokonano za pomocą parametrycznej ekstrapolacji funkcji przeżycia na podstawie wykresu źródłowego krzywych przeżycia Kaplana-Meiera z badania.

W ramach wyszukiwania dodatkowych informacji o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii, odnaleziono dwa badania obserwacyjne, retrospektywne. Oba badania miały na celu porównanie wyników uzyskanych w badaniu rejestracyjnym (L-MIND) dotyczących skojarzenia tafasytamabu i lenalidomidu (ramię interwencji) z danymi historycznymi dotyczącymi leczenia lenalidomidem lub innymi terapiami zalecanymi przez wytyczne ESMO/NCCN (terapia CAR-T, pola-BR, R2). Z uwagi na dostępność grupy porównawczej w badaniach, dokonano wyliczenia RMST zarówno dla ramienia interwencji jak i odpowiednich komparatorów oraz dodatkowo dokonano oszacowania zyskanych lata życia (ang. *life years gained*, LYG).

Z uwagi na niski poziom dowodów naukowych oraz brak publikacji pełnotekstowej dla badania RE-MIND2 (dane z abstraktu konferencyjnego), wartości RMST i LYG przedstawiono jedynie na podstawie danych z badania RE-MIND (TAF+LEN VS LEN).

Należy podkreślić, że uzyskanych wartości RMST dla interwencji z badania rejestracyjnego oraz badań retrospektywnych nie można było porównać z uwagi na brak skumulowanego wykresu krzywych KM w badaniu rejestracyjnym (dostępność danych OS dla poszczególnych subpopulacji w zależności od odpowiedzi na leczenie).

W badaniu RE-MIND możliwość porównania wyników między kohortami osiągnięto za pomocą odpowiednich wyjściowych cech pacjentów i przebiegu choroby. Równowagę między kohortami uzyskano przy dopasowaniu dziewięciu wcześniej określonych wyjściowych zmiennych. Nierównowagę zaobserwowano dla dwóch współzmiennych: liczba wcześniejszych linii terapii i stadium zaawansowania choroby (klasyfikacja Ann Arbor). Analizując inne dane wejściowe (m.in. wiek, status IPI, pochodzenie komórek nowotworowych) zauważono nierównowagę pod względem wyższego odsetka brakujących danych w kohorcie LEN w porównaniu z kohortą TAF+LEN. Dodatkowo, biała rasa pacjentów stanowiła w kohorcie TAF+LEN 98,6%, natomiast w kohorcie LEN porównywalnie mniej – 68,8%. Należy również podkreślić, że porównywanie danych z badań klinicznych i dopasowanych retrospektywnych danych rzeczywistych nie zastępuje danych z badań randomizowanych i jest obarczone niepewnością.

Biorąc pod uwagę powyższe ograniczenia związane głównie z niskim poziomem odnalezionych dowodów naukowych, odstąpiono od przedstawienia wyników ICER/ICUR.

7.2 Oszacowanie kosztów terapii

7.2.1. Założenia

- Lek jest przyjmowany zgodnie z dawkowaniem przedstawionych w ChPL. "Zalecana dawka produktu leczniczego Minjuvi to 12 mg na kg masy ciała podawane w infuzji dożylniej według następującego schematu: 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 przyjmować lenalidomid w kapsułkach w zalecanej dawce początkowej wynoszącej 25 mg w dniach od 1 do 21 każdego cyklu. Produkt leczniczy Minjuvi w skojarzeniu z lenalidomidem podaje się przez maksymalnie 12 cykli. Następnie pacjenci powinni kontynuować przyjmowanie infuzji produktu leczniczego Minjuvi w monoterapii w dniach 1 i 15 każdego 28-dniowego cyklu". Lek podaje się do momentu wystąpienia progresji choroby albo niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

- W kosztach terapii uwzględniono koszt Minjuvi oraz koszt lenalidomidu, nie uwzględniono kosztów dodatkowych.
- W przypadku tafasytamabu dawka produktu leczniczego jest zależna od masy ciała. Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem produkt leczniczy Minjuvi przeznaczony jest dla osób dorosłych, dlatego do wyliczeń dotyczących ilości przyjmowanego leku **założono średnią masę ciała pacjenta równą 70 kg**. Dawka dla tej wagi wynosi odpowiednio 840 mg. Ze względu na to, że jedna fiolka zawiera 200 mg tafasytamabu, **założono, że pacjent potrzebuje 5 opakowań (fiolek) leku Minjuvi** co oznacza, że część 5-ątej fiolki może zostać niewykorzystana (z 5-ątej fiolki pacjent zużyje tylko 40 mg tafasytamabu). **Pięć opakowań leku na jednorazową dawkę wystarczy dla pacjentów o masie ciała w granicach 67-83 kg. Pacjenci ci** zużyją od 10 do 25 opakowań leku na cykl, w zależności od konkretnego cyklu.
- Na czas pobierania danych z bazy EURIPID tj. 11.01.2021, dane o cenie Minjuvi były dostępne dla dwóch krajów tj.: Danii, gdzie zgodnie z informacjami z bazy EURIPID lek jest refundowany oraz Norwegii, gdzie nie jest on refundowany. **Do wyliczeń przyjęto cenę z rynku duńskiego, która jest niższa od norweskiej**, dostępna cena była ceną hurtową netto. **Została ona przeliczona na cenę hurtową brutto przy zastosowaniu 8% VAT dla leków stosowanego w Polsce, następnie na tej podstawie wyliczono cenę za jednostkę rozliczeniową 1 mg substancji czynnej.**
- **Do przeliczenia ceny leku z waluty lokalnej, czyli koron duńskich na złote polskie użyto średniego kursu NBP z 21.01.2022 r wynoszącego 0,6087 PLN za 1 DKK (Tabela nr 014/A/NBP/2022 z dnia 2022-01-21).**
- W przypadku lenalidomidu w wyliczeniach przyjęto, że przez cały okres leczenia skojarzonego, w jednym podaniu pacjent przyjmuje niezmiennie dawkę lenalidomidu równą 25 mg.
- Koszt lenalidomidu obliczono w oparciu o cenę za jednostkę rozliczeniową 1 mg substancji czynnej dla leku Revlimid, kaps. twarde, 25 mg, 21 sztuk. wg obwieszczenia MZ obowiązującego od stycznia 2022 r.

Poniżej przedstawiono roczny koszt terapii skojarzonej tafasytamabu i lenalidomidu.

*Dokonano również dodatkowych oszacowań do wyliczenia kosztu terapii, w których uwzględniono medianę czasu ekspozycji na badany lek z badań klinicznych MOR208C203 (L-MIND), który wyniósł 9,2 miesiąca (zakres: 0,23, 54,67 miesiąca; ChPL str. 12).

7.2.2. Wyniki

Tabela 10. Zestawienie kosztów leczenia

Substancja czynna	Numery cykli od początku terapii	Cykl długość	Liczba podań w cyklu	Dawka na 1 podanie	Dawka substancji czynnej cykl	Liczba cykli w okresie	Dawka substancji w okresie	Cena za 1 mg	Koszt w okresie
Jednostka	-	[dni]	-	[mg]	[mg]	[cykle]	[mg]	[PLN]	[PLN]
Minjuvi 1 rok	1	28	5	1 000	5 000	1	5 000		
	2-3	28	4	1 000	4 000	2	8 000		
	4-14	28	2	1 000	2 000	10,5	21 000		
Lanalidomid 1 rok	1-12	28	21	25	525	12	6 300	33,1	208 530
Razem 1 rok leczenia									
Minjuvi 2 rok	14-27	28	2	1 000	2 000	13	26 000		
Razem na rok (kolejne lata leczenia monoterapia)									
Minjuvi do mediany	1	28	5	1 000	5 000	1	5 000		

	2-3	28	4	1 000	4 000	2	8 000		
	4-10	28	2	1 000	2 000	7	14 000		
Lanalidomid do mediany	1-10	28	21	25	525	10	5 250	33,1	173 775
Razem na medianę czasu leczenia 9,2 miesiąca (280 dni)									

7.2.3. Podsumowanie

ROCZNY KOSZT TERAPII SKOJARZONEJ TAFASYTAMABU z LENALIDOMIDEM a NASTĘPNIE MONOTERAPIA TAFASYTAMABEM:

KOSZT LEKU REVLIMID (lenalidomid): 208 530 PLN

KOSZT LEKU MINJUVI (tafasytamab):

ŁĄCZNIE:

KOSZT DOTYCZĄCY 10 CYKLI TERAPII SKOJARZONEJ TAFASYTAMABU z LENALIDOMIDEM (około 9,2 miesiąca - na podstawie mediany czasu ekspozycji na tafasytamab w badaniu rejestracyjnym):

KOSZT LEKU REVLIMID (lenalidomid): 173 775 PLN

KOSZT LEKU MINJUVI (tafasytamab):

ŁĄCZNIE:

Należy podkreślić, że monoterapię tafasytamabem podaje się po 12 cyklu leczenia do momentu wystąpienia progresji choroby, dlatego obliczono dodatkowo koszt monoterapii tafasytamabem w drugim roku:

KOSZT LEKU MINJUVI (tafasytamab):

7.3. Model farmakoekonomiczny

7.3.1. Założenia

Definicja

W literaturze medycznej wartość obszaru pod przebiegiem krzywej Kaplana-Meiera reprezentowana jest wartością RMST, która mierzy ograniczony średni czas przeżycia od początku obserwacji do określonego punktu definiowanego jako czas obciążenia (*truncation time, tau*). Natomiast obszar powyżej krzywej Kaplana-Meiera reprezentuje ograniczony średni czas utracony (RMSTL).

RMST (*restricted mean survival time*) można interpretować jako średni czas przeżycia wolny od zdarzeń do określonego punktu czasowego *tau*. w odróżnieniu od mediany przeżycia, przedstawiającej czas przeżycia w danym punkcie czasowym, RMST przedstawia czas przeżycia do danego punktu czasowego.

Zyskane lata życia LYG (*life years gained*) to różnica wartości RMST interwencji (*arm 0*) względem wartości RMST komparatora (*arm 1*) - w przypadku badań jednoramiennych wyliczenie wartości LYG jest niemożliwe .

Zakres danych/informacji warunkujących wyliczenie wartości inkrementalnej RMST

Zakres danych do przeprowadzania analizy obejmował:

- wykres źródłowy, tj. krzywe Kaplana-Meiera reprezentujące ramię interwencji (*arm 0*) - w przypadku badań jednoramiennych lub krzywe Kaplana-Meiera reprezentujące ramię interwencji (*arm 0*) oraz ramię komparatora (*arm 1*) - w przypadku badań wieloramiennych, dotyczący przeżycia całkowitego (*overall survival, OS*);
- dane dotyczące liczby osób narażonych na ryzyko (tabela „number at risk”) dla każdego punktu czasowego dostępnego w badaniu źródłowym; w ujęciu czas wystąpienia zdarzenia (*time risk*) oraz liczba osób narażonych na wystąpienie określonego zdarzenia;
- Charakterystykę Produktu Leczniczego (CHPL) lub publikację pełnotekstową z głównego badania będącego podstawą dopuszczenia do obrotu.

Proces

- analizę przeprowadzono w środowisku R (wersja 4.0.3) przy użyciu programu RStudio (wersja 1.3.959)
- do analizy zostało włączone badanie jednoramienne L-MIND oraz badanie dwuramienne RE-MIND dotyczące przeżycia całkowitego (ang. overall survival, OS)
- w analizie, na etapie rekonstrukcji, został odtworzony przebieg krzywych Kaplana-Meiera reprezentujących prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (OS) wraz z przedziałami ufności (95% CI)
- wielkość/siła efektu interwencji (arm 0) - w przypadku badania jednoramiennego lub wielkość/siła efektu interwencji (arm 0) i komparatora (arm 1) - w przypadku badań wieloramiennych, została przedstawiona jako obszar pod przebiegiem odtworzonych krzywych Kaplana-Meiera. Uzyskaną miarą była oszacowana wartość ograniczonego średniego czasu przeżycia (ang. restricted mean survival time, RMST).
- zyskane lata życia (ang. life years gained, LYG) zostały wyliczone jako różnica wartości RMST interwencji (arm 0) względem wartości RMST komparatora (arm 1) w badaniach wieloramiennych.

Rekonstrukcja danych

W procesie została zastosowana procedura rekonstrukcji danych IPD (*IPD - individual patient data*). Procedura odczytu i rekonstrukcji indywidualnych danych pacjenta została przeprowadzona przy użyciu pakietu *IPDfromKM1*. Jest to metoda odtworzenia pierwotnych danych IPD z wykresu źródłowego krzywych przeżycia Kaplana-Meiera. Uzyskane dane IPD posłużyły do oszacowania ograniczonego średniego czasu przeżycia RMST.

Szacowanie wartości RMST w horyzoncie rocznym i horyzoncie badania

Ograniczony średni czas przeżycia w horyzoncie rocznym ($\tau = 12$ miesięcy) oraz w horyzoncie badania ($\tau =$ koniec obserwacji w badaniu źródłowym) został oszacowany przy wykorzystaniu pakietu *survRM22*.

Ekstrapolacja

W celu oszacowania efektu leczenia wykraczającego poza horyzont wynikający z badania została przeprowadzona parametryczna ekstrapolacja funkcji przeżycia przy użyciu pakietu *survHE3*. Do przeprowadzenia ekstrapolacji funkcji przeżycia został zastosowany rozkład Weibulla.

Szacowanie wartości RMST w horyzoncie dożywotnim

Ograniczony średni czas przeżycia w horyzoncie dożywotnim ekstrapolowanej funkcji przeżycia dotyczy obszaru pod przebiegiem funkcji rozkładu przyjętego do ekstrapolacji, który został oszacowany przy użyciu pakietu *flexsurv4*. Horyzont dożywotni zdefiniowano jest jako punkt czasowy, w którym prawdopodobieństwo przeżycia ekstrapolowanej funkcji wyniosło 10%.

Wyniki procesu analitycznego

Podsumowaniem procesu analitycznego jest:

- oszacowane wartości RMST wraz z przedziałem ufności - w przypadku badania jednoramiennego
- oszacowana wartość RMST dla ramienia interwencji (arm 0) wraz z przedziałem ufności i oszacowana wartość RMST dla ramienia komparatora (arm 1) wraz z przedziałem ufności - w przypadku badań wieloramiennych
- wartość inkrementalna RMST (rozumiana jako zyskane lata życia (ang. life years gained, LYG) czyli różnica wartości RMST interwencji (arm 0) względem wartości RMST komparatora (arm 1) - w przypadku badań wieloramiennych
- krzywe przeżycia całkowitego (OS) Kaplana-Meiera wykreślone na podstawie zrekonstruowanych danych IPD wraz z wyekstrapolowaną przy użyciu rozkładu Weibulla funkcją rozkładu - w przypadku badań jedno- i wieloramiennych

w zdefiniowanych horyzontach czasowych (roczny, badania, dożywotni)

Wyniki na podstawie badania jednoramiennego L-MIND:

Z uwagi na dostępność krzywych Kaplana-Meiera reprezentujących prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (OS) w podziale na subpopulacje zgodnie z odpowiedzią na leczenie (CR/PR/SD), poniżej przedstawiono odpowiednie wartości **RMST (w miesiącach)**

w horyzoncie dożywotnim:

CR: 79,11 (95% CI: 53,29-97,66)

PR: 31,7 (95%CI: 21,88-41,77)

SD: 26,11 (95% CI: 20,14-32,47)

w horyzoncie rocznym:

CR: 11,83 (95% CI: 0,17-12,16)

PR: 11,11 (95%CI: 0,46-12)

SD: 11,11 (95% CI: 0,39-11,88)

w horyzoncie badania:

CR: 47,01 (95% CI: 2,3-51,52)

PR: 26,23 (95%CI: 4,85-35,73)

SD: 23,79 (95% CI: 3,66-30,96)

Wyniki na podstawie badania dwuramiennego RE-MIND:

Z uwagi na dostępność krzywych Kaplana-Meiera reprezentujących prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (OS) dla ramienia interwencji (TFA+LEN) oraz komparatora (LEN), poniżej przedstawiono odpowiednie wartości **RMST w horyzoncie dożywotnim:**

7.3.2. Wyniki

Tabela 11. Ocena niezaspokojonej potrzeby pacjentów

Przewidywane lata życia – oceniana technologia lekowa	
Średnia	2,96
minimum/95% CI - dolna granica	2,14
maksimum/95% CI - górna granica	3,87
Przewidywane lata życia – komparator	
Średnia	1,58
minimum/95% CI - dolna granica	1,17
maksimum/95% CI - górna granica	2,16

Przedstawione niżej wyniki dotyczą odpowiednich wartości LYG w zdefiniowanych horyzontach czasowych (roczny, badania, dożywotni) uzyskanych z badania RE-MIND dla ramienia interwencji (TFA+LEN) oraz komparatora (LEN):

Tabela 12. Uzyskane wartości LYG

Wyniki - ocena farmakoekonomiczna	
LYG w horyzoncie badania	
Średnia	0,49

minimum/95% CI - dolna granica	0,19
maksimum/95% CI - górna granica	0,80
LYG w horyzoncie dożywotnim	
Średnia	1,42
minimum/95% CI - dolna granica	brak
maksimum/95% CI - górna granica	brak
LYG w horyzoncie rocznym	
Średnia	0,18
minimum/95% CI - dolna granica	0,08
maksimum/95% CI - górna granica	0,28

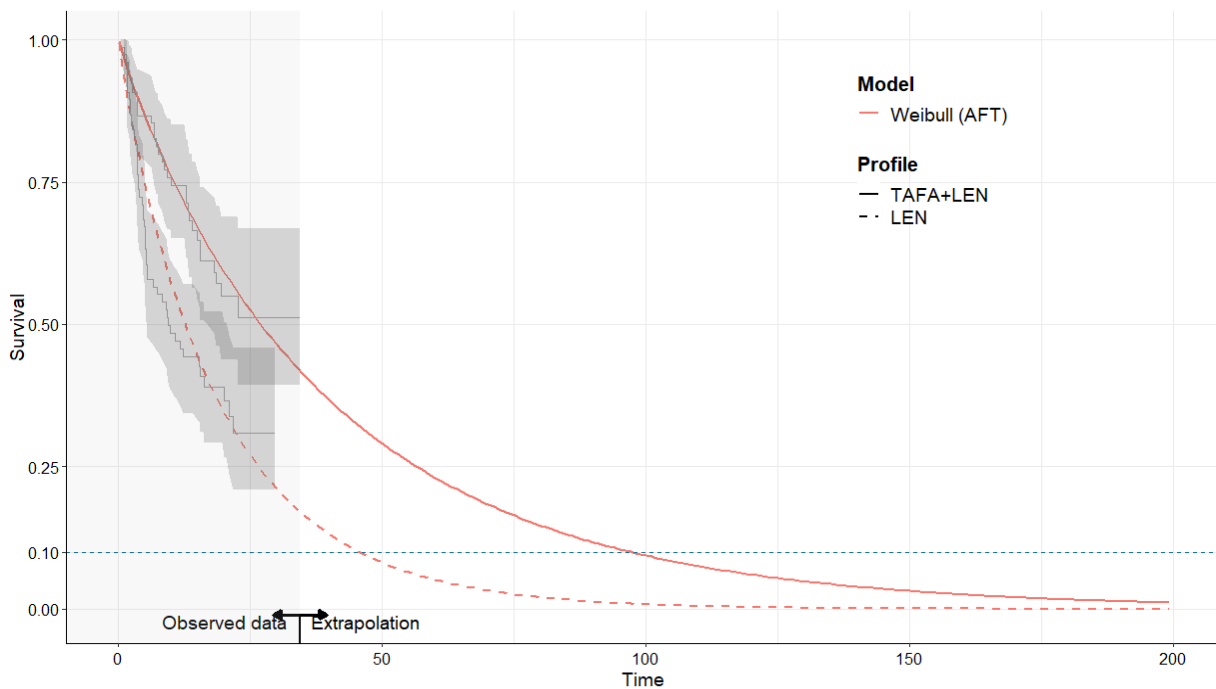
Podsumowanie

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego. Zyskane lata życia (LYG) określono na podstawie krzywej K-M dla OS z badania RE-MIND (niski poziom odnalezionych dowodów naukowych, nierównowaga między kohortami w wyjściowej charakterystyce pacjentów). Oszacowana wartość LYG dla porównania Tafa+Len vs Len w horyzoncie dożywotnim wyniosła 17,01 mies. (tj. ok. 1,42 roku).

Oszacowana wartość LYG dla porównania Tafa+Len vs Len w przeliczeniu na lata wyniosła:

- **w horyzoncie dożywotnim: ok. 1,42 roku**
- **w horyzoncie badania: ok. 0,49 roku**
- **w horyzoncie rocznym: ok. 0,18 roku**

Poniżej przedstawiono wykres ekstrapolacji funkcji przeżycia przy użyciu rozkładu Weibulla:



7.4. Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej produktu leczniczego Minjuvi (tafasytamab) we wskazaniu: do stosowania 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 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (autologous stem cell transplant, ASCT), przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 27.01.2022 r.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania analiz HTA nie odnaleziono publikacji dot. ocenianej technologii. Strategię wyszukiwania przedstawiono w załącznikach.

7.5. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Minjuvi (tafasytamab + lenalidomid) we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych z nawrotową albo oporną na leczenie postacią chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (autologous stem cell transplant, ASCT), przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 28.01.2022 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *Minjuvi*, *Monjuvi*, *tafasitamab*, *MOR00208*, *MOR208*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną francuskiej agencji HAS, w której zwrócono uwagę na innowacyjny charakter leku Minjuvi oraz wyniki kliniczne potwierdzające domniemanie korzyści dla pacjenta. Na stronach brytyjskiej agencji HTA (NICE) oraz niemieckiej (G-BA) odnaleziono informację o statusie postępowania, w którym wskazano, że oceniana technologia medyczna jest w trakcie oceny. Przewidywana data publikacji decyzji w przypadku NICE to sierpień 2022r, z kolei G-BA termin ogłoszenia decyzji określiło na początek marca 2022 r. W przypadku walijskiej agencji AWMSG odstąpiono od oceny ze względu na trwającą ocenę NICE. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego

Organizacja rok kraj/region/zasięg link	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
National Institute for Health and Care Excellence NICE 2021 Wielka Brytania https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta1064	w leczeniu osób dorosłych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B	w trakcie	<u>Dostępna informacja na stronie:</u> Ocena skuteczności klinicznej i kosztowej tafasytamabu z lenalidomidem, a następnie tafasytamabem w monoterapii w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w leczeniu osób dorosłych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B jest w trakcie przygotowywania. Przewidywana data publikacji: 10 sierpnia 2022 r.
Der Gemeinsame Bundesausschuss G-BA 2021 Niemcy https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/740/	chłoniak rozlany z dużych komórek B	w trakcie	<u>Dostępna informacja na stronie:</u> Status postępowania: Trwa przygotowywanie procedury oceny korzyści dla substancji czynnej tafasytamab (chłoniak rozlany z dużych komórek B w połączeniu z lenalidomidem) Decyzja: początek marca 2022
All Wales Medicines Strategy Group AWMSG 2021 Walia https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/tafasitamab-minjuvi/	lek Minjuvi w skojarzeniu z lenalidomidem, a następnie w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie rozlanym chłoniakiem z dużych komórek B (DLBCL), którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (ASCT)	odstąpiono od oceny	<u>Dostępna informacja na stronie:</u> Ocena wykluczona ze względu na ocenę NICE
Haute Autorité de santé HAS 2021 Francja https://www.has-sante.fr/jcms/p_331_2609/fr/minjuvi	w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotem lub opornością na leczenie w rozlanym chłoniaku z dużych komórek B (DLBCL) w II linii leczenia u pacjentów niekwalifikujących się do ASCT oraz w III linii i powyżej u pacjentów niekwalifikujących się do leków na bazie CAR-T	pozytywna	<u>Treść decyzji:</u> W ramach pozytywnej opinii Komisji na wcześniejszy dostęp do leku Minjuvi dopuszczonego do obrotu warunkowo wzięto pod uwagę: – niezaspokojoną potrzebę medyczną u dorosłych pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B w leczeniu II linii, którzy nie kwalifikują się do wysokodawkowej chemioterapii intensyfikującej ACSH oraz u pacjentów

			<p>niekwalifikujących się do leczenia III lekami CAR-T;</p> <ul style="list-style-type: none">- fakt, że tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem, a następnie tafasytamab w monoterapii, wykazał ogólny wskaźnik odpowiedzi na poziomie około 60% w rejestracyjnym badaniu fazy II L-MIND; - wykazane w badaniu L-MIND hematologiczne zdarzenia niepożądane związane głównie z lenalidomidem prowadzące do dostosowania dawki.- czysto opisowy charakter przeprowadzonych analiz;- brak bezpośrednich danych porównawczych z uwagi na brak standardu leczenia na tym etapie choroby;- liczne ograniczenia przeprowadzonych porównań pośrednich, które nie pozwalają na wyciągnięcie wniosków co do miejsca tafasytamabu w strategii terapeutycznej <p>W decyzji uwzględniono również spełnienie kryteriów zakładających innowacyjny charakter leku Minjuvi, które głównie opierały się na uzyskanych wynikach klinicznych potwierdzających domniemanie korzyści dla pacjenta.</p> <p>Komisja zaleca 12-miesięczny okres autoryzacji wczesnego dostępu.</p>
--	--	--	---

7.6. Podsumowanie oceny ekonomicznej

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego. W ramach wyszukiwania dodatkowych informacji o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii, odnaleziono dwa badania obserwacyjne, retrospektywne. Oba badania miały na celu porównanie wyników uzyskanych w badaniu rejestracyjnym (L-MIND) dotyczących skojarzenia tafasytamabu i lenalidomidu (ramię interwencji) z danymi historycznymi dotyczącymi leczenia lenalidomidem lub innymi terapiami zalecanymi przez wytyczne ESMO/NCCN (terapia CAR-T, pola-BR, R2). z uwagi na dostępność grupy porównawczej w badaniach, analogicznie dokonano wyliczenia RMST zarówno dla ramienia interwencji jak i odpowiednich komparatorów oraz dodatkowo dokonano oszacowania zyskanych lata życia (*ang. life years gained, LYG*).

Z uwagi na niskim poziom dowodów naukowych oraz brak publikacji pełnotekstowej dla badania RE-MIND2 (dane z abstraktu konferencyjnego), wartości RMST i LYG przedstawiono jedynie na podstawie danych z badania RE-MIND (TAF+LEN VS LEN).

W badaniu RE-MIND możliwość porównania wyników między kohortami osiągnięto za pomocą odpowiednich wyjściowych cech pacjentów i przebiegu choroby. Równowagę między kohortami uzyskano przy dopasowaniu dziewięciu wcześniej określonych wyjściowych zmiennych. Nierównowagę zaobserwowano dla dwóch współzmiennych: liczba wcześniejszych linii terapii i stadium zaawansowania choroby (klasyfikacja Ann Arbor). Analizując inne dane wejściowe (m.in. wiek, status IPI, pochodzenie komórek nowotworowych) zauważono nierównowagę pod względem wyższego odsetka brakujących danych w kohorcie LEN w porównaniu z kohortą TAF+LEN. Dodatkowo, biała rasa pacjentów stanowiła w kohorcie TAF+LEN 98,6%, natomiast w kohorcie LEN porównywalnie mniej – 68,8%. Należy również podkreślić, że porównywanie danych z badań klinicznych i dopasowanych retrospektywnych danych rzeczywistych nie zastępuje danych z badań randomizowanych i jest obciążone niepewnością.

Biorąc pod uwagę powyższe ograniczenia związane głównie z niskim poziomem odnalezionych dowodów naukowych, odstąpiono od przedstawienia wyników ICER/ICUR.

Wartości RMST (w miesiącach) w horyzoncie dożywnym dla ramienia interwencji (TAF+LEN) określono na poziomie 35,94 mies. (95% CI: 25,65-46,48), natomiast dla ramienia komparatora (LEN) określono na poziomie 18,93 mies. (95% CI: 14,01-25,39).

Oszacowana wartość LYG dla porównania TAF+LEN VS LEN w przeliczeniu na lata wyniosła:

- w horyzoncie dożywnym: ok. 1,42 roku
- w horyzoncie badania: ok. 0,49 roku
- w horyzoncie rocznym: ok. 0,18 roku

Przeprowadzone analizy wskazują, że oszacowany roczny koszt terapii skojarzonej tafasytamabu i lenalidomidu a następnie monoterapii tafasytamabem na jednego pacjenta wynosi łącznie ok. [redacted]. Dokonano również dodatkowych oszacowań do wyliczenia kosztu terapii skojarzonej tafasytamabu i lenalidomidu, w których uwzględniono medianę czasu ekspozycji na badany lek z badań klinicznych MOR208C203 (L-MIND), który wyniósł 9,2 miesiąca (zakres: 0,23, 54,67 miesiąca). Oszacowany koszt wynosi wówczas [redacted]. Zgodnie z zatwierdzonym dawkowaniem leku Minjuvi po skutecznym leczeniu skojarzonym należy rozpocząć monoterapię tafasytamabem do momentu wystąpienia progresji choroby, dlatego obliczono dodatkowo koszt monoterapii tafasytamabem w drugim roku, który wyniósł [redacted]. Należy podkreślić, że w powyższe koszty terapii oparto o pewne założenia, m.in.:

- w kosztach terapii uwzględniono koszt Minjuvi oraz koszt lenalidomidu, nie uwzględniono kosztów dodatkowych;
- zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem produkt leczniczy Minjuvi przeznaczony jest dla osób dorosłych, dlatego do wyliczeń dotyczących ilości przyjmowanego leku założono średnią masę ciała pacjenta równą 70 kg; dawka dla tej wagi wynosi 840 mg, ze względu na to, że fiołka ma 200 mg założono, że pacjent potrzebuje 5 opakowań (fiołek) leku Minjuvi co oznacza, że część 5-ątej fiołki może zostać

niewykorzystana (z 5-ątej fiołki pacjent zużyje tylko 40 mg tafasytamabu); przyjęcie 5 opakowań leku będzie przeznaczone dla pacjentów o masie ciała w granicach 67-83 kg;

- w przypadku lenalidomidu dawkę początkową i późniejszy sposób dawkowania można dostosować zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), w wyliczeniach przyjęto, że przez cały okres leczenia skojarzonego, w jednym podaniu pacjent przyjmuje niezmiennie dawkę początkową lenalidomidu równą 25 mg

Należy podkreślić, że ze względu na przyjęte założenia, przedstawione oszacowania mogą być ograniczone błędem i stanowią wartości orientacyjne.

W zależności od wielkości populacji roczne koszty wahają się w 1 i 2 roku refundacji

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania analiz HTA nie odnaleziono publikacji dot. ocenianej technologii.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 1 rekomendację pozytywną francuskiej agencji HAS, w której zwrócono uwagę na innowacyjny charakter leku Minjuvi oraz wyniki kliniczne potwierdzające domniemanie korzyści dla pacjenta. Na stronach brytyjskiej agencji HTA (NICE) oraz niemieckiej (G-BA) odnaleziono informację o statusie postępowania, w którym wskazano, że oceniana technologia medyczna jest w trakcie oceny. Przewidywana data publikacji decyzji w przypadku NICE to sierpień 2022r, z kolei G-BA termin ogłoszenia decyzji określiło na początek marca 2022 r. w przypadku walijskiej agencji AWMSG odstąpiono od oceny ze względu na trwającą ocenę NICE.

8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNISKOWANIA

8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

Badanie rejestracyjne produktu leczniczego Minjuvi wg skali NICE uzyskało 7 punktów na 8 możliwych (brak wyraźnej informacji, że pacjenci byli kolejno włączani do badania). Jednakże pomimo dobrej oceny jakości badania wg narzędzia NICE dla badań jednoramiennych, należy mieć na uwadze występujące ograniczenia, które wpływają na jakość badania i tym samym na niepewność wnioskowania, takie jak:

- otwarty, jednoramienny projekt badania bez równoczesnego ramienia kontrolnego: schemat badania uniemożliwiający porównanie wyników z innymi istniejącymi opcjami terapeutycznymi lub z pojedynczym lekiem lenalidomidem; brak komparatora osłabia również rzeczywistą częstość występowania zdarzeń niepożądanych;
- mała wielkość próby;
- dobór punktów końcowych: badanie oceniało punkty właściwe do oceny skuteczności bez wykazania bezpośrednich korzyści dla pacjenta, w tym: jakość życia pacjentów, brak danych umożliwiających ocenę wykorzystania zasobów przy zmianie linii leczenia
- zbyt krótka ekspozycja na tafasytamab: mediana ekspozycji na tafasytamab w głównym badaniu wyniosła 9,2 miesiąca; może to stanowić ograniczenie w zakresie wykrycia długoterminowych i rzadkich zdarzeń niepożądanych;
- ograniczone dane ze względu na niewielki odsetek pacjentów z pierwotną chorobą oporną na leczenie (19%) i chłoniakiem z podwójną lub potrójną translokacją (2%): wyników dla tych podgrup nie można szerzej ekstrapolować na te populacje pacjentów, które zwykle mają słabe wyniki rutynowo stosowanych terapii, co dodatkowo wprowadza niepewność związaną z rzeczywistą wielkością efektu;
- połowa pacjentów otrzymujących tylko jedną wcześniejszą linię leczenia: u pacjentów tych można było rozważyć przeprowadzenie autologicznego przeszczepu komórek macierzystych, pomimo ich starszego wieku i chorób współistniejących;

8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability)

- dane z clinical trials: badanie rejestracyjne było prowadzone w 7 ośrodkach w Polsce, w związku z czym można uznać, że wyniki skuteczności będą adekwatne dla populacji polskiej.
- dane z EPAR Minjuvi: biała rasa pacjentów biorących udział w badaniu: 72 pacjentów (88,9%).

8.3. Niepewność dodatkowych danych

Ocenę skuteczności klinicznej oparto o dane z badania rejestracyjnego, w którym wprowadzono kilka poprawek do protokołu (kryteria włączenia/wykluczenia, cele/punkty końcowe), m.in.:

- Niektórzy pacjenci mieli brakującą lub nieznaną histologię w oparciu o lokalną diagnozę patologiczną DLBCL. Zgodnie z centralnym przeglądem patologicznym 10 pacjentów nie mogło zostać sklasyfikowanych jako DLBCL. Niemniej jednak zasada ITT w analizie wyników i kryteriów włączenia do badania MOR208C203 (L-MIND) jest uważana za odpowiednią dla proponowanego wskazania.
- Pacjenci z pierwotną chorobą oporną na leczenie zostali wykluczeni, chociaż do czasu zmiany protokołu w czerwcu 2016 r. pierwotną oporność na leczenie definiowano jako brak odpowiedzi lub postępującą chorobę (PD) w ciągu <3 miesięcy leczenia pierwszego rzutu, a nie 6 miesięcy. Dlatego przed tą poprawką włączono pacjentów z nawrotem lub PD po 3-6 miesiącach od leczenia pierwszego rzutu i tworzyli oni podgrupę „pierwotnie opornych pacjentów” zgodnie z wytycznymi National Comprehensive Cancer Network dotyczącymi chłoniaka z komórek B.

Zmiany w protokole nie wskazują na istotny wpływ na wyniki i skuteczność interwencji.

Nie zidentyfikowano żadnych dodatkowych danych o skuteczności lub bezpieczeństwie, które mogły by wpływać na wnioskowanie.

8.4. Niepewność założeń modelu ekonomicznego

nie dotyczy

8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoeconomicznego

nie dotyczy

8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

Badanie rejestracyjne produktu leczniczego Minjuvi zostało ocenione wg narzędzia NICE dla badań jednoramiennych i uzyskało 7 punktów na 8 możliwych (brak wyraźnej informacji, że pacjenci byli kolejno włączani do badania). Jednakże pomimo dobrej oceny jakości badania, należy mieć na uwadze występujące ograniczenia, które wpływają na jakość badania i tym samym na niepewność wnioskowania.

W zakresie przenoszalności wyników badania do warunków polskich ustalono, że według danych przedstawionych w EPAR Minjuvi spośród wszystkich pacjentów włączonych do badań rejestracyjnych produktu leczniczego Minjuvi 72 pacjentów (88,9%) było rasy białej. Badanie było przeprowadzane na terenie Polski (razem 7 ośrodków w Polsce), w związku z czym można uznać, że wyniki skuteczności będą adekwatne dla populacji polskiej.

W badaniu rejestracyjnym wprowadzono kilka poprawek do protokołu (kryteria włączenia/wykluczenia, cele/punkty końcowe), jednak zmiany w protokole nie wskazują na istotny wpływ na wyniki i skuteczność interwencji.

9. ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH

9.1. Populacja docelowa

Dorośli pacjenci z nawrotową albo oporną na leczenie postacią chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B (R/R DLBCL), którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (ASCT).

9.2. Wskaźniki oceny efektywności

Wskaźnikami oceny efektywności powinny być mierniki analogiczne do punktów końcowych opisanych w badaniu rejestracyjnym L-MIND, mających bezpośrednie lub prawdopodobne przełożenie na przeżycie pacjenta. Kluczowe znaczenie mają:

- Śmiertelność – przeżycie całkowite (OS) tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
- Inne punkty końcowe:
 - Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) tj. odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w postaci pełnej odpowiedzi (CR) lub częściowej odpowiedzi (PR);
 - Czas trwania odpowiedzi (DOR) tj. czas od daty pierwszej udokumentowanej odpowiedzi (PR lub lepszej) do pierwszej udokumentowanej progresji lub zgonu, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej (w szczególności oceniano czas trwania CR lub PR do progresji lub nawrotu)
 - Przeżycie bez progresji choroby (PFS) tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej.

9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne

Oczekiwane korzyści zdrowotne dla powyższych wskaźników oceny efektywności wynoszą:

- Odsetek pacjentów z potwierdzoną CR/PR (ORR) [% (95% CI)] – 57,5 (45,9; 68,5) dla mediany DOR – 43,9 (26,1; NR)
- Mediana OS [msc., (95% CI)] – 33,5 (18,3; NR) dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 42,7 miesiąca.
- Mediana PFS [msc., (95% CI)] – 11,6 (6,3; 45,7) dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 33,9 miesiąca.

10. PIŚMIENNICTWO

Badania pierwotne i wtórne	
RE-MIND, Zinzani 2021	Zinzani P.L, Rodgers T, Marino D, RE-MIND: Comparing Tafasitamab þ Lenalidomide (L-MIND) with a Real-world Lenalidomide Monotherapy Cohort in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma, Clin Cancer Res 2021; 27: 6124–34. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34433649/
L-MIND, Duell 2021	Duell J, Maddocks K.J., González-Barca E, et al., Long-term outcomes from the phase II L-MIND study of tafasitamab (MOR208) plus lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. Haematologica 2021 vol. 106(9): 2417-2426. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34196165/
RE-MIND2, Nowakowski 2021	Nowakowski G.S., Yoon D.H., Mondello P., Joffe E., et al. Tafasitamab Plus Lenalidomide Versus Pola-BR, R2, and CAR T: Comparing Outcomes from RE-MIND2, an Observational, Retrospective Cohort Study in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Blood Conference: 63rd ASH Annual Meeting. Atlanta United States. 138(suppl 1) (pp 183), 23 Nov 2021. [Conference Abstract] https://ashpublications.org/blood/article/138/Supplement%201/183/481261/Tafasitamab-Plus-Lenalidomide-Versus-Pola-BR-R2
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
PTOK 2020	Warzocha K, Chłoniaki rozlane z dużych komórek B, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2020 rok. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.13.Chloniaki_rozlane_z_duzych_komorek_B_200520.pdf
ESMO 2017	C. Buske, M. Hutchings, M. Ladetto, et al. ESMO Consensus Conference on Malignant Lymphoma: General Perspectives and Recommendations for the Clinical Management of the Elderly Patient with Malignant Lymphoma. Ann Oncol 2017; 28: 2633–2651. https://www.esmo.org/guidelines/haematological-malignancies/elderly-patient-with-malignant-lymphoma
NCCN 2021	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. B-cell lymphomas, ver.5.2021. https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1480
ESMO 2015	H. Tilly, M. Gomes da Silva, U. Vitolo, et al. Diffuse Large B-Cell Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2015; 26 (suppl 5): 116-125. https://www.esmo.org/guidelines/haematological-malignancies/diffuse-large-b-cell-lymphoma
Pozostałe publikacje	
EPAR Minjuvi 2021	Public Assessment Report leku Minjuvi, pierwsza publikacja: 08.09.2021 r. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/minjuvi-epar-public-assessment-report_en.pdf
Szczeklik 2021	Warzocha K, Robak T, Meder J, Giannopoulos K, Dmoszyńska A, Hruby Z, Stompór T, <i>Nowotwory limfoproliferacyjne</i> , W: Szczeklik A, Gajewski P. Interna Szczeklika 2021. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2021: 1882-1901.
ChPL Minjuvi 2021	Charakterystyka Produktu Leczniczego leku Minjuvi, ostatnia aktualizacja: 11.01.2022 r. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/minjuvi-epar-product-information_pl.pdf
Opinia RP 35/2021	Opinia Rady Przejrzystości nr 35/2021 z dnia 22 lutego 2021 roku w sprawie oceny zasadności uwzględnienia produktu leczniczego Polivy w Wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/ORP.pdf

Opinia RP 51/2021	Opinia Rady Przejrzystości nr 51/2021 z dnia 31 marca 2021 roku w sprawie oceny wszystkich technologii zawartych na wykazie leków o wysokim poziomie innowacyjności, przygotowanym przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, które uważa za innowacyjne w różnym stopniu, w tym zasadności uwzględnienia produktu leczniczego Polivy we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/ORP.pdf
Opinia RP 55/2021	Opinia Rady Przejrzystości nr 55/2021 z dnia 24 maja 2021 roku w sprawie oceny w sprawie oceny leku Polivy (polatuzumabum vedotinum) w ramach programu lekowego: „Leczenie opornego/nawrotowego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) (ICD-10 C83)”. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/045/SRP/U_22_127_24052021_s_55_Polivy_polatuzumabum_v_edotinum_w_ref_zacz_REOPTR.pdf
KRN 2021	Didkowska J, Wojciechowska U, Olasek P, i in., Nowotwory złośliwe w Polsce w 2019 roku, Krajowy Rejestr Nowotworów, Warszawa 20201. http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2019.pdf
Warzocha 2017	Warzocha K, Puła B, Rozpoznawanie i leczenie chorych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B. Hematologia 2017; 8(2): 113–131. https://journals.viamedica.pl/hematologia/article/view/Hem.2017.0015
Rekomenda cja 55/2021	Rekomendacja nr 55/2021 z dnia 24 maja 2021 roku w sprawie oceny w sprawie oceny leku Polivy (polatuzumabum vedotinum) w ramach programu lekowego: „Leczenie opornego/nawrotowego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) (ICD-10 C83)”. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/045/SRP/U_22_127_24052021_s_55_Polivy_polatuzumabum_v_edotinum_w_ref_zacz_REOPTR.pdf
AWA OT.4231.8.2 021	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych, Opracowanie w sprawie zasadności finansowania środków publicznych leku Polivy (polatuzumab vedotyiny) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie opornego/nawrotowego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) (ICD-10 C83)”, analiza weryfikacyjna (BIP Agencji 45/2021). https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7324-45-2021-zlc

11. ZAŁĄCZNIKI

Załącznik 1: [Strategia wyszukiwania w Pubmed, Embase randomizowanych badań klinicznych](#)

Załącznik 2: [Strategia wyszukiwania w Pubmed analiz HTA](#)

Załącznik 3: [BADANIE RE-MIND2 WYKRES KAPLANA MEIERA - OS Tafa+LEN vs Pola-BR](#)

Załącznik 4: [BADANIE RE-MIND WYKRES KAPLANA MEIERA - OS Tafa+LEN vs LEN](#)

Załącznik 5: [BADANIE RE-MIND2 WYKRES KAPLANA MEIERA - OS Tafa+LEN vs R2](#)

Załącznik 6: [BADANIE RE-MIND2 WYKRES KAPLANA MEIERA - OS Tafa+LEN vs CAR-T](#)

Załącznik 7: [prognoza zachorowalności na ICD-10 C83 w kolejnych latach](#)

Załącznik 8: [BADANIE RE-MIND WYKRES KAPLANA MEIERA - PFS Tafa+LEN vs LEN](#)