



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
www.aotmit.gov.pl

Ordspono (odronextamab)
we wskazaniu:
w monoterapii do stosowania
u dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na
leczenie chłoniakiem grudkowym (ang. *relapsed or*
***refractory follicular lymphoma*, r/r FL), którzy zostali**
poddani dwóm lub większej liczbie rzutów leczenia
ogólnoustrojowego
Opracowanie analityczne

Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego na rok 2025

Nr: WS.425.1.2024.31

Data ukończenia: 07.02.2025 r.

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	2
WYKAZ SKRÓTÓW	5
PODSUMOWANIE.....	7
1 KLUCZOWE INFORMACJE	8
1.1 Przedmiot analizy	8
1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	8
1.3 Wielkość populacji docelowej.....	9
1.4 Ocena jakości dowodów naukowych	9
1.5 Ocena siły interwencji.....	9
1.6 Ocena ekonomiczna.....	10
1.7 Ocena niepewności wnioskowania	10
2 PRZEDMIOT ANALIZY	12
2.1 Informacje podstawowe	12
2.2 Szczegółowe warunki stosowania.....	14
2.2.1 Przeciwwskazania.....	14
2.2.2 Diagnostyka.....	14
2.3 Podsumowanie przedmiotu analizy.....	15
3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ	16
3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego	16
3.1.1 Problem zdrowotny - Informacje ogólne	16
3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	17
3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT	18
3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	23
3.4.1 Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych	23
3.5 Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich.....	24
3.6 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna	24
3.7 Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	25
4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ.....	27
4.1 Szacowanie wielkości populacji	27
4.1.1 Opis metodyki	27
4.1.2 Wyniki oszacowań	28
4.2 Podsumowanie szacowania populacji.....	28
5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH	29
5.1 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii	29

5.2	Wyszukiwanie dowodów naukowych	29
5.3	Opis badań	30
5.4	Kryteria populacji docelowej.....	31
5.5	Ocena jakości badań.....	34
5.5.1	Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE	34
5.5.2	Opis komparatora	34
5.5.3	Opis punktów końcowych	34
5.5.4	Ocena innych elementów jakości badania	35
5.5.5	Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania	35
5.5.6	Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania	36
5.6	Podsumowanie jakości materiału dowodowego	36
6	OCENA SIŁY INTERWENCJI.....	37
6.1	Ocena skuteczności klinicznej	37
6.2	Ocena bezpieczeństwa stosowania	41
6.3	Podsumowanie siły interwencji	45
7	OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI	48
7.1	Model farmakoekonomiczny	48
7.1.1	Założenia	48
7.1.2	Dane wejściowe	49
7.1.3	Wyniki	49
7.2	Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	51
7.3	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	51
7.4	Podsumowanie oceny ekonomicznej	52
8	OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA	53
8.1	Niepewność metodyki materiału dowodowego	53
8.2	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (<i>transferability</i>)	53
8.3	Niepewność dodatkowych danych	53
8.4	Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego	53
8.5	Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego	53
8.6	Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania.....	54
9	ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH.....	55
9.1	Populacja docelowa	55
9.2	Wskaźniki oceny efektywności	55
9.3	Oczekiwane korzyści zdrowotne	55
10	PIŚMIENNICTWO	56
11	ZAŁĄCZNIKI	58
11.1	Fragmenty EPAR	58
11.2	Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	59
11.3	Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich	62

11.4	Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych	66
11.5	Strategie wyszukiwania	66
11.6	Diagram selekcji publikacji	68
11.7	Strategia wyszukiwania HTA.....	68
11.8	Diagram selekcji HTA.....	69

WYKAZ SKRÓTÓW

AESI	zdarzenie niepożądane o szczególnym znaczeniu (ang. <i>adverse event of special interest</i>)
allo-HSCT	przeszczep allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i>)
ALT	aminotransferaza alaninowa (ang. <i>alanine aminotransferase</i>)
ASCO	(ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i>)
AST	aminotransferaza asparaginianowa (ang. <i>aspartate aminotransferase</i>)
auto-HSCT	przeszczep autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>autologous hematopoietic stem cell transplantation</i>)
B-NHL	chłoniak nieziarniczy z komórek B (ang. <i>B-cell non-Hodgkin lymphoma</i>)
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
bsAb	przeciwciało bispecyficzne/dwuswoiste (ang. <i>bispecific monoclonal antibody</i>)
BTK	kinaza tyrozynowa Brutona (ang. <i>Bruton's tyrosine kinase</i>)
CAR-T	(ang. <i>chimeric antigen receptor T cells</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CMV	cytomegalowirus (ang. <i>Cytomegalovirus</i>)
CR	odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i>)
CRS	zespół uwalniania cytokin (ang. <i>cytokine release syndrome</i>)
CT	tomografia komputerowa (ang. <i>computed tomography</i>)
r/r DLBCL	nawracający lub oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. <i>relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma</i>)
DOCR	czas trwania odpowiedzi całkowitej (ang. <i>duration of complete response</i>)
DOR	czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>)
EAS	zestaw analizy skuteczności (ang. <i>efficacy analysis set</i>)
ECOG	(ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	(ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>)
EZH2	(ang. <i>enhancer of zeste homolog 2</i>)
FAERS	(ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>)
FAS	pełny zestaw analiz (ang. <i>full analysis set</i>)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FL	chłoniak grudkowy (ang. <i>follicular lymphoma</i>)
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
ICANS	neurotoksyczność związana z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ang. <i>immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome</i>)
ICR	niezależny centralny przegląd (ang. <i>independent central review</i>)
IRR	reakcja związana z infuzją (ang. <i>infusion-related reaction</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów

MedDRA	słownik medyczny dla celów rejestracyjnych (ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>)
MRI	rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
NCCN	(ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NCI	Narodowy Instytut Raka (ang. <i>National Cancer Institute</i>)
NHL	chłoniak nieziarniczy (ang. <i>non-Hodgkin lymphoma</i>)
ORR	odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	całkowite przeżycie (ang. <i>overall survival</i>)
PD	postępująca choroba (ang. <i>progressive disease</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PI3K	kinaza fosfoinozytydu 3 (ang. <i>phosphoinositide 3 kinase</i>)
PSURs	okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>periodic safety update reports</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
R/R	nawracający/oporny (ang. <i>relapsed/refractory</i>)
r/r FL	nawracający lub oporny na leczenie chłoniak grudekowy (ang. <i>relapsed or refractory follicular lymphoma</i>)
r/r NHL	nawrotowy/oporny chłoniak nieziarniczy (ang. <i>relapsing/remitting Non-Hodgkin lymphoma</i>)
SAE	ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>)
TEAE	zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse event</i>)
TLS	zespół rozpadu guza (ang. <i>tumor lysis syndrome</i>)
TTCR	czas do odpowiedzi całkowitej (ang. <i>time to complete response</i>)
TTR	czas do odpowiedzi (ang. <i>time to response</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)
QW	tygodniowo (ang. <i>weekly</i>)
Q2W	co 2 tygodnie (ang. <i>every 2 weeks</i>)
Q4W	co 4 tygodnie (ang. <i>every 4 weeks</i>)

PODSUMOWANIE

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

- Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne w przedmiotowym wskazaniu obejmują m.in. przeciwciała bispecyficzne (mosunetuzumab), inhibitor EZH2 (tazemetostat) inhibitor BTK (zanubrutynib) leczenie konsolidujące (auto-HSCT, allo-HSCT), CAR-T, rytuksymab w monoterapii i w skojarzeniu (z bendamustyną lub lenalidomidem).
- Aktualnie refundowane opcje terapeutyczne w Polsce to obinutuzumab w skojarzeniu z bendamustyną oraz mosunetuzumab dostępne w ramach programu lekowego B.12.FM. „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”, a także opcje dostępne w ramach chemioterapii (m.in. bendamustyna, lenalidomid, rytuksymab).
- Za najbardziej odpowiedni komparator dla ocenianej technologii w warunkach polskich przyjęto terapię Lunsumio (mosunetuzumab), o mechanizmie działania podobnym do Ordspono.

2. Siła interwencji (odronextamab)

- Skuteczność na podstawie badania 1625:
 - mediana OS nie została osiągnięta, szacowany OS w 24 miesiącu wyniósł ok. 70%, a odsetek zgonów wyniósł ok. 30%.
 - mediana PFS dla całej kohorty wyniosła 20,7 miesiąca;
 - brak punktów końcowych odnoszących się do jakości życia;
 - w ocenie ICR ORR wyniósł ok. 80% – osiągnięto zatem założony w hipotezie wynik, CR wyniósł natomiast ok. 73%.
- Bezpieczeństwo na podstawie badań 1625 i 1333:
 - brak informacji odnoszących się do bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu leczniczego Ordspono;
 - w całej kohorcie FL TEAEs obserwowano u wszystkich badanych, TEAEs stopnia ≥ 3 . wystąpiły łącznie u ok. 86% pacjentów, a ciężkie TEAEs odnotowano u 66%;
 - najczęściej zgłaszane TEAEs w całej puli zbiorczej FL dotyczyły infekcji i zakażeń (ok. 78%);
 - TEAEs stopnia ≥ 3 . najczęściej dotyczyły infekcji i zakażeń (ok. 41%) oraz zaburzeń krwi i układu limfatycznego (ok. 40%);
 - w zbiorczej puli danych dla FL u 13% pacjentów wystąpiły TEAEs prowadzące do śmierci i najczęściej dotyczyły infekcji i zakażeń (ok. 11%);
 - najczęściej zgłaszanym TEAE był zespół uwalniania cytokin (58%).

3. Jakość dowodów naukowych badania 1625

- Jednoramienne badanie II fazy, ocenione na 8/8 pkt. wg narzędzia NICE.
- Do głównych ograniczeń badania należy:
 - fakt, że jest ono jednoramienne;
 - brak danych dotyczących jakości życia;
 - drugi schemat dawkowania (0,7/4/20/80 mg) został wprowadzony do badania dopiero po wystąpieniu CRS ≥ 3 stopnia u 9% pacjentów z B-NHL, którzy byli leczeni wg schematu 1/20/80 mg;
 - protokół badania był wielokrotnie zmieniany, a ostateczny plan analizy statystycznej (ang. *statistical analysis plan*, SAP) został opracowany ok. 3 miesiące po rozpoczęciu włączania pacjentów do badania z użyciem zaktualizowanego schematu eskalacji dawki (0,7/4/20/80 mg);
 - z badania wykluczono pacjentów z FL w stopniu 3b, czyli agresywniejszą postacią chłoniaka grudekowego.

4. Wielkość populacji docelowej

- Nowe przypadki rocznie: 180 (wartość zaokrąglona).
- Liczba osób leczonych w pierwszym roku: 90 (wartość zaokrąglona).
- Liczba osób leczonych w drugim roku: 270 (wartość zaokrąglona).

1 KLUCZOWE INFORMACJE

1.1 Przedmiot analizy

Produkt leczniczy Ordspiono (odronextamab) jest zarejestrowany we wskazaniu do stosowania w monoterapii u dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (ang. *relapsed or refractory follicular lymphoma*, r/r FL), którzy zostali poddani dwóm lub większej liczbie rzutów leczenia ogólnoustrojowego. Odronektamab jest przeciwciałem dwuswoistym, które wiąże się z CD20, antygenem powierzchniowym limfocytów B oraz CD3, antygenem limfocytów T związanym z kompleksem receptora limfocytów T. Wiązanie skutkuje utworzeniem synapsy pomiędzy limfocytym T a komórką wykazującą ekspresję CD20, co skutkuje aktywacją limfocytów T, które wykazują cytotoksyczne działanie względem komórek docelowych, w tym złośliwych limfocytów B.

Mechanizm działania leku jest zbliżony do innego przeciwciała bispecyficznego anty-CD20/CD3 stosowanego w leczeniu chłoniaka grudkowego tj. Lunsumio (mosunetuzumab), który jest aktualnie refundowany w Polsce.

Lek Ordspiono posiada status leku sierociego. Badania wymagane do diagnostyki oraz monitorowania leczenia są aktualnie refundowane w Polsce, a ich koszt nie wpływa w istotny sposób na całkowity koszt terapii.

1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Chłoniak grudkowy (ang. *follicular lymphoma*, FL) jest najczęstszym chłoniakiem indolentnym w USA i Europie, stanowiącym około 25% wszystkich chłoniaków nieziarniczych z komórek B (ang. *B-cell non-Hodgkin lymphoma*, B-NHL). FL ma zmienny obraz kliniczny, od łagodnego przebiegu przez dziesięciolecia do bardziej agresywnego przebiegu z rosnącą opornością na leczenie i malejącym czasem trwania odpowiedzi na terapię. Gdy choroba nawraca, pacjenci są leczeni wieloma liniami terapii przez całe życie.

Odnalezione wytyczne kliniczne nie uwzględniają ocenianej technologii w ramach leczenia pacjentów z nawrotowym lub opornym FL. Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami w ocenianym wskazaniu stosowane terapie obejmują rytuksymab w monoterapii lub w skojarzeniu z lenalidomidem, obinutuzumab w skojarzeniu z bendamustyną, inhibitory PI3K (idelalizyb, duwelisyb), przeciwciała bispecyficzne (epokoritamab i mosunetuzumab), CAR-T, inhibitor EZH2, inhibitor BTK czy allo-HSCT i auto-HSCT.

Substancja czynna odronektamab nie była wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT. Przedmiotem oceny AOTMiT było 10 innych substancji czynnych: bendamustyna, doksorubicyna, duwelisyb, fosforan etopozydu, lenalidomid, mitoksantron, mosunetuzumab, obinutuzumab, oksaliplatyna, peginterferon alfa-2b. Produkty lecznicze Gazyvaro (obinutuzumabum), Lunsumio (mosunetuzumabum) oraz substancja czynna bendamustyna są refundowane w Polsce w ocenianym wskazaniu i zgodnie z analizowanymi wyżej wytycznymi mogą stanowić opcję alternatywną dla ocenianej technologii medycznej. Lek Lunsumio o zbliżonym mechanizmie działania do Ordspiono nie uzyskał pozytywnej rekomendacji, między innymi ze względu na niską jakość badań klinicznych.

W Polsce aktualnie refundowane opcje terapeutyczne dla pacjentów z przedmiotowego wskazania stanowi chemioterapia oraz dwie substancje czynne (obinutuzumab w skojarzeniu z chemioterapią oraz mosunetuzumab w monoterapii) dostępne w programie lekowym B.12.FM. „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”.

Biorąc pod uwagę dostępne opcje terapeutyczne w Polsce, aktualne zalecenia dotyczące leczenia nawracającego lub opornego chłoniaka grudkowego po co najmniej 2 liniach leczenia oraz mechanizm działania, za najbardziej odpowiedni komparator dla leku Ordspiono w grupie chorych z FL uznano mosunetuzumab.

W opinii Przewodniczącej Stowarzyszenia „Przebiśnięg”, główne obciążenie dla pacjenta, wynikające z obecnej stosowanych terapii, związane jest z długimi i męczącymi dojazdami do ośrodków medycznych, koniecznością przerwania aktywności zawodowej oraz pogorszeniem sytuacji materialnej. Wśród oczekiwanych korzyści związanych z zastosowaniem leku Ordspiono wymieniono natomiast poprawę wyników leczenia i jakości życia oraz zmniejszenie lub ustąpienie działań niepożądanych związanych z dotychczas stosowaną terapią. Zdaniem Przewodniczącej Stowarzyszenia, odronektamab powinien zostać włączony do schematu leczenia pacjentów z FL w ocenianym wskazaniu.

Na podstawie wyników oszacowania niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej wyrażonej jako utracone lata życia związane z chorobą, przewidywane lata życia dla populacji generalnej wyniosłyby 21,61. Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii wyniosłyby 15,55 a w przypadku przyjętego komparatora (mosunetuzumab) 11,21. Zyskane lata życia związane z zastosowaniem ocenianej interwencji wyniosłyby -4,35 co stanowi -20% zyskanych lat życia w stosunku do przewidywanego przeżycia populacji generalnej.

1.3 Wielkość populacji docelowej

W Polsce pacjenci z FL, mogą być leczeni w ramach programu lekowego: B.12.FM: „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10:C82, C83, C85)”. Program ten zawiera 2 schematy leczenia, które mogą zostać przyjęte przez chorych z FL po więcej niż II liniach leczenia. Na podstawie tych informacji założono, że część chorych przyjmie jedną z 2 dostępnych terapii, a 1/3 pacjentów przyjmie lek Ordspono.

Roczna liczba nowych przypadków z FL, mogących przyjąć lek Ordspono oszacowana została na 180 (130-220) osób rocznie.

Lek stosowany jest, dopóki obserwowana jest korzyść kliniczna. Na podstawie wykresu Kaplana-Meiera z badania rejestracyjnego, przy pomocy pakietu *IPDfromKM* w środowisku R, wyliczono i odczytano, z wykorzystaniem rozkładu normalnego, wartość oczekiwaną PFS wynoszącą 37,8 miesiąca, którą następnie przyjęto jako średni czas leczenia w oszacowaniach liczby pacjentów wymagających terapii w pierwszym roku i kolejnych latach. W związku z tym należy spodziewać się kumulacji pacjentów w kolejnym roku. Szacuje się, że w pierwszym roku populacja docelowa wyniesie ok. 90 (70-110) osobo-lat. W trakcie drugiego roku przewiduje się nastąpienie okresu stabilnego, w którym populacja docelowa wyniesie ok. 270 (200-340) osobo-lat.

Ze względu na brak danych dotyczących odsetka pacjentów z nawracającym lub opornym FL wyniki są przeszacowane i stanowią wariant maksymalny.

1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania technologii lekowej Ordspono oceniano w wieloośrodkowym badaniu II fazy. Głównym ograniczeniem wynikającym z metodyki badania jest fakt, iż jest to badanie jednoramienne, w którym protokół był wielokrotnie zmieniany, a ostateczny plan analizy statystycznej (ang. *statistical analysis plan*, SAP) został opracowany ok. 3 miesiące po rozpoczęciu włączania pacjentów do badania z użyciem zaktualizowanego schematu eskalacji dawki (0,7/4/20 mg). Dodatkowo, u ok. 30% pacjentów zgłoszono istotne odchylenia od protokołu, w tym brak wycofania z badania mimo spełnienia kryteriów. Dodatkowym ograniczeniem jest brak danych dotyczących jakości życia. Z badania wykluczono pacjentów z FL w stopniu 3b, czyli agresywniejszą postacią chłoniaka grudkowego, co może stanowić ograniczenie przeniesienia wyników na populację rzeczywistą. Ww. ograniczenia znacząco wpływają na niepewności wnioskowania o korzyściach klinicznych ocenianej technologii.

Ograniczeniem danych do modelowania wynikających z badania jest brak grupy kontrolnej, co uniemożliwia wykonanie wiarygodnych oszacowań inkrementalnego efektu zdrowotnego. Dodatkowo krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.

1.5 Ocena siły interwencji

Podsumowanie z oceny skuteczności:

Skuteczność leku Ordspono oceniano w oparciu o wyniki jednoramiennego badania rejestracyjnego 1625. Zaktualizowana mediana czasu trwania obserwacji wyniosła 20,1 miesiąca.

Mediana OS nie została osiągnięta (95% CI 32,4; NE). Odsetek zgonów łącznie w kohorcie FL wyniósł 28,9% (w schemacie 1/20 wyniósł 39,7% i 16,7% w schemacie 0,7/4/20). Szacowane prawdopodobieństwo przeżycia dla kohorty FL w 12 miesiącu wyniosło 86,2%, a w 24 miesiącu 70,1%. Mediana PFS wyniosła dla całej kohorty 20,7 miesięcy (17,2; 27,5). Nie osiągnięto mediany PFS dla schematu dawkowania 0,7/4/20.

W ocenie ICR, ORR w całej kohorcie FL wyniósł 80,5% (95% CI: 72,5%, 86,9%). ORR był wyższy w grupie 1/20 niż w grupie 0,7/4/20 (83,8% vs 76,7%). Dolna granica 95% CI dla ORR przekroczyła 49%, co zostało wybrane w badaniu jako minimalny klinicznie istotny ORR dla kohorty FL. CR była wyższa w grupie 1/20 niż w grupie 0,7/4/20 (76,5% vs 70,0%). W całej kohorcie FL CR wyniosła 73,4%.

Mediana DOR wyniosła 22,6 (17,7; NE) miesięcy dla wszystkich pacjentów z FL łącznie. Mediana DOOR wyniosła 25,1 (20,5; NE). Zarówno mediana DOR jak i DOOR nie została osiągnięta dla schematu 0,7/4/20. Czas do uzyskania odpowiedzi i czas do uzyskania całkowitej odpowiedzi były podobne w przypadku dwóch różnych schematów leczenia, a uzyskana łączna mediana wyniosła 2,66 miesięcy dla obu punktów końcowych.

W badaniu nie zastosowano komparatora, a porównania dokonywano pomiędzy dwoma schematami dawkowania ocenianej substancji czynnej.

Podsumowanie z oceny bezpieczeństwa:

Występowanie jakichkolwiek TEAEs, TEAEs stopnia ≥ 3 . oraz ciężkich TEAEs było podobne w obu schematach leczenia. TEAEs obserwowano u wszystkich badanych w kohorcie FL. TEAE stopnia ≥ 3 . wystąpiły łącznie u 85,6% pacjentów z kohorty FL, a ciężkie TEAEs odnotowano u 66,0%.

Najczęściej zgłaszane TEAEs jakiegokolwiek stopnia, w całej puli zbiorczej FL, dotyczyły infekcji i zakażeń (78,4%), z czego najczęściej odnotowano COVID-19 (34,0%) i zapalenie płuc (15,0%). Często obserwowano także TEAEs dotyczące zaburzeń krwi i układu limfatycznego (64,7%), w tym anemię (36,6%) oraz TEAEs dotyczące zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (64,7%), w tym gorączkę (36,6%). Najczęściej zgłaszanym pojedynczym zdarzeniem niepożądanym był zespół uwalniania cytokin (ang. *cytokine release syndrome*, CRS) (58,2%).

TEAEs stopnia ≥ 3 . najczęściej dotyczyły infekcji i zakażeń (40,5%) oraz zaburzeń krwi i układu limfatycznego (39,9%).

W zbiorczej puli danych dla FL odsetek pacjentów, u których odnotowano jakiekolwiek ciężkie TEAEs wyniósł 66,0%. Zdarzenia najczęściej dotyczyły infekcji i zakażeń (43,8%), w tym COVID-19 (10,5%) i zapalenia płuc (8,5%) oraz zaburzeń układu immunologicznego (19,0%). Odsetek pacjentów, u których odnotowano jakiekolwiek ciężkie TEAEs stopnia ≥ 3 . wyniósł 52,3%. Zdarzenia najczęściej dotyczyły infekcji i zakażeń (40,5%) oraz zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (7,2%).

W zbiorczej puli danych dla FL, u 13,1% pacjentów wystąpiły TEAEs prowadzące do śmierci i najczęściej dotyczyły one infekcji i zakażeń (10,5%) – najczęściej odnotowano COVID-19 (3,3%). Większą ilość TEAEs prowadzących do zgonu odnotowano w schemacie leczenia 1/20 (18,9%) niż w schemacie 0,7/4/20 (7,6%).

CRS zaobserwowano łącznie u 58,1% pacjentów w schemacie dawkowania 1/20 i 58,2% w schemacie dawkowania 0,7/4/20. Nie odnotowano CRS stopnia 4/5. Częstość występowania neurotoksyczności (w tym ICANS) wynosiła łącznie 44,4%. Częstość występowania zdarzeń neurotoksyczności stopnia ≥ 3 wynosiła 6,5%. U żadnego pacjenta nie wystąpiło zdarzenie stopnia 4. lub 5.

Ogółem 129/153 (84,3%) pacjentów doświadczyło TEAEs prowadzących do opóźnienia/przerwania podawania dawki. U 21/153 (13,7%) pacjentów wystąpiły TEAEs skutkujące dyskontynuacją leczenia, a 11/153 (7,2%) pacjentów miało TEAEs związane z leczeniem, które doprowadziły do dyskontynuacji leczenia.

1.6 Ocena ekonomiczna

Brak jest dowodów na wartość dodaną związaną ze stosowaniem ocenianej interwencji względem obecnie refundowanego w Polsce komparatora (tj. Lunsumio).

Oszacowany efekt zdrowotny w postaci przeżycia (lata życia, ang. *life years*, LY) w horyzoncie dożywotnim wyniósł:

- w wariancie oczekiwanym: **3,15** LY;
- w wariancie optymistycznym: **3,84** LY;
- w wariancie pesymistycznym: **2,50** LY.

Ze względu na brak dowodów naukowych wskazujących na wyższość ocenianej interwencji (główne badanie rejestracyjne Badanie 1625 było badaniem jednoramiennym) analitycy Agencji zdecydowali o odstąpieniu od wykonania analizy efektywności kosztów w niniejszym opracowaniu.

Ze względu na brak dostępności ceny produktu leczniczego Ordspono na dzień zakończenia prac nad raportem, zarówno w [] jak i w wynikach przeszukania wolnotekstowego wyszukiwarki internetowej Google, odstąpiono od oszacowania kosztów terapii.

Zagraniczne rekomendacje refundacyjne i analizy HTA

W wyniku przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych ani analiz HTA dla produktu leczniczego Ordspono.

1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Zidentyfikowane niepewności dotyczące metodyki materiału dowodowego (niska liczebność populacji włączonej do badania rejestracyjnego, badanie prowadzone metodą otwartej próby, brak komparatora) zwiększają niepewności wnioskowania o korzyściach klinicznych ocenianej technologii, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoekonomicznego.

Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.

2 PRZEDMIOT ANALIZY

2.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Ordspono – koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji: 2 mg – każda jednodawkowa fiołka w 1 ml roztworu zawiera 2 mg odronextamabu w stężeniu 2 mg/ml; GTIN: brak; 80 mg – każda jednodawkowa fiołka w 4 ml roztworu zawiera 80 mg odronextamabu w stężeniu 20 mg/ml; GTIN: brak; 320 mg – każda jednodawkowa fiołka w 16 ml roztworu zawiera 320 mg odronextamabu w stężeniu 20 mg/ml; GTIN: brak.
Substancja czynna	odronextamab
Oceniane wskazanie	Ordspono w monoterapii jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (ang. <i>relapsed or refractory follicular lymphoma, r/r FL</i>), którzy zostali poddani dwóm lub większej liczbie rzutów leczenia ogólnoustrojowego. <u>ICD-10:</u> C82 – Chłoniak nieziarniczy guzkowy (grudkowy) C82.0 – Chłoniak nieziarniczy guzkowaty (grudkowy) (z małych wpuklonych komórek, guzkowy) C82.1 – Chłoniak nieziarniczy guzkowaty (grudkowy) (mieszany z małych wpuklonych i wielkich komórek, guzkowy) C82.2 – Chłoniak nieziarniczy guzkowaty (wielkomórkowy, guzkowy) C82.7 – Chłoniak nieziarniczy guzkowaty (grudkowy) (inne postacie chłoniaka nieziarniczego guzkowego) C82.9 – Chłoniak nieziarniczy guzkowaty (grudkowy) (chłoniak nieziarniczy, nieokreślony) <u>ICD-11:</u> 2A80 – Chłoniak grudkowy XH0LK1 – Chłoniak grudkowy, NOS XH79L3 – Chłoniak grudkowy, stopień 2 XH6Y69 – Chłoniak grudkowy, stopień 1 XH9L76 – Chłoniak grudkowy, typ dwunastnicy XH6RN1 – Chłoniak grudkowy, stopień 3 <u>Kod ORPHA:</u> 545 – Chłoniak grudkowy
Pozostałe zarejestrowane wskazania	Produkt leczniczy Ordspono w monoterapii jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (ang. <i>relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma, r/r DLBCL</i>), którzy zostali poddani dwóm lub większej liczbie rzutów leczenia ogólnoustrojowego.

Dawkowanie	W przypadku cykli od 1 do 4 każdy cykl leczenia trwa 21 dni. Każdą dawkę należy podawać tylko wtedy, gdy poprzednia dawka była tolerowana. Szczegóły przedstawiono w Tabeli 1. Ordspono należy podawać do momentu wystąpienia progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności. Tabela 1. Schemat dawkowania produktu leczniczego Ordspono <table><tr><th colspan="2">Dni leczenia</th><th>Dawka leku</th><th>Czas trwania infuzji</th></tr><tr><td rowspan="6">Cykl 1 (stopniowe zwiększanie dawki)</td><td>Dzień 1</td><td>0,2 mg</td><td rowspan="6">Podawać Ordspono w postaci trwającej 4 godziny infuzji.</td></tr><tr><td>Dzień 2</td><td>0,5 mg</td></tr><tr><td>Dzień 8</td><td>2 mg</td></tr><tr><td>Dzień 9</td><td>2 mg</td></tr><tr><td>Dzień 15</td><td>10 mg</td></tr><tr><td>Dzień 16</td><td>10 mg</td></tr><tr><td rowspan="3">Cykle 2 do 4</td><td>Dzień 1</td><td>80 mg</td><td rowspan="3">Podawać Ordspono w postaci trwającej 4 godziny infuzji w dniu 1 cyklu 2. Jeżeli produkt będzie tolerowany, dla wszystkich kolejnych dawek począwszy od dnia 8 cyklu 2 czas infuzji można skrócić do 1 godziny.</td></tr><tr><td>Dzień 8</td><td>80 mg</td></tr><tr><td>Dzień 15</td><td>80 mg</td></tr><tr><td>Leczenie podtrzymujące (co 2 tygodnie)</td><td>Rozpocząć 1 tydzień po zakończeniu cyklu 4</td><td>160 mg</td><td>Ordspono należy podawać w infuzji trwającej 1 godzinę, co dwa tygodnie, do momentu wystąpienia progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności.</td></tr><tr><td>Leczenie podtrzymujące (co 4 tygodnie)</td><td>Jeżeli pacjent przez 9 miesięcy wykazuje całkowitą odpowiedź (ang. <i>complete response</i>, CR), dawkę podtrzymującą leku należy podawać co 4 tygodnie</td><td>160 mg</td><td>Ordspono należy podawać w infuzji trwającej 1 godzinę, co dwa tygodnie, do momentu wystąpienia progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności.</td></tr></table>			Dni leczenia		Dawka leku	Czas trwania infuzji	Cykl 1 (stopniowe zwiększanie dawki)	Dzień 1	0,2 mg	Podawać Ordspono w postaci trwającej 4 godziny infuzji.	Dzień 2	0,5 mg	Dzień 8	2 mg	Dzień 9	2 mg	Dzień 15	10 mg	Dzień 16	10 mg	Cykle 2 do 4	Dzień 1	80 mg	Podawać Ordspono w postaci trwającej 4 godziny infuzji w dniu 1 cyklu 2. Jeżeli produkt będzie tolerowany, dla wszystkich kolejnych dawek począwszy od dnia 8 cyklu 2 czas infuzji można skrócić do 1 godziny.	Dzień 8	80 mg	Dzień 15	80 mg	Leczenie podtrzymujące (co 2 tygodnie)	Rozpocząć 1 tydzień po zakończeniu cyklu 4	160 mg	Ordspono należy podawać w infuzji trwającej 1 godzinę, co dwa tygodnie, do momentu wystąpienia progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności.	Leczenie podtrzymujące (co 4 tygodnie)	Jeżeli pacjent przez 9 miesięcy wykazuje całkowitą odpowiedź (ang. <i>complete response</i> , CR), dawkę podtrzymującą leku należy podawać co 4 tygodnie	160 mg	Ordspono należy podawać w infuzji trwającej 1 godzinę, co dwa tygodnie, do momentu wystąpienia progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności.
Dni leczenia		Dawka leku	Czas trwania infuzji																																		
Cykl 1 (stopniowe zwiększanie dawki)	Dzień 1	0,2 mg	Podawać Ordspono w postaci trwającej 4 godziny infuzji.																																		
	Dzień 2	0,5 mg																																			
	Dzień 8	2 mg																																			
	Dzień 9	2 mg																																			
	Dzień 15	10 mg																																			
	Dzień 16	10 mg																																			
Cykle 2 do 4	Dzień 1	80 mg	Podawać Ordspono w postaci trwającej 4 godziny infuzji w dniu 1 cyklu 2. Jeżeli produkt będzie tolerowany, dla wszystkich kolejnych dawek począwszy od dnia 8 cyklu 2 czas infuzji można skrócić do 1 godziny.																																		
	Dzień 8	80 mg																																			
	Dzień 15	80 mg																																			
Leczenie podtrzymujące (co 2 tygodnie)	Rozpocząć 1 tydzień po zakończeniu cyklu 4	160 mg	Ordspono należy podawać w infuzji trwającej 1 godzinę, co dwa tygodnie, do momentu wystąpienia progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności.																																		
Leczenie podtrzymujące (co 4 tygodnie)	Jeżeli pacjent przez 9 miesięcy wykazuje całkowitą odpowiedź (ang. <i>complete response</i> , CR), dawkę podtrzymującą leku należy podawać co 4 tygodnie	160 mg	Ordspono należy podawać w infuzji trwającej 1 godzinę, co dwa tygodnie, do momentu wystąpienia progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności.																																		
Droga podania	Infuzja dożylna																																				
Mechanizm działania	Odronextamab jest przeciwciałem dwuswoistym (bsAb), które wiąże się z CD20, antygenem powierzchniowym limfocytów B obecnym na prawidłowych i złośliwych limfocytach B oraz CD3, antygenem limfocytów T związanym z kompleksem receptora limfocytów T. Jednoczesne związanie obu ramion odronextamabu skutkuje utworzeniem synapsy pomiędzy limfocytym T a komórką wykazującą ekspresję CD20, co skutkuje aktywacją limfocytów T i generowaniem poliklonalnej cytotoksycznej odpowiedzi limfocytów T, co powoduje ukierunkowaną listę komórek docelowych, w tym złośliwych limfocytów B.																																				
Grupa ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe; inne przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciała-lek, kod ATC: jeszcze nieprzydzielony.																																				
Status leku sierocego	TAK (EU/3/22/2649 z dnia 18.07.2022)																																				
Warunki dopuszczenia do obrotu	Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego lek Ordspono jest oznaczony symbolem czarnego trójkąta, co oznacza konieczność okresowego raportowania danych o bezpieczeństwie jego stosowania. Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w art. 9 Rozporządzenia (WE) Nr 507/2006, zgodnie z którym podmiot odpowiedzialny powinien przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (PSURs) tego produktu co 6 miesięcy.																																				
Data dopuszczenia do obrotu	22.08.2024 Ordspono 2 mg – EU/1/24/1843/001; Ordspono 80 mg – EU/1/24/1843/002; Ordspono 320 mg – EU/1/24/1843/003.																																				
Podmiot odpowiedzialny	Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC), One Warrington Place, Dublin 2, D02 HH27 Irlandia																																				

Źródło: EPAR Ordspono https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ordspono-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 04.12.2024], ChPL Ordspono https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/ordspono-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 04.12.2024].

Substancja czynna leku – odrnextamab jest przeciwciałem dwuswoistym, które wiąże się z CD20, antygenem powierzchniowym limfocytów B oraz CD3, antygenem limfocytów T związanym z kompleksem receptora limfocytów T. Wiązanie skutkuje utworzeniem synapsy pomiędzy limfocytym T a komórką wykazującą ekspresję CD20, co skutkuje aktywacją limfocytów T, które wykazują cytotoksyczne działanie względem komórek docelowych, w tym złośliwych limfocytów B. Mechanizm działania leku jest zbliżony do innego przeciwciała bispecyficznego anty-CD20/CD3 stosowanego w leczeniu chłoniaka grudekowego tj. Lunsumio (mosunetuzumab) który jest aktualnie refundowany w Polsce.

2.2 Szczegółowe warunki stosowania

2.2.1 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: L-histydynę, monochlorowodorek L-histydyny jednowodny, sacharozę, polisorbat 80 (E433).

Komentarz analityków

Wg ChPL Ordspono, brak jest danych dotyczących stosowania Ordspono u kobiet w ciąży. Wiadomo, że ludzka immunoglobulina G (IgG) przenika przez łożysko, dlatego też odronextamab może być przenoszony z matki do rozwijającego się płodu. Ze względu na swój mechanizm działania, odronextamab może powodować uszkodzenie płodu, w tym limfocytopenię B, gdy jest podawany kobiecie w ciąży. Stosowanie Ordspono nie jest zalecane w okresie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji.

Brak również informacji dotyczących występowania odronextamabu w mleku ludzkim, wpływu na niemowlę karmione piersią ani wpływu na wytwarzanie mleka. Wiadomo, że ludzkie IgG mogą przenikać do mleka ludzkiego. Kobietom należy zalecić, aby nie karmiły piersią w trakcie leczenia Ordspono i przez co najmniej 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki ze względu na potencjalne ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u dziecka karmionego piersią.

2.2.2 Diagnostyka

2.2.2.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

Komentarz Analityków

Na podstawie informacji zawartych w ChPL oraz EPAR Ordspono, w opinii analityków Agencji, diagnostyka przy kwalifikacji do leczenia odronextamabem powinna obejmować (do konsultacji z ekspertami klinicznymi):

- pełną morfologię krwi z rozmazem;*
- przekrojowe badania obrazowe tj. tomografię komputerową (CT) lub rezonans magnetyczny (MRI);*
- ocenę czynności wątroby tj. oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej oraz poziomu AST i ALT we krwi;*
- badania diagnostyczne mające na celu wykrycie infekcji wirusowych, w tym m.in.: ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV), cytomegalowirusa (CMV), wirusa opryszczki, wirusa zapalenia wątroby typu B oraz wirusa wątroby typu C;*
- u wszystkich pacjentów zaleca się profilaktyczne leczenie zapalenia płuc wywołanego przez Pneumocystis jirovecii;*
- wykonanie testu ciążowego u kobiet w wieku rozrodczym.*

2.2.2.2 Monitorowanie

- Pacjenci powinni być monitorowani pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych CRS w trakcie i po podaniu Ordspono w celu natychmiastowego wdrożenia odpowiedniego leczenia oraz powinni pozostać w pobliżu specjalistycznego ośrodka opieki zdrowotnej przez co najmniej 24 godziny po każdorazowym podaniu w ramach schematu stopniowego zwiększania dawki i po podaniu pierwszej pełnej dawki. Przy pierwszym objawie CRS należy natychmiast ocenić pacjentów pod kątem potrzeby hospitalizacji, postępować zgodnie z wytycznymi i zastosować leczenie wspomagające; wstrzymać lub trwale przerwać podawanie leku zależnie od nasilenia.
- Należy monitorować pacjentów przed i w trakcie leczenia pod kątem ewentualnych zakażeń bakteryjnych, grzybiczych oraz nowych lub reaktywowanych zakażeń wirusowych. Nie należy podawać leku Ordspono w przypadku występowania aktywnego zakażenia.
- W przypadku wystąpienia gorączki neutropenicznej, pacjenci powinni być oceniani pod kątem zakażenia i leczeni antybiotykami, płynami i innymi środkami wspomagającymi, zgodnie z lokalnymi wytycznymi. Należy wstrzymać podawanie Ordspono lub rozważyć trwale przerwanie jego podawania zależnie od nasilenia.
- Pacjenci powinni być monitorowani pod kątem objawów toksyczności neurologicznej, w tym zespołu neurotoksyczności związanego z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ang. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS), oceniani i objęci opieką wspomagającą; należy wstrzymać lub trwale odstawić lek Ordspono w zależności od nasilenia objawów.

-
- Należy monitorować pacjentów pod kątem oznak i objawów zespołu rozpadu guza (ang. *tumor lysis syndrome*, TLS), w tym parametrów chemicznych krwi, a wszelkie nieprawidłowości powinny być niezwłocznie leczone.
 - Pacjenci powinni być monitorowani pod kątem zapalenia płuc/śródmiaższowej choroby płuc związanej z lekiem Ordspono, w przypadku wystąpienia objawów ze strony układu oddechowego bez obecności patogenu wywołującego.
 - Należy rozważyć monitorowanie terapii u pacjentów leczonych substratami CYP450 o wąskim indeksie terapeutycznym.

2.3 Podsumowanie przedmiotu analizy

Produkt leczniczy Ordspono (odronextamab) jest zarejestrowany we wskazaniu do stosowania w monoterapii u dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (ang. *relapsed or refractory follicular lymphoma*, r/r FL), którzy zostali poddani dwóm lub większej liczbie rzutów leczenia ogólnoustrojowego. Odronextamab jest przeciwciałem dwuswoistym, które wiąże się z CD20, antygenem powierzchniowym limfocytów B oraz CD3, antygenem limfocytów T związanym z kompleksem receptora limfocytów T. Wiązanie skutkuje utworzeniem synapsy pomiędzy limfocytem T a komórką wykazującą ekspresję CD20, co skutkuje aktywacją limfocytów T, które wykazują cytotoksyczne działanie względem komórek docelowych, w tym złośliwych limfocytów B.

Mechanizm działania leku jest zbliżony do innego przeciwciała bispecyficznego anty-CD20/CD3 stosowanego w leczeniu chłoniaka grudkowego tj. Lunsumio (mosunetuzumab), który jest aktualnie refundowany w Polsce.

Lek Ordspono posiada status leku sierociego. Badania wymagane do diagnostyki oraz monitorowania leczenia są aktualnie refundowane w Polsce, a ich koszt nie wpływa w istotny sposób na całkowity koszt terapii.

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 Problem zdrowotny - Informacje ogólne¹

ICD-10:

C82 – Chłoniak nieziarniczy guzkowy (grudkowy)

C82.0 – Chłoniak nieziarniczy guzkowaty (grudkowy) (z małych wpuklonych komórek, guzkowy)

C82.1 – Chłoniak nieziarniczy guzkowaty (grudkowy) (mieszany z małych wpuklonych i wielkich komórek, guzkowy)

C82.2 – Chłoniak nieziarniczy guzkowaty (wielkomórkowy, guzkowy)

C82.7 – Chłoniak nieziarniczy guzkowaty (grudkowy) (inne postacie chłoniaka nieziarniczego guzkowego)

C82.9 – Chłoniak nieziarniczy guzkowaty (grudkowy) (chłoniak nieziarniczy, nieokreślony)

ICD-11:

2A80 – Chłoniak grudkowy

XH0LK1 – Chłoniak grudkowy, NOS

XH79L3 – Chłoniak grudkowy, stopień 2

XH6Y69 – Chłoniak grudkowy, stopień 1

XH9L76 – Chłoniak grudkowy, typ dwunastnicy

XH6RN1 – Chłoniak grudkowy, stopień 3

Kod ORPHA:

545 – Chłoniak grudkowy

Chłoniak grudkowy (ang. *follicular lymphoma*, FL) jest najczęstszym chłoniakiem indolentnym w USA i Europie, stanowiącym około 25% wszystkich chłoniaków nieziarniczych z komórek B (ang. *B-cell non-Hodgkin lymphoma*, B-NHL). Mediana wieku w momencie rozpoznania FL wynosi 65 lat. Choroby autoimmunologiczne i niektóre narażenia zawodowe zostały zidentyfikowane jako czynniki ryzyka FL.

Komórki nowotworowe FL są uważane za złośliwe odpowiedniki ośrodków germinalnych normalnych komórek B w węzłach chłonnych. Morfologicznie, złośliwe komórki B zazwyczaj tworzą grudkowy wzór wzrostu.

FL ma zmienny obraz kliniczny, od łagodnego przebiegu przez dziesięciolecia do bardziej agresywnego przebiegu z rosnącą opornością na leczenie i malejącym czasem trwania odpowiedzi na terapię. Gdy choroba nawraca, pacjenci są leczeni wieloma liniami terapii przez całe życie. Transformacja do agresywnego chłoniaka występuje u około 20% chorych w ciągu 8 lat i wiąże się ze słabym wynikiem przeżycia. Pacjentów z zaawansowanym FL nie można wyleczyć dostępnymi konwencjonalnymi terapiami. Wskaźnik 5-letniego przeżycia wynosi około 90%, a 10-letniego przeżycia około 75%. Większe ryzyko zgonu obserwuje się u pacjentów z wczesną progresją choroby, szczególnie w ciągu 24 miesięcy od rozpoczęcia immunochemioterapii pierwszej linii.

Według podmiotu odpowiedzialnego, pacjenci, którzy otrzymali ≥ 2 wcześniejsze terapie, mają szczególnie złe rokowanie, z medianą PFS wynoszącą od 1 do 1,1 roku dla pacjentów trzeciej linii, zmniejszającą się do 0,5 roku dla pacjentów szóstej linii, z odpowiadającą medianą OS wynoszącą 4,8 do 8,8 roku i 1,9 roku.

Decyzje dotyczące leczenia r/r FL zależą od kilku aspektów, takich jak skuteczność i czas trwania wcześniejszej terapii, obciążenie nowotworem, obecność objawów, wiek i choroby współistniejące.

¹ EPAR Ordspono https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ordspono-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 05.12.2024].

W leczeniu trzeciej linii dostępne opcje leczenia obejmują niektóre terapie zatwierdzone dla pierwszej lub drugiej linii leczenia FL (najczęściej wybierane terapie w pierwszej linii to: immunochemioterapia przeciwciałem monoklonalnym anty-CD20, chemioterapia lub monoterapia przeciwciałem monoklonalnym anty-CD20; dla drugiej linii leczenia w EU zatwierdzone terapie to: lenalidomid z rytuksymabem oraz obinutuzumab z bendamustyną). Opcje dla tych pacjentów obejmują również produkty CAR-T (aksykabtagen cytoleucel jako co najmniej 4 linia leczenia, tisagenlecleucel jako co najmniej 3 linia leczenia), bispecyficzne przeciwciała CD20xCD3 (mosunetuzumab jako co najmniej 3 linia leczenia), inhibitory PI3K (idelalisyb i duwelisyb jako co najmniej 3 linia leczenia), inhibitor BTK (zanubrutynib podawany w skojarzeniu z obinutuzumabem jako co najmniej 3 linia leczenia) i radioimmunoterapię.

Należy zaznaczyć, że terapia CAR-T nie jest możliwa we wszystkich sytuacjach klinicznych ze względu na choroby współistniejące u pacjentów, a użyteczność inhibitorów PI3K u pacjentów z FL jest ograniczona ze względu na kwestie bezpieczeństwa.

Nawrotowy/oporny FL jest zagrażającą życiu chorobą o złym rokowaniu, która pozostaje nieuleczalna i brakuje terapii poprawiających PFS i OS u tych pacjentów.

3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK (<https://ptok.pl/aktualne-zalecenia-i-standardy>);
- European Society for Medical Oncology, ESMO (<https://www.esmo.org/>);
- American Society of Clinical Oncology, ASCO (<https://ascopubs.org/jco/special/guidelines>);
- National Comprehensive Cancer Network, NCCN (<https://www.nccn.org/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 05.12.2024 r., a zaktualizowano w dniu 17.01.2025 r. Odnaleziono 3 dokumenty wytycznych. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej ma na celu zidentyfikowanie zalecanych interwencji w ocenianym wskazaniu, tj. leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (r/r FL), którzy zostali poddani dwóm lub większej liczbie rzutów leczenia ogólnoustrojowego. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli, znajdującej się w załączniku 11.2.

Podsumowanie:

Odnalezione wytyczne kliniczne nie uwzględniają ocenianej technologii w ramach leczenia pacjentów z nawrotowym lub opornym FL. Dokumenty PTOK oraz ESMO zostały opublikowane przed datą dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Ordspono na terenie Unii Europejskiej.

Wytyczne PTOK 2020 oraz ESMO 2020 dla nawrotowego lub opornego FL obejmują terapie stosowane od drugiej linii leczenia, do których można zaliczyć immunochemioterapię (kat. IA wg PTOK i IIIC/IVB wg ESMO zależnie od nasilenia guza), monoterapię rytuksymabem (kat. IA wg PTOK i IIIC/IVB wg ESMO zależnie od nasilenia guza) czy skojarzenie rytuksymabu i lenalidomidu (kat. IIB wg ESMO). Zarówno polskie jak i europejskie wytyczne dopuszczają również idelalisyb jako możliwą terapię (kat. IIIB wg ESMO). Ponadto, PTOK 2020 zaleca terapię skojarzoną schematem bendamustyny i obinutuzumabu oraz rytuksymabu i bendamustyny, a także jako terapię dedykowane po 2 wcześniejszych liniach leczenia – copanslib oraz duwelisyb.

Wytyczne NCCN 2024 (wszystkie rekomendacje są kategorii 2A) jako preferowane terapie w co najmniej trzeciej linii leczenia rekomendują przeciwciała bispecyficzne (epkorytamab i mosunetuzumab) oraz CAR-T ukierunkowane na CD19 (aksykabtagen cytoleucel, lisokabtagen maraleucel, tisagenlecleucel). Jako inne zalecane terapie wymienione są inhibitor EZH2 (tezemetostat) oraz inhibitor BTK (zanubrutynib w skojarzeniu z obinutuzumabem). Dodatkowo wytyczne amerykańskie wskazują, iż terapia może obejmować schematy leczenia drugiego rzutu, które nie były wcześniej stosowane.

Odnalezione wytyczne kliniczne zalecają również przeszczep allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*, allo-HSCT) (kat. IIIC wg ESMO i 2A wg NCCN) lub przeszczep autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *autologous hematopoietic stem cell transplantation*, auto-HSCT) (kat. 2A wg NCCN) dla pacjentów kwalifikujących się do transplantacji.

Wniosek:

Podsumowując, według wytycznych rekomendowanymi opcjami leczenia w ocenianym wskazaniu są przeciwciała bispecyficzne (epkorytamab, mosunetuzumab), rytuksymab w monoterapii lub w skojarzeniu, terapia CAR-T, immunochemioterapia, inhibitor EZH2, inhibitor BTK, idelalisyb oraz duwelisyb (inhibitory PI3K) czy przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych

3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

W wyniku przeszukiwania wcześniejszych ocen AOTMiT dotyczących leczenia dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (r/r FL), którzy zostali poddani dwóm lub większej liczbie rzutów leczenia ogólnoustrojowego, zidentyfikowano następujące rekomendacje Prezesa AOTMiT i stanowiska Rady Przejrzystości (Tabela 2).

Substancja czynna odronextamab nie była wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT. Odnaleziono jednak inne substancje stosowanych w ocenianym wskazaniu.

Tabela 2. Rekomendacje Agencji dotyczące wskazania: leczenie chłoniaka grudkowego (ICD-10: C82.0, C82.1, C82.2, C82.7, C82.9) obejmującego populację w ocenianym wskazaniu

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RP oraz Rekomendacje AOTMiT									
bendamustyna													
78/2015	Opinia Rady Przejrzystości nr 122/2015 z dnia 08.06.2015 roku	- Chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu (C82.0, C82.1, C82.7, C83.0, C83.1, C83.2, C83.8, C83.9, C85.7, C85.9, C88.0) oraz chłoniaki z komórek płaszczka (C83.1, C85.7) – leczenie I linii w przypadku istnienia przeciwwskazań do podawania schematów leczniczych zawierających antracykliny - Chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu (C82.0, C82.1, C82.7, C83.0, C83.1, C83.2, C83.8, C83.9, C85.7, C85.9, C88.0) oraz chłoniaki z komórek płaszczka (C83.1, C85.7) – wznowa lub progresja choroby po upływie 6 miesięcy od zakończenia leczenia poprzedniej linii, - Chłoniaki z obwodowych komórek T (C84.2, C84.4, C84.5) – oporność lub wznowa po leczeniu I linii.	https://bip.aotm.gov.pl/asset/s/files/zlecenia/mz/2015/078/ORP/U_18_19_9_150608_opinia_122_bendamustinum_off_label.pdf	Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną bendamustinum hydrochloridum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w ramach grupy limitowej „1115.0, Bendamustyna” i wydawanie go pacjentom bezpłatnie, zgodnie z poniższą tabelą: <table><tr><th>Subst. czynna</th><th>Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN</th><th>Wnioskowane wskazanie pozarejestacyjne</th></tr><tr><td rowspan="4">Bendamustinum hydrochloridum</td><td>Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml, 5 fioł. a 100 mg, EAN: 5909991198183</td><td rowspan="4"> - Chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu (C82.0, C82.1, C82.7, C83.0, C83.1, C83.2, C83.8, C83.9, C85.7, C85.9, C88.0) oraz chłoniaki z komórek płaszczka (C83.1, C85.7) – leczenie I linii w przypadku istnienia przeciwwskazań do podawania schematów leczniczych zawierających antracykliny - Chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu (C82.0, C82.1, C82.7, C83.0, C83.1, C83.2, C83.8, C83.9, C85.7, C85.9, C88.0) oraz chłoniaki z komórek płaszczka (C83.1, C85.7) – wznowa lub progresja choroby po upływie 6 miesięcy od zakończenia leczenia poprzedniej linii - Chłoniaki z obwodowych komórek T (C84.2, C84.4, C84.5) – oporność lub wznowa po leczeniu I linii </td></tr><tr><td>Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml, 5 fioł. a 25 mg, EAN: 5909991198145</td></tr><tr><td>Levact, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml, 5 fioł. a 100 mg, EAN: 5909990802234</td></tr><tr><td>Levact, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml, 5 fioł. a 25 mg, EAN: 5909990802210</td></tr></table>	Subst. czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Wnioskowane wskazanie pozarejestacyjne	Bendamustinum hydrochloridum	Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml, 5 fioł. a 100 mg, EAN: 5909991198183	- Chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu (C82.0, C82.1, C82.7, C83.0, C83.1, C83.2, C83.8, C83.9, C85.7, C85.9, C88.0) oraz chłoniaki z komórek płaszczka (C83.1, C85.7) – leczenie I linii w przypadku istnienia przeciwwskazań do podawania schematów leczniczych zawierających antracykliny - Chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu (C82.0, C82.1, C82.7, C83.0, C83.1, C83.2, C83.8, C83.9, C85.7, C85.9, C88.0) oraz chłoniaki z komórek płaszczka (C83.1, C85.7) – wznowa lub progresja choroby po upływie 6 miesięcy od zakończenia leczenia poprzedniej linii - Chłoniaki z obwodowych komórek T (C84.2, C84.4, C84.5) – oporność lub wznowa po leczeniu I linii	Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml, 5 fioł. a 25 mg, EAN: 5909991198145	Levact, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml, 5 fioł. a 100 mg, EAN: 5909990802234	Levact, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml, 5 fioł. a 25 mg, EAN: 5909990802210
Subst. czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Wnioskowane wskazanie pozarejestacyjne											
Bendamustinum hydrochloridum	Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml, 5 fioł. a 100 mg, EAN: 5909991198183	- Chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu (C82.0, C82.1, C82.7, C83.0, C83.1, C83.2, C83.8, C83.9, C85.7, C85.9, C88.0) oraz chłoniaki z komórek płaszczka (C83.1, C85.7) – leczenie I linii w przypadku istnienia przeciwwskazań do podawania schematów leczniczych zawierających antracykliny - Chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu (C82.0, C82.1, C82.7, C83.0, C83.1, C83.2, C83.8, C83.9, C85.7, C85.9, C88.0) oraz chłoniaki z komórek płaszczka (C83.1, C85.7) – wznowa lub progresja choroby po upływie 6 miesięcy od zakończenia leczenia poprzedniej linii - Chłoniaki z obwodowych komórek T (C84.2, C84.4, C84.5) – oporność lub wznowa po leczeniu I linii											
	Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml, 5 fioł. a 25 mg, EAN: 5909991198145												
	Levact, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml, 5 fioł. a 100 mg, EAN: 5909990802234												
	Levact, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml, 5 fioł. a 25 mg, EAN: 5909990802210												
Copiktra (duwelisyb)													
Wykaz TLI 2022	Opinia Rady Przejrzystości nr 25/2022 z dnia	Chłoniak grudkowy (FL) oporny na leczenie co najmniej dwiema wcześniejszymi	https://bip.aotm.gov.pl/asset/s/files/wykaz_tli/2022/ORP.pdf	Rada Przejrzystości nie rekomenduje uwzględnienia w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności następujących technologii: (...). Copiktra (duwelisyb) we wskazaniu: chłoniak grudkowy (FL) oporny na leczenie co najmniej dwiema wcześniejszymi terapiami układowymi.									

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RP oraz Rekomendacje AOTMiT																												
	21.02.2022 roku	terapiami układowymi.																														
fosforan etopozylu																																
54/2015	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 64/2015 z dnia 07.05.2015 roku	Fosforan etopozylu – podanie leku zawierającego substancję czynną fosforan etopozylu dla pacjentów, którzy wykazują objawy nietolerancji etopozylu lub inne przeciwwskazania do leków zawierających tę substancję czynną we wskazaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10”	https://bip.aotm.gov.pl/asset/files/zlecenia_mz/2015/054/SRP/U_15_16_4_150507_stanowisko_64_Fosforan_etopozylu_31c.pdf	Rada Przejrzystości uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Fosforan etopozylu – podanie leku zawierającego substancję czynną fosforan etopozylu dla pacjentów, którzy wykazują objawy nietolerancji etopozylu lub inne przeciwwskazania do leków zawierających tę substancję czynną we wskazaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10” jako świadczenia gwarantowanego, realizowanego w zakresie wskazań określonych w poniższej tabeli, w ramach wykazu substancji czynnych zawartych w lekach sprowadzanych z zagranicy na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. nr 45, poz. 271, z późn. zm.) z rozpoznaniem według ICD-10, który stanowi załącznik nr 2 do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz. U. poz. 1520 z późn.zm.). <table><tr><th>Lp.</th><th>Nazwa substancji czynnej</th><th>Kod ICD-10</th><th>Nazwa ICD-10</th></tr><tr><td>424</td><td>ETOPOSIDU M PHOSPHATU M</td><td>C82</td><td>CHŁONIAK NIEZIARNICZY GUZKOWY (GRUDKOWY)</td></tr><tr><td>425</td><td>ETOPOSIDU M PHOSPHATU M</td><td>C82.0</td><td>Z MAŁYCH WPUKLONYCH (SZCZELINOWATYCH = CLEAVED) KOMÓREK, GUZKOWY</td></tr><tr><td>426</td><td>ETOPOSIDU M PHOSPHATU M</td><td>C82.1</td><td>MIESZANY Z MAŁYCH WPUKLONYCH (SZCZELINOWATYCH = CLEAVED) I WIELKICH KOMÓREK, GUZKOWY</td></tr><tr><td>427</td><td>ETOPOSIDU M PHOSPHATU M</td><td>C82.2</td><td>WIELKOMÓRKOWY, GUZKOWY</td></tr><tr><td>428</td><td>ETOPOSIDU M PHOSPHATU M</td><td>C82.7</td><td>INNE POSTACIE CHŁONIAKA NIEZIARNICZEGO GUZKOWEGO</td></tr><tr><td>429</td><td>ETOPOSIDU M PHOSPHATU M</td><td>C82.9</td><td>CHŁONIAK NIEZIARNICZY, NIEOKREŚLONY</td></tr></table>	Lp.	Nazwa substancji czynnej	Kod ICD-10	Nazwa ICD-10	424	ETOPOSIDU M PHOSPHATU M	C82	CHŁONIAK NIEZIARNICZY GUZKOWY (GRUDKOWY)	425	ETOPOSIDU M PHOSPHATU M	C82.0	Z MAŁYCH WPUKLONYCH (SZCZELINOWATYCH = CLEAVED) KOMÓREK, GUZKOWY	426	ETOPOSIDU M PHOSPHATU M	C82.1	MIESZANY Z MAŁYCH WPUKLONYCH (SZCZELINOWATYCH = CLEAVED) I WIELKICH KOMÓREK, GUZKOWY	427	ETOPOSIDU M PHOSPHATU M	C82.2	WIELKOMÓRKOWY, GUZKOWY	428	ETOPOSIDU M PHOSPHATU M	C82.7	INNE POSTACIE CHŁONIAKA NIEZIARNICZEGO GUZKOWEGO	429	ETOPOSIDU M PHOSPHATU M	C82.9	CHŁONIAK NIEZIARNICZY, NIEOKREŚLONY
	Lp.	Nazwa substancji czynnej	Kod ICD-10	Nazwa ICD-10																												
424	ETOPOSIDU M PHOSPHATU M	C82	CHŁONIAK NIEZIARNICZY GUZKOWY (GRUDKOWY)																													
425	ETOPOSIDU M PHOSPHATU M	C82.0	Z MAŁYCH WPUKLONYCH (SZCZELINOWATYCH = CLEAVED) KOMÓREK, GUZKOWY																													
426	ETOPOSIDU M PHOSPHATU M	C82.1	MIESZANY Z MAŁYCH WPUKLONYCH (SZCZELINOWATYCH = CLEAVED) I WIELKICH KOMÓREK, GUZKOWY																													
427	ETOPOSIDU M PHOSPHATU M	C82.2	WIELKOMÓRKOWY, GUZKOWY																													
428	ETOPOSIDU M PHOSPHATU M	C82.7	INNE POSTACIE CHŁONIAKA NIEZIARNICZEGO GUZKOWEGO																													
429	ETOPOSIDU M PHOSPHATU M	C82.9	CHŁONIAK NIEZIARNICZY, NIEOKREŚLONY																													
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 38/2015 z dnia 07.05.2015 roku	Fosforan etopozylu – podanie leku zawierającego substancję czynną fosforan etopozylu dla pacjentów, którzy wykazują objawy nietolerancji etopozylu lub inne przeciwwskazania do leków zawierających tę substancję czynną we wskazaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10”	https://bip.aotm.gov.pl/asset/files/zlecenia_mz/2015/054/REK/RP_38_2_015_fosforan_etopozylu.pdf	Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie leku zawierającego substancję czynną fosforan etopozylu dla pacjentów, którzy wykazują objawy nietolerancji etopozylu lub inne przeciwwskazania do leków zawierających tę substancję czynną, jako świadczenie gwarantowane pod warunkiem tymczasowego objęcia refundacją na okres jednego roku lub dwóch lat i zweryfikowania na podstawie zebranych danych klinicznych i kosztowych ponownej oceny zasadności finansowania ocenianej terapii ze środków publicznych.																												
Gazyvaro (obinutuzumab)																																
86/2017	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 87/2017 z dnia	„Leczenie chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD-10 C82.0; C82.1; C82.7)”	https://bip.aotm.gov.pl/asset/files/zlecenia_mz/2017/086/SRP/U_35_37_1_stanowisko	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Gazyvaro (obinutuzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg, 1 fiołka zawierająca 40 ml, kod EAN: 5902768001105, w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD-10 C82.0; C82.1; C82.7)”																												

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RP oraz Rekomendacje AOTMiT
	11.09.2017 roku		87_GAZYVAR_O_art_35.pdf	
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 52/2017 z dnia 13.09.2017 roku	„Leczenie chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD-10 C82.0; C82.1; C82.7)”	https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/086/REK/RP_52_2017_Gazyvaro.pdf	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Gazyvaro (obinutuzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg, 1 fiolka zawierająca 40 ml, kod EAN: 5902768001105 w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD-10 C82.0, C82.1, C82.7)”, pod warunkiem zaproponowania przez wnioskodawcę instrumentu, który pozwoli zmniejszyć ryzyko po stronie płatnika publicznego wynikające z ograniczeń analiz, np. poprzez zaproponowanie mechanizmu opartego na efektach zdrowotnych.
Lunsumio (mosunetuzumab)				
137/2023	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 13/2024 z dnia 19.02.2024 roku	W ramach programu lekowego B.12.FM. „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”	https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/137/SRP/U_401_834_19022024_s_13_Lunsumio_mosunetuzumabum_w_ref_REOPTR.pdf	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: - Lunsumio (mosunetuzumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg, 1, fiol. 30 ml, kod GTIN: 07613326061087, - Lunsumio (mosunetuzumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg, 1, fiol. 1 ml, kod GTIN: 07613326061001, w ramach programu lekowego B.12.FM. „Leczenie chorych na chłoniaki B -komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85). Główne argumenty decyzji - Niska jakość badań klinicznych. - Wysoko niepewne przedstawione analizy ekonomiczne. - Niesatysfakcjonujące korzyści zdrowotne w stosunku do kosztów leczenia.
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 14/2024 z dnia 22.02.2024 roku	W ramach programu lekowego B.12.FM. „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”	https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/137/REK/2024%2002%2022%20BP%20RP%2014_2024%20Lunsumio_BIP_REOPTR.pdf	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Lunsumio (mosunetuzumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”. Uzasadnienie rekomendacji W 2023 r. Lunsumio w tożsamym wskazaniu był poddany ocenie przez Agencję w ramach technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności (TLI) jednak ostatecznie nie znalazł się na wykazie TLI ponieważ jak wówczas wskazano w zbiorczym podsumowaniu wyników „wnioskowanie dotyczące analizowanej technologii obarczone jest wysoką niepewnością – poczynając od wyników analizy klinicznej, poprzez oszacowanie populacji docelowej, po założenia i wyniki oszacowań kosztu stosowania w perspektywie jednego pacjenta i grupy docelowej przyjęto szereg założeń warunkujących pewne ograniczenia wnioskowania”.
Mitoxatron-Ebewe (mitoksantron)				
85/2015	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 115/2015 z dnia 31.08.2015 roku	Chłoniak niezaiarniczny (typu non-Hodgkin)	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/085/SRP/U_26_274_150831_stanowisko_115_Mitoxatron_wspolne_w_ref_wspolne_w_ref.pdf	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Mitoxatron-Ebewe (mitoxantronum) we wskazaniach: (...) chłoniak niezaiarniczny (typu non-Hodgkin), (...).
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 68/2015 z dnia 31.08.2015 roku	Chłoniak niezaiarniczny (typu non-Hodgkin)	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/085/REK/RP_68_2015_Mitoxatron_Ebewe.pdf	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Mitoxatron-Ebewe, Mitoxantrum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiolka po 10 ml we wskazaniach: (...), chłoniak niezaiarniczny, (...).
106/2015	Opinia Rady Przejrzystości	C82 Chłoniak niezaiarniczny	https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/085/REK/RP_68_2015_Mitoxatron_Ebewe.pdf	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadną dalszą refundację leków zawierających substancję czynną mitoxantronum we

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RP oraz Rekomendacje AOTMiT
	nr 207/2015 z dnia 28.09.2015 roku	guzkowy [grudkowy]; C82.0 Z małych komórek z wpuklonym jądrem, guzkowy; C82.1 Mieszany z małych komórek z wpuklonym jądrem i z dużych komórek, guzkowy; C82.3 Z dużych komórek, guzkowy; C82.7 Inne postacie chłoniaka nieziarniczego guzkowego; C82.9 Chłoniak nieziarniczy guzkowy, nieokreślony	s/files/zlecenia_mz/2015/106/ORP/U_29_32_2_150928_opinia_207_mitoksantron_31s.pdf	wskazaniach określonych kodami ICD-10, zgodnie z poniższą tabelą. Wskazania do stosowania leków zawierających substancję czynną mitoxantronum (...); C82 Chłoniak nieziarniczy guzkowy [grudkowy]; C82.0 Z małych komórek z wpuklonym jądrem, guzkowy; C82.1 Mieszany z małych komórek z wpuklonym jądrem i z dużych komórek, guzkowy; C82.3 Z dużych komórek, guzkowy; C82.7 Inne postacie chłoniaka nieziarniczego guzkowego; C82.9 Chłoniak nieziarniczy guzkowy, nieokreślony; (...).
Myocet (doksorubicyna)				
156/2015	Opinia Rady Przejrzystości nr 230/2015 z dnia 16.11.2015 roku	C82 Chłoniak nieziarniczy guzkowy [grudkowy]; C82.0 Z małych komórek z wpuklonym jądrem, guzkowy; C82.1 Mieszany z małych komórek z wpuklonym jądrem i z dużych komórek, guzkowy; C82.3 Z dużych komórek, guzkowy; C82.7 Inne postacie chłoniaka nieziarniczego guzkowego; C82.9 Chłoniak nieziarniczy guzkowy, nieokreślony	https://bip.aotm.gov.pl/asset/s/files/zlecenia_mz/2015/156/ORP/U_34_36_1_151116_opinia_230_Myocet_off_label.pdf	Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Myocet, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), doxorubicinum, 50 mg, 2 zest. a 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor), (2 zest. a 1 fiol. dla każdego z 3 komponentów), kod EAN: 5909990213559, przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj: nowotwory u pacjentów, u których występują istotne czynniki ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (...).
Revlimid (lenalidomid)				
165/2020	Opinia Rady Przejrzystości nr 202/2020 z dnia 24.08.2020 roku	Chłoniak nieziarniczy guzkowaty (grudkowy) (ICD-10: C82.7) w ramach terapii skojarzonej z rituximabem	https://bip.aotm.gov.pl/asset/s/files/zlecenia_mz/2020/165/ORP/U_34_26_3_24082020_opinia_202_Revlimid_lenalidomid_RDTL.pdf	Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Revlimid (lenalidomid), kapsułki twarde a 10 mg, we wskazaniu: chłoniak nieziarniczy guzkowaty (grudkowy) (ICD-10: C82.7) w ramach terapii skojarzonej z rituximabem.
	Opinia Prezesa AOTMiT nr 97/2020 z dnia 27.08.2020 roku	Chłoniak nieziarniczy guzkowaty (grudkowy) (ICD-10: C82.7), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej	https://bip.aotm.gov.pl/asset/s/files/zlecenia_mz/2020/165/REK/27%2008%20202020%20opinia%20RDTL%20nr%2097%20Revlimid.pdf	Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz odnalezione dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Revlimid (lenalidomid) we wskazaniu: chłoniak nieziarniczy guzkowaty (grudkowy) (ICD-10: C82.7), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL).
oksaliplatyna				
164/2021	Opinia Rady Przejrzystości nr 164/2021 z dnia 08.11.2021 roku	We wskazaniach, które obejmują następujące kody ICD-10: C81. rozszerzenia (0, 1, 2, 3, 7, 9); C82.	https://bip.aotm.gov.pl/asset/s/files/zlecenia_mz/2021/164/ORP/U_50_29_6_08112021_o	W odniesieniu do pozostałych rozpoznań (C82 Chłoniak nieziarniczy guzkowy [grudkowy]; C82.0 z małych komórek z wpuklonym jądrem, guzkowy; C82.1 Mieszany z małych komórek z wpuklonym jądrem i z dużych komórek, guzkowy; C82.2 z dużych komórek, guzkowy; C82.7 Inne postacie

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RP oraz Rekomendacje AOTMiT
		rozszerzenia (0, 1, 3, 7, 9); C83. rozszerzenia (0, 1, 2, 4, 5, 6, 7, 9); C84. rozszerzenia (0, 1, 2, 3, 4, 5); C85. rozszerzenia (0, 1, 7, 9); C22 rozszerzenie (1); C23; C24 rozszerzenia (0,1,8,9).	164 oxaliplatinum off label_zacz.pdf	chłoniaka nieziarniczego guzkowego; C82.9 Chłoniak nieziarniczy guzkowy, nieokreślony) Rada Przejrzystości nie jest w stanie zaopiniować z uwagi na szczupłość materiału analitycznego, który z uwagi na krótki czas realizacji objął jedynie przegląd wytycznych klinicznych. W związku z powyższym, technologie obejmujące zastosowanie oksaliplatinu w powyższych wskazaniach powinien być oceniony przez Radę powtórnie, po przygotowaniu raportu AOTMiT obejmującego pełny przegląd systematyczny.
06/2022	Opinia Rady Przejrzystości nr 10/2022 z dnia 24.01.2022 roku	ziarnica złośliwa [choroba Hodgkina]; chłoniak nieziarniczy guzkowy [grudkowy]; chłoniak nieziarniczy rozlany; obwodowy i skórny chłoniak z komórek T; inne i nieokreślone postaci chłoniaka nieziarniczego; nowotwór złośliwy wątroby i przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych [nie obejmuje: drogi żółciowe BNO (C24.9) wtórny nowotwór złośliwy wątroby (C78.7)]; nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego; nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych	https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/006_ORP/U_4_22_24012022_o_1_0_oxaliplatinum_off%20label.pdf	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną oxaliplatinum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj.: - (...); - C82 Chłoniak nieziarniczy guzkowy [grudkowy], - (...), wraz ze wszystkimi podkodami wymienionymi w zleceniu Ministra Zdrowia z dnia 02.12.2021 r. znak PLR.4504.1009.2021.PA.
peginterferon alfa-2b				
114/2019	Opinia Rady Przejrzystości nr 155/2019 z dnia 03.06.2019 roku	W sprawie substancji czynnych peginterferonu alfa-2a oraz peginterferonu alfa-2b we wskazaniach pozarejestacyjnych	https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/114_ORP/U_21_20_2_190603_o_1_55_peginterferon_alfa_2a_2b_off_label.pdf	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną peginterferonu alfa-2b we wskazaniach pozarejestacyjnych: • (...); • C82 chłoniak nieziarniczy guzkowy (grudkowy); • C82.0 z małych wpuklonych (szczelinowatych=cleaved) komórek, guzkowy; • C82.7 inne postaci chłoniaka nieziarniczego guzkowego; • (...).

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Podsumowanie:

Substancja czynna odronextamab nie była wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT. Przedmiotem oceny AOTMiT było 10 innych substancji czynnych: bendamustyna, doksorubicyna, duwelisyb, fosforan etopozyny, lenalidomid, mitoksantron, mosunetuzumab, obinutuzumab, oksaliplatyna, peginterferon alfa-2b. Technologia Lunsumio (mosunetuzumab) była również oceniana w ramach tworzenia wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności na rok 2023, nie została jednak umieszczona w wykazie i nie podlegała ocenie Rady Przejrzystości. Jako uzasadnienie decyzji i rekomendacji dotyczącej Lunsumio podkreślono niską jakość badań klinicznych oraz wysoką niepewność wnioskowania dotyczącą analizowanej technologii.

Prezes Agencji zarekomendował objęcie refundacją dwóch leków: Gazyvaro (obinutuzumab) oraz Revlimid (lenalidomid) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Produkty lecznicze Gazyvaro (obinutuzumab), Lunsumio (mosunetuzumab) oraz substancja czynna bendamustyna są refundowane w Polsce w ocenianym wskazaniu i zgodnie z analizowanymi wyżej wytycznymi mogą stanowić opcję alternatywną dla ocenianej technologii medycznej.

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 analizy w ramach 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:
 - immunochemioterapia przeciwciałem monoklonalnym anty CD20;
 - chemioterapia;
 - monoterapia przeciwciałem monoklonalnym anty-CD20;
 - lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem;
 - CAR-T: aksykabtagen cyloleucel, tisagenlecleucel;
 - przeciwciało bispecyficzne CD20xCD3: mosunetuzumab;
 - inhibitory PI3K: idelalizyb, duwelisyb;
 - inhibitor BTK: zanubrutynib (w skojarzeniu z obinutuzumabem);
 - radioimmunoterapia.
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych:
 - immunochemioterapia;
 - rytuksumab w monoterapii;
 - lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem;
 - idelalizyb;
 - copanlisib;
 - duwelisyb;
 - leczenie konsolidujące: auto-HSCT, allo-HSCT;
 - przeciwciała bispecyficzne: epkorytamab, mosunetuzumab;
 - CAR-T: aksykabtagen cyloleucel, lisokabtagen maraleucel, tisagenlecleucel;
 - inhibitor EZH2: tazemetostat;
 - inhibitor BTK: zanubrutynib (w skojarzeniu z obinutuzumabem);
- wg badań klinicznych włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego: brak.

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18.12.2024 r. we wskazaniu: nawracający lub oporny na leczenie chłoniak grudkowy (C82.0, C82.1, C82.2, C82.7, C82.9), refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej: brak;
- w ramach programu lekowego: B.12.FM. „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”:
 - w 2. lub kolejnych liniach leczenia:
 - obinutuzumab w skojarzeniu z bendamustyną;
 - w 3. lub kolejnych liniach leczenia:
 - mosunetuzumab w monoterapii;

- w ramach chemioterapii:
 - bleomycyna, chlorambucyl, cisplatyna, kladrybina, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna, epirubicyna, etopozyd, fludarabina, ifosfamid, karboplatyna, melfalan, merkaptopuryna, metotreksat, oksaliplatyna, pegaspargaza, pleryksafor, tioguanina, winkrystyna;
 - gemcytabina – w przypadku pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe.

Dodatkowo w ramach chemioterapii, dla określonych kodów ICD-10, refundowane są:

- rytuksymab (C82.0, C82.1, C82.7, C82.9);
- bendamustyna – w przypadku powolnego przebiegu chłoniaka nieziarniczego i wystąpienia oporności na rytuksymab lub wznowy lub progresji choroby po upływie 6 miesięcy od zakończenia leczenia poprzedniej linii; lenalidomid – w przypadku leczenia w skojarzeniu z rytuksymabem dorosłych pacjentów z uprzednio leczonym chłoniakiem grudkowym w stopniu 1-3a (C82.0, C82.1, C82.7).

3.5 Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich

Wystąpiono o opinię do 2 ekspertów klinicznych i 1 stowarzyszenia pacjentów. Otrzymano 1 odpowiedź od Stowarzyszenia Przyjaciół Chorych na Chłoniaki „Przebiśnięg”, którą szczegółowo przedstawiono w załączniku 11.3. Poniżej podsumowano otrzymane informacje oraz najważniejsze wnioski z otrzymanej opinii.

Podsumowanie:

Według Przewodniczącej Stowarzyszenia „Przebiśnięg” chłoniak grudkowy rozwija się powoli i początkowo nie daje uciążliwych dolegliwości, w związku z czym często bywa rozpoznawany w dość zaawansowanym stadium. Do najbardziej dotkniętych chorobą pacjentów należy ok. 20% chorych, u których występuje przemiana chłoniaka w postać o większej złośliwości.

W opinii nie wskazano konkretnych przykładów terapii/technologii medycznych obecnie stosowanych przez pacjentów z FL. Zaznaczono natomiast, że w trakcie leczenia stosuje się jedną lub kilka metod terapeutycznych jednocześnie, a planując schemat leczenia bierze się pod uwagę m.in. rodzaj chłoniaka, stadium zaawansowania, lokalizację nowotworu, ogólny stan zdrowia chorego oraz jego wiek. Za główne obciążenie dla pacjenta, wynikające z obecnie stosowanych terapii, wskazano długie i męczące dojazdy do ośrodków medycznych, konieczność przerywania aktywności zawodowej oraz pogorszenie sytuacji materialnej.

Wśród oczekiwanych korzyści związanych z zastosowaniem leku Ordspono wymieniono poprawę wyników leczenia i jakości życia oraz zmniejszenie lub ustąpienie działań niepożądanych związanych z dotychczas stosowaną terapią. Zdaniem Przewodniczącej Stowarzyszenia, odronextamab powinien zostać włączony do schematu leczenia pacjentów z FL w ocenianym wskazaniu.

3.6 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oszacowania niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej wyrażonej jako utracone lata życia związane z chorobą. W ramach analizy obliczono, jaką część przewidywanej dla populacji generalnej długości życia zyskuje pacjent w związku z zastosowaniem ocenianej interwencji.

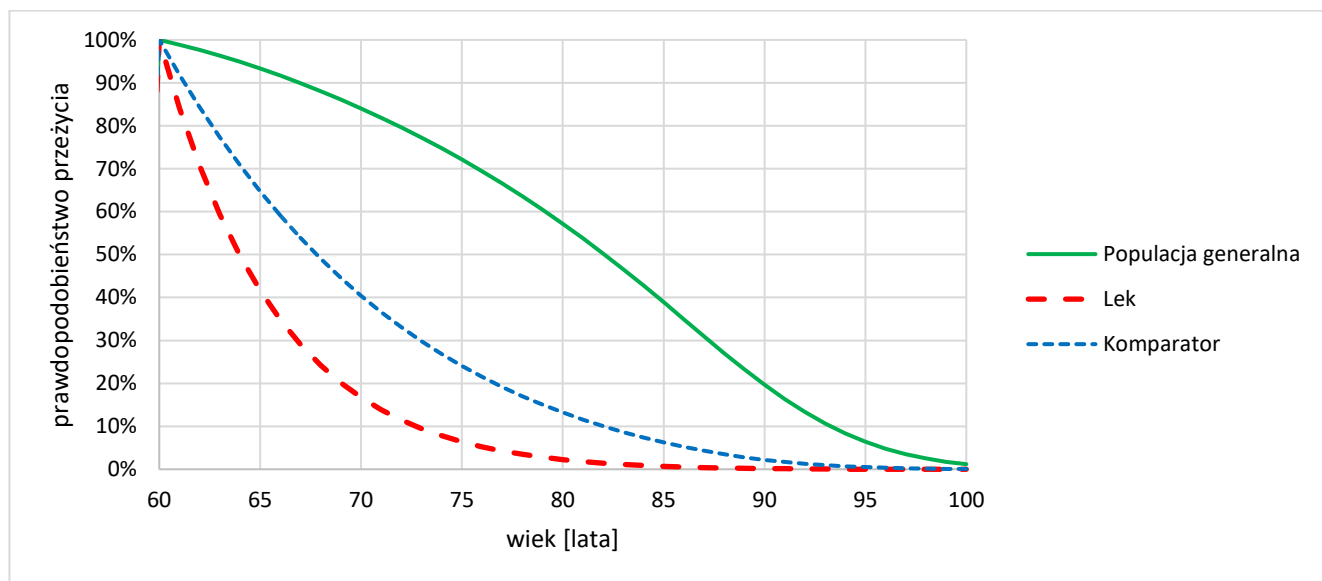
Przewidywane lata życia dla populacji generalnej wyniosły 21,61. Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii wyniosłyby 15,55, a w przypadku przyjętego komparatora (mosunetuzumab) 11,21. Zyskane lata życia związane z zastosowaniem ocenianej interwencji wyniosłyby -4,35, co stanowi -20% zyskanych lat życia w stosunku do przewidywanego przeżycia populacji generalnej.

Tabela 3. Wynik analizy niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej (UN)

Parametr	Populacja generalna	Oceniana technologia	Komparator
Przewidywane lata życia (LY)	21,61	6,06	10,40
Utracone lata życia związane z chorobą	ND	15,55	11,21
Zyskane lata życia związane z zastosowaniem nowej interwencji	ND	-4,35	ND
Procent zyskanych lat życia (w stosunku do przeżycia populacji generalnej)	ND	-20%	ND

ND – nie dotyczy.

Źródło: opracowanie własne.



Wykres 1. Wykres prawdopodobieństwa przeżycia dla populacji generalnej, ocenianej interwencji i komparatora

Źródło: opracowanie własne AOTMiT.

3.7 Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Chłoniak grudekowy (ang. *follicular lymphoma*, FL) jest najczęstszym chłoniakiem indolentnym w USA i Europie, stanowiącym około 25% wszystkich chłoniaków nieziarniczych z komórek B (ang. *B-cell non-Hodgkin lymphoma*, B-NHL). FL ma zmienny obraz kliniczny, od łagodnego przebiegu przez dziesięciolecia do bardziej agresywnego przebiegu z rosnącą opornością na leczenie i malejącym czasem trwania odpowiedzi na terapię. Gdy choroba nawraca, pacjenci są leczeni wieloma liniami terapii przez całe życie.

Odnalezione wytyczne kliniczne nie uwzględniają ocenianej technologii w ramach leczenia pacjentów z nawrotowym lub opornym FL. Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami w ocenianym wskazaniu stosowane terapie obejmują rytuksymab w monoterapii lub w skojarzeniu z lenalidomidem, obinutuzumab w skojarzeniu z bendamustyną, inhibitory PI3K (idelalizyb, duwelisyb), przeciwciała bispecyficzne (epokoritamab i mosunetuzumab), CAR-T, inhibitor EZH2, inhibitor BTK czy allo-HSCT i auto-HSCT.

Produkt leczniczy Ordspono i substancja czynna odronextamab nie były wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT. Przedmiotem oceny AOTMiT było 10 innych substancji czynnych: bendamustyna, doksorubicyna, duwelisyb, fosforan etopozyny, lenalidomid, mitoksantron, mosunetuzumab, obinutuzumab, oksaliplatyna, peginterferon alfa-2b. Produkty lecznicze Gazyvaro (obinutuzumabum), Lunsumio (mosunetuzumabum) oraz substancja czynna bendamustyna są refundowane w Polsce w ocenianym wskazaniu i zgodnie z analizowanymi wyżej wytycznymi mogą stanowić opcję alternatywną dla ocenianej technologii medycznej. Lek Lunsumio o zbliżonym mechanizmie działania do Ordspono nie uzyskał pozytywnej rekomendacji, między innymi ze względu na niską jakość badań klinicznych.

W Polsce aktualnie refundowane opcje terapeutyczne dla pacjentów z przedmiotowego wskazania stanowi chemioterapia oraz dwie substancje czynne (obinutuzumab w skojarzeniu z chemioterapią oraz mosunetuzumab w monoterapii) dostępne w programie lekowym B.12.FM. „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”.

Biorąc pod uwagę dostępne opcje terapeutyczne w Polsce, aktualne zalecenia dotyczące leczenia nawracającego lub opornego chłoniaka grudekowego po co najmniej 2 liniach leczenia oraz mechanizm działania, za najbardziej odpowiedni komparator dla leku Ordspono w grupie chorych z FL uznano mosunetuzumab.

W opinii Przewodniczącej Stowarzyszenia „Przebiśnięg”, główne obciążenie dla pacjenta, wynikające z obecnie stosowanych terapii, związane jest z długimi i męczącymi dojazdami do ośrodków medycznych, koniecznością przerwania aktywności zawodowej oraz pogorszeniem sytuacji materialnej. Wśród oczekiwanych korzyści związanych z zastosowaniem leku Ordspono wymieniono natomiast poprawę wyników leczenia i jakości życia oraz zmniejszenie lub ustąpienie działań niepożądanych związanych z dotychczas stosowaną terapią. Zdaniem Przewodniczącej Stowarzyszenia, odronextamab powinien zostać włączony do schematu leczenia pacjentów z FL w ocenianym wskazaniu.

Na podstawie wyników oszacowania niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej wyrażonej jako utracone lata życia związane z chorobą, przewidywane lata życia dla populacji generalnej wyniosłyby 21,61. Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii wyniosłyby 15,55 a w przypadku przyjętego komparatora (mosunetuzumab) 11,21. Zyskane lata życia związane z zastosowaniem ocenianej interwencji wynosiłyby -4,35 co stanowi -20% zyskanych lat życia w stosunku do przewidywanego przeżycia populacji generalnej.

4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

4.1 Szacowanie wielkości populacji

4.1.1 Opis metodyki

Wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie danych dotyczących zachorowań na chłoniaki nieziarnicze guzkowe (grudkowe) (ICD-10: C82) w latach 2017-2022 zaczerpniętych z KRN (Krajowego Rejestru Nowotworów i prognozowanej zapadalności na lata 2025-2040 z bazy Globocan.

Tabela 4. Zachorowania na chłoniaka nieziarniczego guzkowego (grudkowego) (C82) w latach 2017-2022

Rok	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Liczba chorych	470	513	517	499	552	599

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie KRN: <http://onkologia.org.pl/> [dostęp: 13.12.2024].

Tabela 5. Prognozowana zapadalność na chłoniaki nieziarnicze w latach: 2022, 2025, 2030, 2035, 2040

Rok	2022	2025	2030	2035	2040
Liczba chorych	4 103	4 253	4 573	4 880	5 114

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie Globocan: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en> [dostęp: 11.12.2024].

Wyznaczono funkcje liniowe i wielomianowe stopnia 2, 3 i 4, po czym zdecydowano dobrać do ekstrapolacji danych z KRN i interpolacji z bazy Globocan te, które charakteryzowały się najlepszym dopasowaniem do danych. W zakresie ekstrapolacji danych KRN wybrano funkcję liniową, która była najbardziej zgodna z trendami występującymi w badanej populacji. W przypadku interpolacji danych z bazy Globocan najlepszym dopasowaniem wykazała się funkcja wielomianowa 4 stopnia, dla której współczynnik dopasowania (współczynnik R^2) osiągnął wartość ok. 1. Wyznaczone funkcje posłużyły do przeprowadzenia odpowiednio interpolacji i ekstrapolacji liczby nowych zachorowań na chłoniaka grudkowego, na lata 2025-2026 na podstawie dostępnych danych prognozowanych (Globocan) i historycznych (KRN). Wg danych literaturowych, chłoniak grudkowy stanowi ok. 10% wszystkich przypadków NHL w Polsce² – z uzyskanej w procesie interpolacji z bazy Globocan liczby pacjentów z NHL obliczono odsetek pacjentów chorych na FL.

Tabela 6. Liczba nowych zachorowań na chłoniaka grudkowego

Rok \ Baza	2023	2024	2025	2026
KRN	642	663	684	706
Globocan	410	415	420	426

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Oceniane wskazanie dotyczy populacji pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym, którzy zostali poddani dwóm lub większej liczbie rzutów leczenia ogólnoustrojowego. Ze względu na brak danych dotyczących częstości występowania nawracającego lub opornego FL, w oszacowaniach uwzględniono wszystkich pacjentów z FL.

W Polsce pacjenci z FL, mogą być leczeni w ramach programu lekowego: B.12.FM: „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10:C82, C83, C85)”. Program ten zawiera 2 schematy leczenia, które mogą zostać przyjęte przez chorych z FL po więcej niż II liniach leczenia. Na podstawie tych informacji, liczbę pacjentów po kilku liniach leczenia podzielono na 3, zakładając, że część chorych weźmie udział w jednym z 2 programów lekowych, a 1/3 pacjentów przyjmie lek Ordspono.

Poniżej przedstawiono liczbę nowych zachorowań w latach 2025-2026 z uwzględnieniem powyższych założeń.

Tabela 7. Oszacowana liczba pacjentów z FL, kwalifikujących się do stosowania leku Ordspono

Lata	Dolna granica	Górna granica	Średnia
2025	132	212	172
2026	134	219	177

² KRN [Chłoniak grudkowy Czym jest? | Krajowy Rejestr Nowotworów](#) [dostęp: 02.01.2025]

4.1.2 Wyniki oszacowań

Nowe przypadki rocznie: 180 (130-220; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

Liczba osób leczonych rocznie: 180 (130-220; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku: 270 (200-340; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo-lat.

Szacowana populacja w pierwszym roku: 90 (70-110; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo-lat.

Szacowana populacja w drugim roku: 270 (200-340; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo-lat.

4.2 Podsumowanie szacowania populacji

Roczna liczba nowych przypadków z FL, mogących przyjąć lek Ordspono oszacowana została na 180 (130-220) osób rocznie.

Lek stosowany jest, dopóki obserwowana jest korzyść kliniczna. Na podstawie wykresu Kaplana-Meiera z badania rejestracyjnego, przy pomocy pakietu *IPDfromKM* w środowisku R, wyliczono i odczytano, z wykorzystaniem rozkładu normalnego, wartość oczekiwaną PFS wynoszącą 37,8 miesiąca, którą następnie przyjęto jako średni czas leczenia w oszacowaniach liczby pacjentów wymagających terapii w pierwszym roku i kolejnych latach. W związku z tym należy spodziewać się kumulacji pacjentów w kolejnym roku. Szacuje się, że w pierwszym roku populacja docelowa wyniesie ok. 90 (70-110) osobo-lat. W trakcie drugiego roku przewiduje się nastąpienie okresu stabilnego, w którym populacja docelowa wyniesie ok. 270 (200-340) osobo-lat.

Ze względu na brak danych dotyczących odsetka pacjentów z nawracającym lub opornym FL wyniki są przeszacowane i stanowią wariant maksymalny.

Komentarz analityków

W opracowaniu przygotowanym w związku z utworzeniem wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności za rok 2023 przedmiotem oceny Agencji był lek Lunsumio, oceniany we wskazaniu zbliżonym do wskazania dla leku Ordspono.

Do określenia populacji docelowej dotyczącej leku Lunsumio (mosunetuzumab), w analizie weryfikacyjnej Agencji (AWA) nr OT.423.1.47.2023³, wykorzystano m.in. opinie ekspertów klinicznych. Zdaniem prof. dr hab. n. med. Lidii Gil obecna liczba pacjentów r/r FL po co najmniej dwóch liniach leczenia w Polsce wynosi 150 osób, natomiast liczba nowych zachorowań w ciągu roku wynosi 100. W opinii podkreślono, że odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją wyniósłby ok. 50% w pierwszym roku i ok. 80% w drugim roku. Natomiast wg prof. dr hab. n. med. Jana Walewskiego obecna liczba pacjentów r/r FL po co najmniej dwóch liniach leczenia w Polsce wynosi ok. 700 osób, natomiast liczba nowych zachorowań w ciągu roku wynosi 150. W opinii podkreślono, że w pierwszym roku oceniana technologia byłaby stosowana u ok. 60 osób, a w drugim roku u ok. 120 osób.

³ Opracowanie analityczne dotyczące wniosku o objęcie refundacją leku Lunsumio (mosunetuzumab) nr OT.423.1.47.2023 https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/137/AWA/137_AWA_OT.423.1.47.2023_Lunsumio_REOPTR.pdf [dostęp: 07.01.2025].

5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

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

Informacje dotyczące badań klinicznych z zastosowaniem substancji odronextamab przedstawiono w tabeli, znajdującej się w załączniku 11.4.

Podsumowanie:

W wyniku wyszukiwania badań klinicznych z zastosowaniem substancji odronextamab w rejestrze National Institutes of Health – clinicaltrials.gov, odnaleziono łącznie 4 badania, z czego jedno (NCT03888105) stanowi główne badanie rejestracyjne dla technologii Ordspono. Badanie NCT02290951 jest badaniem mającym na celu analizę bezpieczeństwa i tolerancji odronextamabu u pacjentów z nowotworami złośliwymi z komórek B, wcześniej leczonych terapią przeciwciałami skierowanymi przeciwko CD20. Z kolei badanie NCT05338879 jest retrospektywnym badaniem RWE. Badanie NCT03888105 było przeprowadzane w Polsce.

5.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących Ordspono (odronextamab) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (r/r FL), którzy zostali poddani dwóm lub większej liczbie rzutów leczenia ogólnoustrojowego, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 09.12.2024 r., a zaktualizowano w dniu 16.01.2025 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.5 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 8. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	dorośli pacjenci z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (r/r FL), którzy zostali poddani dwóm lub większej liczbie rzutów leczenia ogólnoustrojowego	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	odronextamab	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień pierwotnych o najwyższym poziomie wiarygodności	
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, brak publikacji pełnotekstowych, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

5.3 Opis badań

Do przeglądu systematycznego nie włączono żadnych pierwotnych badań z randomizacją. W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badania rejestracyjnego produktu leczniczego Ordspono.

Tabela 9. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe																																								
Badanie 1625 (Study 1625) (NCT03888105) Typ badania: Interwencyjne Źródło finansowania: Regeneron Pharmaceuticals, Inc.	Badanie: - fazy II; - otwartej próby; - nierandomizowane; - jednoramienne; - wieloośrodkowe (w tym Polska). Hipoteza: Eksploracyjna – minimalnie istotny klinicznie odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i> , ORR) określony na poziomie 49%. Okres obserwacji: Zaktualizowana data odcięcia analizy okresowej dla kohorty FL – 20.10.2023 r.: - mediana czasu trwania obserwacji dla kohorty FL (n=128): 20,1 miesięcy; - mediana czasu obserwacji dla schematu 1/20: 34,2 miesięcy; - mediana czasu obserwacji dla schematu 0,7/4/20: 15,9 miesięcy.	Do badania włączono dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem typu non-Hodgkin (ang. <i>non-Hodgkin lymphoma</i>, NHL), w tym z FL, po co najmniej 2 wcześniejszych liniach terapii systemowej (w tym z użyciem przeciwciała anty-CD20 i środka alkilującego). Początkowo odronextamab był podawany pacjentom w schemacie stopniowego zwiększania dawki 1/20 mg (tzw. „schemat 1/20”), podczas 1. cyklu, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia CRS^a. Jednak po globalnej poprawce protokołu nr 3 schemat ten zmieniono na 0,7/4/20 mg (tzw. „schemat 0,7/4/20”), w odpowiedzi na obserwowane przypadki CRS stopnia 3. W związku z powyższym pacjenci byli rekrutowani zarówno do schematu 1/20, jak i 0,7/4/20. Premedykacja była stosowana od początkowej dawki leku do pierwszej dawki podawanej raz w tygodniu (QW) w postaci pojedynczej infuzji (od pierwszego dnia cyklu 1. do pierwszego dnia cyklu 2.). Pacjenci otrzymywali m.in. deksametazon, paracetamol i difenhydraminę. Średnie dane populacji w kohorcie FL (EASb): - średnia wieku: 60,1 lat; - mediana wieku: 61,0 lat; - kobiety stanowiły: 46,9%; - mężczyźni stanowili: 53,1%; - rasa biała stanowiła: 61,7%; - mediana liczby wcześniejszych terapii: 3,0 (zakres: 2–13); - stan sprawności ECOG: 0: 50,8%;	Interwencja: odronextamab - Odronextamab podawano dożylnie, najpierw w 4 cyklach (każdy cykl trwał 21 dni), a następnie w fazie podtrzymującej z dawkowaniem Q2W. - Jeśli pacjent utrzymywał całkowitą odpowiedź (ang. <i>complete response</i>, CR) przez 9 miesięcy, odronextamab miał być podawany co 4 tygodnie w tej samej dawce. Tabela 2. Schemat dawkowania <table><tr><th colspan="2" rowspan="2">Dni leczenia</th><th colspan="2">Dawka leku</th></tr><tr><th>Schemat 0,7/4/20 [mg]</th><th>Schemat 1/20 [mg]</th></tr><tr><td rowspan="5">Cykl 1 (stopniowe zwiększanie dawki)</td><td>Dzień 1</td><td>0,2</td><td>0,5</td></tr><tr><td>Dzień 2</td><td>0,5</td><td>0,5</td></tr><tr><td>Dzień 8</td><td>2</td><td>10</td></tr><tr><td>Dzień 9</td><td>2</td><td>10</td></tr><tr><td>Dzień 15</td><td>10</td><td>80</td></tr><tr><td rowspan="3">Cykle 2 do 4</td><td>Dzień 1</td><td>80</td><td>80</td></tr><tr><td>Dzień 8</td><td>80</td><td>80</td></tr><tr><td>Dzień 15</td><td>80</td><td>80</td></tr><tr><td>Leczenie podtrzymujące (co 2 tygodnie)</td><td>Rozpocząć 1 tydzień po zakończeniu cyklu 4.</td><td>160</td><td>160</td></tr><tr><td>Leczenie podtrzymujące (co 4 tygodnie)</td><td>Jeżeli pacjent przez 9 miesięcy wykazuje całkowitą odpowiedź</td><td>160</td><td>160</td></tr></table> Komparator: brak	Dni leczenia		Dawka leku		Schemat 0,7/4/20 [mg]	Schemat 1/20 [mg]	Cykl 1 (stopniowe zwiększanie dawki)	Dzień 1	0,2	0,5	Dzień 2	0,5	0,5	Dzień 8	2	10	Dzień 9	2	10	Dzień 15	10	80	Cykle 2 do 4	Dzień 1	80	80	Dzień 8	80	80	Dzień 15	80	80	Leczenie podtrzymujące (co 2 tygodnie)	Rozpocząć 1 tydzień po zakończeniu cyklu 4.	160	160	Leczenie podtrzymujące (co 4 tygodnie)	Jeżeli pacjent przez 9 miesięcy wykazuje całkowitą odpowiedź	160	160	Pierwszorzędowy: Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>, ORR) oceniany na podstawie niezależnego centralnego przeglądu. Pozostałe (wybrane): - Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS). - Przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival</i>, PFS). - ORR oceniany przez badacza. - Odsetek całkowitych odpowiedzi (ang. <i>complete response</i>, CR). - Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS). - Czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>, DOR). - Wskaźnik kontroli choroby (ang. <i>disease control rate</i>, DCR); - Czas do odpowiedzi (ang. <i>time to response</i>, TTR). - Czas do całkowitej odpowiedzi (ang. <i>time to complete response</i>; TTCR). - Liczba pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi (ang. <i>adverse events</i>, AEs) i ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi (ang. <i>serious adverse events</i>, SAEs).
Dni leczenia		Dawka leku																																										
		Schemat 0,7/4/20 [mg]	Schemat 1/20 [mg]																																									
Cykl 1 (stopniowe zwiększanie dawki)	Dzień 1	0,2	0,5																																									
	Dzień 2	0,5	0,5																																									
	Dzień 8	2	10																																									
	Dzień 9	2	10																																									
	Dzień 15	10	80																																									
Cykle 2 do 4	Dzień 1	80	80																																									
	Dzień 8	80	80																																									
	Dzień 15	80	80																																									
Leczenie podtrzymujące (co 2 tygodnie)	Rozpocząć 1 tydzień po zakończeniu cyklu 4.	160	160																																									
Leczenie podtrzymujące (co 4 tygodnie)	Jeżeli pacjent przez 9 miesięcy wykazuje całkowitą odpowiedź	160	160																																									

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
		- o 1: 48,4%; - o 2: 0,8%. Liczba pacjentów w kohorcie FL FASc: • łącznie włączeni do badania n=140; • schemat 1/20 n=68; • schemat 0,7/4/20 n=72. EAS: • łącznie włączeni do badania n=128; • schemat 1/20 n=68; • schemat 0,7/4/20 n=60.		

^a CRS – zespół uwalniania cytokin (ang. *cytokine release syndrome*)

^b EAS – zestaw analizy skuteczności (ang. *efficacy analysis set*) który obejmował wszystkich włączonych pacjentów, którzy otrzymali dowolną dawkę odronextamabu i mieli możliwość oceny skuteczności po 12 tygodniach; pacjent, który rozpoczął badane leczenie <77 dni przed odcięciem danych nie był uznawany za mającego możliwość oceny skuteczności po 12 tygodniach;

^c FAS – pełny zestaw analiz (ang. *full analysis set*), który obejmował wszystkich włączonych pacjentów, którzy otrzymali dowolną dawkę odronextamabu.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Ordspono https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ordspono-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 09.12.2024], <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>, [dostęp: 09.12.2024].

5.4 Kryteria populacji docelowej

Tabela 10. Kryteria populacji docelowej na podstawie badania rejestracyjnego i ChPL Ordspono

Badanie rejestracyjne	ChPL
Kryteria włączenia/ rozpoczęcia leczenia/ badania przy kwalifikacji	
Wiek ≥18 lat z nawrotowym/opornym chłoniakiem nieziarniczym (ang. <i>relapsing/remitting Non-Hodgkin lymphoma, r/r NHL</i>).	4.1 „Ordspono w monoterapii jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (ang. <i>relapsed or refractory follicular lymphoma, r/r FL</i>) (...).”
Stan sprawności (ang. <i>performance status, PS</i>) wg ECOG 0-1.	Brak odniesienia w ChPL.
Oporność na leczenie definiowano jako brak odpowiedzi (stabilna choroba/PD) lub nawrót w ciągu ≤6 miesięcy od ostatniego leczenia. Nawrót zdefiniowano jako chorobę, która nawróciła po odpowiedzi trwającej >6 miesięcy od zakończenia ostatniej linii leczenia.	4.1 „Ordspono w monoterapii jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (ang. <i>relapsed or refractory follicular lymphoma, r/r FL</i>) (...).”
W ocenie badacza, wymagane leczenie systemowe chłoniaka w momencie włączenia do badania.	Brak odniesienia w ChPL.
Pacjenci muszą być wcześniej leczeni przeciwciałami anti-CD20.	Brak odniesienia w ChPL.
Odpowiednia czynność szpiku kostnego z liczbą płytek krwi ≥50 x 10 ⁹ /L, hemoglobina ≥9,0 g/dL, bezwzględna liczba neutrofili (ANC) ≥1,0 x 10 ⁹ /L.	Brak odniesienia w ChPL.
Pacjenci z FL w stopniu 1-3a, u których wystąpił nawrót choroby po co najmniej 2 wcześniejszych liniach leczenia systemowego, w tym przeciwciałem anti-CD20 i środkiem alkilującym; pacjenci	4.1 „Ordspono w monoterapii jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (ang. <i>relapsed or refractory</i>

Badanie rejestracyjne	ChPL
muszą być po nieskutecznej terapii skojarzonej lenalidomidem i rytuksymabem, którą zatwierdzono lub uznano, że nie jest odpowiednia.	<i>follicular lymphoma, r/r FL</i>), którzy zostali poddani dwóm lub większej liczbie rzutów leczenia ogólnoustrojowego.”
Centralne histopatologiczne potwierdzenie rozpoznania FL w stopniu 1-3a musiało zostać uzyskane przed włączeniem do badania, zgodnie z klasyfikacją WHO.	Brak odniesienia w ChPL.
Choroba mierzalna w obrazowaniu przekrojowym zgodnie z definicją w protokole, udokumentowana za pomocą obrazowania diagnostycznego – tomografia komputerowa (ang. <i>computed tomography</i> , CT) lub rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance imaging</i> , MRI)).	Brak odniesienia w ChPL.
Odpowiednia czynność szpiku kostnego, wątroby i nerek określona w protokole.	4.2 „Nie można zalecać podawania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.”
Kryteria wykluczenia/ monitorowania leczenia	
Leczenie jakąkolwiek ogólnoustrojową terapią przeciwnowotworową w ciągu 5 okresów półtrwania lub w ciągu 28 dni przed pierwszym podaniem badanego leku, w zależności od tego, który z tych okresów jest krótszy.	Brak odniesienia w ChPL.
Wcześniejsze leczenie jakąkolwiek terapią CAR-T.	Brak odniesienia w ChPL.
Wcześniejszy allogeniczny przeszczep komórek macierzystych.	Brak odniesienia w ChPL.
Wcześniejsze leczenie terapią bispecyficzną anty-CD20 x anty-CD3.	Brak odniesienia w ChPL.
Ciągłe ogólnoustrojowe leczenie kortykosteroidami w dawce większej niż 10 mg dziennie prednizonu lub odpowiednika przeciwzapalnego w ciągu 72 godzin od rozpoczęcia stosowania badanego leku.	Brak odniesienia w ChPL.
Pierwotny chłoniak ośrodkowego układu nerwowego (OUN) lub znane zajęcie przez chłoniaka nieziarnicznego (NHL) innego niż pierwotny OUN (podejrzanie chłoniaka OUN należy ocenić za pomocą nakłucia lędźwiowego, w stosownych przypadkach, oprócz obowiązkowego TK głowy lub MRI).	Brak odniesienia w ChPL.
Frakcja wyrzutowa serca <40%.	Brak odniesienia w ChPL.
Jakakolwiek infekcja wymagająca hospitalizacji lub leczenia dożylnymi środkami przeciwwirusowymi w ciągu 2 tygodni od pierwszego podania badanego leku.	4.4 „Ordspono nie należy podawać w przypadku występowania aktywnego zakażenia. Należy zachować ostrożność, rozważając stosowanie Ordspono u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi zakażeniami w wywiadzie.”
Niekontrolowane zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub wirusowym zapaleniem wątroby typu C lub inne niekontrolowane zakażenie, w tym zakażenie wirusem cytomegalii (CMV), odnotowane na podstawie poziomu w teście PCR z krwi - pacjenci, z wykrywalnym poziomem CMV w badaniu przesiewowym będą musieli być leczeni odpowiednią terapią przeciwwirusową i wykazać co najmniej 2 niewykrywalne poziomy CMV w teście PCR (w odstępie co najmniej 7 dni) przed ponownym rozpatrzeniem zakwalifikowania do badania.	4.4 „Ordspono nie należy podawać w przypadku występowania aktywnego zakażenia. Należy zachować ostrożność, rozważając stosowanie Ordspono u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi zakażeniami w wywiadzie.” „Leczenie przeciwwirusowe jest zalecane u pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność antygenu powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B, przeciwciał przeciwko antygenowi rdzeniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B lub mierzalną wiramią.”
Stan neurodegeneracyjny lub zaburzenia ruchowe OUN w wywiadzie. Pacjenci z napadami drgawkowymi w wywiadzie w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem do badania są wykluczeni.	Brak odniesienia w ChPL.
Inny nowotwór złośliwy z wyjątkiem B-NHL w ciągu ostatnich 5 lat, z wyjątkiem nieczerniakowego raka skóry, który został poddany potencjalnie skutecznej leczniczo terapii lub raka szyjki macicy in situ, lub jakiegokolwiek innego guza, który został uznany za skutecznie leczony z ostateczną kontrolą miejscową i z zamiarem wyleczenia.	Brak odniesienia w ChPL.
Znana nadwrażliwość na allopuryinol i rasbirykazę.	Brak odniesienia w ChPL.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Ordspono https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ordspono-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 09.12.2024], <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>, [dostęp: 09.12.2024] i ChPL Ordspono https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/ordspono-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 09.12.2024].

Podsumowanie:

Do badania rejestracyjnego włączono dorosłych pacjentów z r/r FL w stopniu 1-3a po co najmniej 2 wcześniejszych liniach leczenia systemowego i ze stanem sprawności ECOG 0-1. Kryteria kwalifikacji oraz wykluczenia zostały opisane szerzej w badaniu rejestracyjnym niż w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Z badania zostali wykluczeni m.in. pacjenci po wcześniejszej terapii CAR-T, allo-HSCT czy z wykorzystaniem bispecyficznych przeciwciał anty-CD20 x anty-CD3. Z badania wyłączono również osoby z pierwotnym chłoniakiem OUN lub znanym zajęciem OUN przez niepierwotnego NHL, historią chorób neurodegeneracyjnych lub zaburzeń ruchowych OUN, innym nowotworem w ciągu ostatnich 5 lat (z wyjątkami), obniżoną frakcją wyrzutową serca, zakażeniem HIV, WZW B, WZWC lub CMW oraz z jakąkolwiek infekcją wymagającą hospitalizacji lub leczenia dożylnymi środkami przeciwwirusowymi. W badaniu w kohorcie FL nie uwzględniono pacjentów z FL w stopniu 3b (którzy mieli możliwość wziąć udział w badaniu, lecz w kohorcie „inne B-NHL”).

Komentarz Analityków

W badaniu rejestracyjnym leku Lunsumio stanowiącym mający mechanizm działania zbliżony do Ordspono, zarejestrowanego w tożsamym wskazaniu, pacjenci z FL w stopniu 3b mieli możliwość wzięcia udziału w pierwszej części badania (bez podziału na kohorty dotyczące poszczególnych NHL). W drugiej, zasadniczej części badania z podziałem na kohorty, pacjenci w stopniu 3b nie mieli możliwości uczestniczenia w badaniu. W związku z powyższym badanie rejestracyjne leku Lunsumio oraz Badanie 1625 dla leku Ordspono są zgodne w kwestii włączenia do badania pacjentów z FL w stopniu 1-3a.

5.5 Ocena jakości badań

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

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z wykorzystaniem skali NICE dla badań jednoramiennych. Poniżej przedstawiono ocenę jakości głównego badania rejestracyjnego **Badanie 1625**.

Tabela 7 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?	TAK
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	TAK
Czy przeprowadzono analizę wyników w podgrupach?	TAK

Podsumowanie:

Przeprowadzono ocenę jakości badania rejestracyjnego 1625 z wykorzystaniem skali NICE dla badań jednoramiennych i oceniono je na 8/8 punktów.

5.5.2 Opis komparatora

W badaniu rejestracyjnym nie zastosowano komparatora. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi oraz analizą dostępnych w Polsce opcji terapeutycznych, najbardziej odpowiedni komparator w stosunku do ocenianej technologii mogłoby stanowić przeciwciało bispecyficzne o podobnym mechanizmie działania, tj. mosunetuzumab (stosowany w monoterapii) refundowany obecnie w ramach programu lekowego B.12.FM. „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”.

5.5.3 Opis punktów końcowych

Badanie 1625:

Punkty końcowe odnoszące się do:

- śmiertelności:
 - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) oceniane od momentu podania pierwszej dawki badanego leku pierwszemu pacjentowi do zakończenia badania – drugorzędowy punkt końcowy;
- przeżycia wolnego od progresji:
 - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*, PFS) – oceniane zgodnie z klasyfikacją Lugano, na podstawie oceny ICR;
- jakości życia:
 - brak punktów końcowych odnoszących się do jakości życia;
- wyleczenia:
 - brak punktów końcowych odnoszących się do wyleczenia;
- zastępczych punktów końcowych:
 - odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR) – oceniany, zgodnie z klasyfikacją Lugano i na podstawie ICR, od momentu pierwszej dawki leku u pierwszego pacjenta aż do momentu, gdy wszyscy pacjenci ukończą 36-tygodniową ocenę dla DLBCL lub wycofają się z badania – pierwszorzędowy punkt końcowy;

- ORR – oceniany zgodnie z klasyfikacją Lugano przez badacza;
- całkowita odpowiedź (ang. *complete response*, CR) – oceniana zgodnie z klasyfikacją Lugano, na podstawie oceny badacza oraz niezależnego centralnego przeglądu (ang. *independent central review*, ICR);
- czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR) – określany jako czas od pierwszej udokumentowanej całkowitej odpowiedzi (CR) lub częściowej odpowiedzi (ang. *partial response*, PR) do wystąpienia pierwszego przypadku progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej. Oceniany zgodnie z klasyfikacją Lugano, na podstawie ICR;
- czas trwania całkowitej odpowiedzi (ang. *duration of complete response*, DOCR) – czas od pierwszej udokumentowanej CR do pierwszego wystąpienia progresji choroby (ang. *progressive disease*, PD) lub zgonu z dowolnej przyczyny, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej;
- wskaźnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*, DCR) – oceniany zgodnie z klasyfikacją Lugano, na podstawie oceny lokalnego badacza oraz ICR;
- czas do odpowiedzi (ang. *time to response*, TTR) – czas od pierwszej dawki leku do pierwszego udokumentowanego CR lub PR, oceniany na podstawie ICR;
- czas do całkowitej odpowiedzi (ang. *time to complete response*, TTCR) – czas od pierwszej dawki leku do pierwszego udokumentowanego CR, oceniany na podstawie ICR;
- bezpieczeństwa:
 - liczba pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi (ang. *adverse events*, AEs) i ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi (ang. *serious adverse events*, SAEs).

5.5.4 Ocena innych elementów jakości badania

- Brak informacji odnoszących się do bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu leczniczego Ordspono.
- Wprowadzono 5 globalnych poprawek w pierwotnym protokole badania. Dotyczyły one m.in. zmian w projekcie badania, w tym liczby i kryteriów doboru kohort (2 poprawka zmieniła kryterium w kohorcie FL, dzięki czemu pacjenci nie musieli być wcześniej leczeni schematem lenalidomid + rytuksymab, jeśli nie mieli dostępu do tego leczenia lub było przeciwwskazane), czasu trwania leczenia i wielkości próby. Ostateczny plan analizy statystycznej (ang. *statistical analysis plan*, SAP) został opracowany około 3 miesiące po rozpoczęciu włączania pacjentów do badania z użyciem zaktualizowanego schematu eskalacji dawki.
- W trakcie badania zgłoszono łącznie 63 ważnych odstępstw od protokołu dla kohorty FL (najwięcej spośród wszystkich badanych kohort), które wystąpiły u 38 (27,1%) pacjentów. Najczęściej odchylenia dotyczyły:
 - nieprzeprowadzenia procedur (15 [10,7%] pacjentów) – najczęstsze niewykonane procedury to tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny;
 - otrzymania niewłaściwego leczenia lub nieprawidłowej dawki leku (początkowej, pośredniej, nominalnej dawki QW, lub dawki Q2W w fazie podtrzymującej; 13 [9,3%] pacjentów);
 - braku wycofania z badania mimo spełnienia kryteriów – przypadki dotyczyły tymczasowej dyskontynuacji lub przerwania leczenia (8 [5,7%] pacjentów).

5.5.5 Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

- Badanie II fazy.
- Badanie jednoramienne – brak komparatora.
- Badanie przeprowadzono metodą otwartej próby co mogło potencjalnie zwiększyć ryzyko stronniczości w raportowaniu wyników, które są subiektywne w ocenie i interpretacji.
- Nie wszyscy pacjenci, którzy otrzymali lek Ordspono (FAS – 140 pacjentów) zostali poddani ocenie skuteczności leku (EAS – 128 pacjentów).
- Drugi schemat dawkowania (0,7/4/20/80 mg) został wprowadzony do badania dopiero po wystąpieniu CRS ≥ 3 stopnia u 9% pacjentów z B-NHL, którzy byli leczeni wg schematu 1/20/80 mg.
- Krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu (mediana czasu obserwacji wynosiła ok. 20 miesięcy) nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.

-
- Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS) były drugorzędowymi punktami końcowymi.
 - Z badania wykluczono pacjentów z FL w stopniu 3b, czyli agresywniejszą postacią chłoniaka grudkowego, co może stanowić ograniczenie przeniesienia wyników na populację rzeczywistą.
 - W badaniu nie sformułowano żadnych formalnych hipotez.
 - Brak danych dotyczących jakości życia.

5.5.6 Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

- Głównym ograniczeniem jest brak grupy kontrolnej w badaniu rejestracyjnym – uniemożliwia to obliczenie inkrementalnego efektu zdrowotnego.
- Krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.

5.6 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania technologii lekowej Ordspono oceniano w wieloośrodkowym badaniu II fazy. Głównym ograniczeniem wynikającym z metodyki badania jest fakt, iż jest to badanie jednoramienne, w którym protokół był wielokrotnie zmieniany, a ostateczny plan analizy statystycznej (ang. *statistical analysis plan*, SAP) został opracowany ok. 3 miesiące po rozpoczęciu włączania pacjentów do badania z użyciem zaktualizowanego schematu eskalacji dawki (0,7/4/20 mg). Dodatkowo, u ok. 30% pacjentów zgłoszono istotne odchylenia od protokołu, w tym brak wycofania z badania mimo spełnienia kryteriów. Dodatkowym ograniczeniem jest brak danych dotyczących jakości życia. Z badania wykluczono pacjentów z FL w stopniu 3b, czyli agresywniejszą postacią chłoniaka grudkowego, co może stanowić ograniczenie przeniesienia wyników na populację rzeczywistą. Ww. ograniczenia znacząco wpływają na niepewności wnioskowania o korzyściach klinicznych ocenianej technologii.

Ograniczeniem danych do modelowania wynikających z badania jest brak grupy kontrolnej, co uniemożliwia wykonanie wiarygodnych oszacowań inkrementalnego efektu zdrowotnego. Dodatkowo krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.

6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

6.1 Ocena skuteczności klinicznej

W związku z faktem, iż badanie 1333 stanowi jedynie informację wspierającą dla głównego badania rejestracyjnego 1625 produktu leczniczego Ordspono, odstąpiono od przedstawiania dla niego szczegółowych danych z zakresu skuteczności.

Poniższe dane pochodzą ze zaktualizowanej daty odcięcia danych (20.10.2023 r.). Zaktualizowana mediana czasu trwania obserwacji wyniosła 20,1 miesiąca (95% CI: 17,3; 27,8 miesiąca) dla kohorty FL (n=128). Mediana szacowanego czasu trwania obserwacji wyniosła 15,9 miesiąca (95% CI: 14,7; 17,2) dla schematu 0,7/4/20 w porównaniu z 34,2 miesiąca (95% CI: 33,2; 35,7) dla schematu 1/20.

Poniżej przedstawiono i omówiono dane dla najważniejszych punktów końcowych kohorty FL Badania 1625. Pełny zestaw analityczny (FAS) obejmował wszystkich włączonych pacjentów, którzy otrzymali dowolną dawkę odronextamabu. Zestaw do analizy skuteczności (EAS) obejmował wszystkich włączonych pacjentów, którzy otrzymali dowolną dawkę odronextamabu i mieli możliwość oceny skuteczności po 12 tygodniach.

Przeżycie całkowite (OS)

Dla daty odcięcia 20.10.2023 r. mediana OS nie została osiągnięta. Odsetek zgonów w kohorcie wyniósł 28,9%. Wyniki OS były oceniane dla 83,3% pacjentów w grupie 0,7/4/20 oraz 60,3% chorych w grupie 1/20. Szacowane prawdopodobieństwo przeżycia dla kohorty FL w 12 miesiącu wyniosło 86,2%, a w 24 miesiącu 70,1%. Podsumowanie dla OS opisano w tabeli poniżej.

Tabela 11. Podsumowanie przeżycia całkowitego w kohorcie FL

	FL stopnia 1-3a schemat 1/20 (N=68)	FL stopnia 1-3a schemat 0,7/4/20 (N=60)	Łącznie (N=128)
Liczba zgonów, n (%)	27 (39,7)	10 (16,7)	37 (28,9)
Liczba ocenianych pacjentów, n (%)	41 (60,3)	50 (83,3)	91 (71,1)
Mediana (95% CI), miesiące [a]	NR (27,5; NE)	NR (NE; NE)	NR (32,4; NE)
Szacowane prawdopodobieństwo przeżycia, % (95% CI) [a]			
12 miesiąc	85,1 (74,1; 91,7)	87,5 (75,5; 93,9)	86,2 (78,7; 91,2)
24 miesiąc	67,5 (54,5; 77,5)	76,6 (56,9; 88,2)	70,1 (59,7; 78,3)
36 miesiąc	58,4 (45,0; 69,6)	NE (NE; NE)	60,7 (48,7; 70,8)
45 miesiąc	51,9 (34,7; 66,6)	NE (NE; NE)	54,0 (37,0; 68,2)

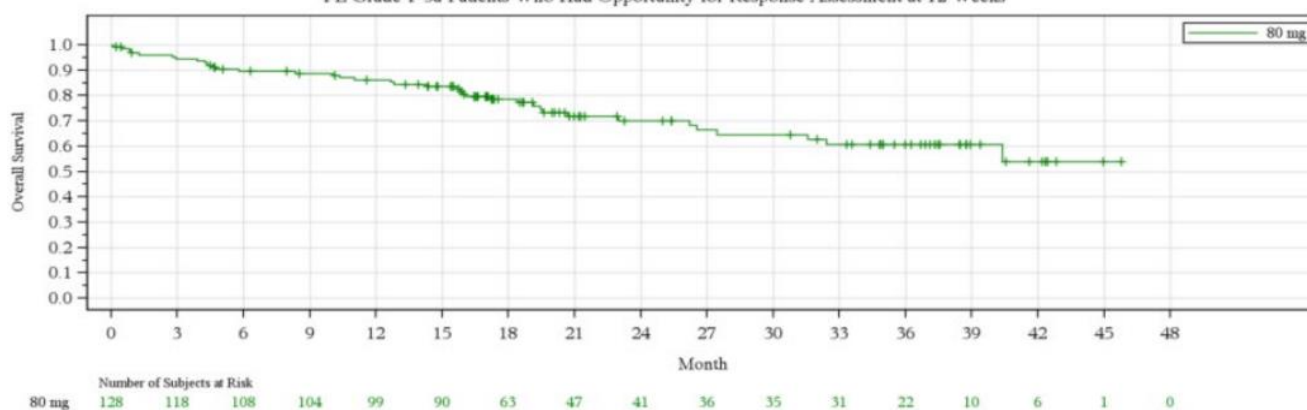
Pacjenci, którzy mieli możliwość oceny odpowiedzi po 12 tygodniach, z wyłączeniem pacjentów:

1) którzy rozpoczęli przyjmowanie badanego leku <77 dni przed punktem odcięcia danych; 2) którzy rozpoczęli przyjmowanie badanego leku ≥77 dni i ≤91 dni przed datą graniczną nie zmarli, nie zakończyli terapii (z powodu PD, utraty obserwacji, wycofania zgody) oraz nie mieli oceny guza w tym czasie.

[a] w oparciu o metodę Kaplana-Meiera; NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*), NE – nie oszacowano (ang. *not estimated*)

Źródło: EPAR Ordspono https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ordspono-epar-public-assessment-report_en.pdf str. 91 [dostęp: 12.12.2024].

Figure 14.2.2.1.efa Kaplan-Meier Curve of Overall Survival
(Full Analysis Set)
FL Grade 1-3a Patients Who Had Opportunity for Response Assessment at 12 Weeks



Data cut-off as of Oct 20th, 2023.

Patients who had opportunity for response assessment at 12 weeks exclude patients:

1) who started study drug <77 days prior to data cut off;

2) who started study drug >=77 days and <=91 days prior to cut off, and i) did not die, and ii) did not EOT (due to PD, loss to follow-up, withdrew consent) and EOS, and iii) did not have a tumor assessment within this window.

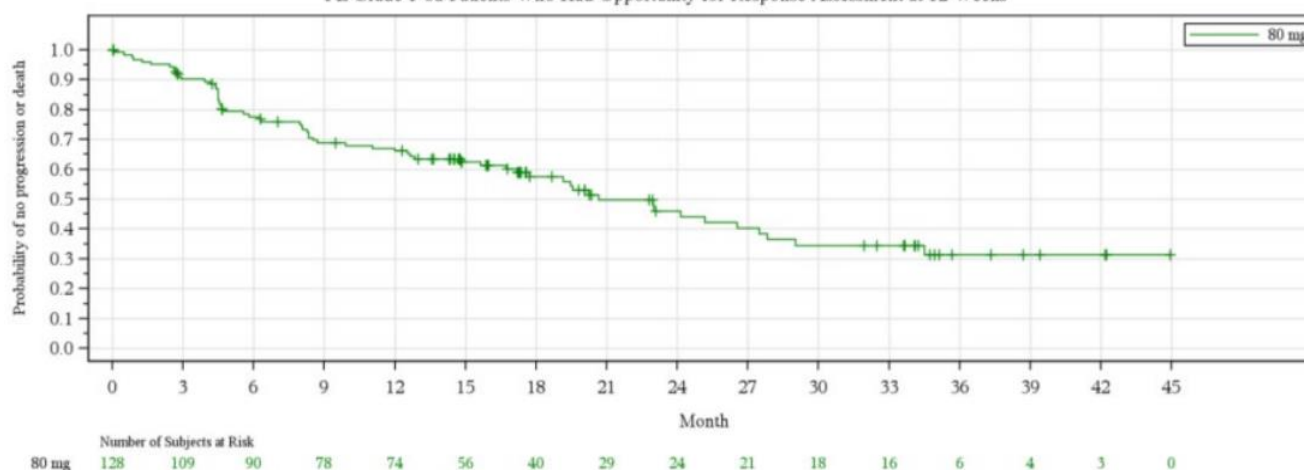
Rysunek 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS; pacjenci z FL

Źródło: EPAR Ordspono https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ordspono-epar-public-assessment-report_en.pdf str. 92 [dostęp: 12.12.2024].

Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Wyniki PFS były ocenzone dla 66,7% pacjentów w grupie 0,7/4/20 oraz 38,2% chorych w grupie 1/20. Mediana PFS dla schematu 1/20 wyniosła 20,2 miesiąca (95% CI: 12,5; 26,5), a w schemacie 0,7/4/20 nie została osiągnięta (95% CI: 19,5; NE). Mediana dla całej kohorty wyniosła 20,7 miesiąca (95% CI: 17,2; 27,5). Poniżej przedstawiono wykres Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji w kohorcie pacjentów z FL.

Figure 14.2.3.1.efa Kaplan-Meier Curve of Progression-free Survival per Independent Central Reviewers
(Full Analysis Set)
FL Grade 1-3a Patients Who Had Opportunity for Response Assessment at 12 Weeks



Data cut-off as of Oct 20th, 2023.

Patients who had opportunity for response assessment at 12 weeks exclude patients:

1) who started study drug <77 days prior to data cut off;

2) who started study drug >=77 days and <=91 days prior to cut off, and i) did not die, and ii) did not EOT (due to PD, loss to follow-up, withdrew consent) and EOS, and iii) did not have a tumor assessment within this window.

Rysunek 2. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS; pacjenci z FL

Źródło: EPAR Ordspono https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ordspono-epar-public-assessment-report_en.pdf str. 90 [dostęp: 12.12.2024].

Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) oceniony przez ICR – punkt pierwszorzędowy oraz powiązane punkty drugorzędowe (ORR przez badacza, CR, DCR)

Dla całej kohorty FL ORR, w ocenie ICR, wyniósł 80,5% (95% CI: 72,5%, 86,9%), a CR stwierdzono u 73,4% (95% CI: 64,9%, 80,9%) pacjentów. ORR był wyższy w schemacie 1/20 (83,8%) niż w schemacie 0,7/4/20 (76,7%). Dolna granica 95% CI dla ORR przekroczyła 49%, co zostało wybrane w badaniu jako minimalny klinicznie istotny ORR dla kohorty FL. Odnotowano zgodność wskaźników odpowiedzi w ocenie badacza i IRC. Szczegóły obserwacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Wskaźnik odpowiedzi według ICR i badacza

	wg ICR			wg badacza		
	FL stopnia 1-3a schemat 1/20 (N=68)	FL stopnia 1-3a schemat 0,7/4/20 (N=60)	Łącznie (N=128)	FL stopnia 1-3a schemat 1/20 (N=68)	FL stopnia 1-3a schemat 0,7/4/20 (N=60)	Łącznie (N=128)
Najlepsza całkowita odpowiedź guza, n (%)						
Odpowiedź całkowita (CR)	52 (76,5)	42 (70,0)	94 (73,4)	51 (75,0)	42 (70,0)	93 (72,7)
Odpowiedź częściowa (PR)	5 (7,4)	4 (6,7)	9 (7,0)	5 (7,4)	7 (11,7)	12 (9,4)
Choroba stabilna (SD)	6 (8,8)	3 (5,0)	9 (7,0)	3 (4,4)	1 (1,7)	4 (3,1)
Postępująca choroba (PD)	1 (1,5)	4 (6,7)	5 (3,9)	5 (7,4)	3 (5,0)	8 (6,3)
Nie do oceny (NE)	4 (5,9)	7 (11,7)	11 (8,6)	4 (5,9)	7 (11,7)	11 (8,6)
Odpowiedź						
Obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ORR: CR +PR)	57 (83,8)	46 (76,7)	103 (80,5)	56 (82,4)	49 (81,7)	105 (82,0)
95% CI dla ORR [a]	(72,9; 91,6)	(64,0; 86,6)	(72,5; 86,9)	(71,2; 90,5)	(69,6; 90,5)	(74,3; 88,3)
Wskaźnik kontroli choroby (DCR: CR/PR/SD)	63 (92,6)	49 (81,7)	112 (87,5)	59 (86,8)	50 (83,3)	109 (85,2)
95% CI dla DCR [a]	(83,7; 97,6)	(69,6; 90,5)	(80,5; 92,7)	(76,4; 93,8)	(71,5; 91,7)	(77,8; 90,8)

Pacjenci, którzy mieli możliwość oceny odpowiedzi po 12 tygodniach, z wyłączeniem pacjentów:

1) którzy rozpoczęli przyjmowanie badanego leku <77 dni przed punktem odcięcia danych; 2) którzy rozpoczęli przyjmowanie badanego leku ≥77 dni i ≤91 dni przed datą graniczną nie zmarli, nie zakończyli terapii (z powodu PD, utraty obserwacji, wycofania zgody) oraz nie mieli oceny guza w tym czasie.

[a] dokładny przedział ufności Clopper-Person.

Źródło: EPAR Ordspono https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ordspono-epar-public-assessment-report_en.pdf str. 81-85 [dostęp: 12.12.2024].

Czterech pacjentów w kohorcie 1/20 mg nie podlegało ocenie pod kątem pierwszorzędowego punktu końcowego z powodu przerwania leczenia przed możliwością pierwszej oceny guza w 12. tygodniu z powodu zdarzenia niepożądanego (n=1), zgonu (n=2) lub wycofania się uczestnika (n=1). Siedmiu pacjentów w kohorcie 0,7/4/20 nie można było ocenić pod kątem pierwszorzędowego punktu końcowego z powodu przerwania leczenia przed możliwością pierwszej oceny guza w 12. tygodniu z powodu wycofania zgody (n=3), decyzji uczestnika (n=1), decyzji lekarza (n=1), działań niepożądanych (n=1) lub zgonu (n=1).

Zgodnie z analizą podgrup, wyniki ORR nie są uważane za zależne od konkretnej podgrupy. Odnotowano jednak liczbowo niższe wskaźniki ORR u starszych pacjentów (> 75 lat) i u pacjentów z maszyną zmianą.

Czas trwania odpowiedzi (DOR) i czas trwania odpowiedzi całkowitej (DOCR)

Dane dla DOR zostały przedstawione dla pacjentów, którzy osiągnęli CR lub PR, a w przypadku DOCR dla pacjentów, którzy osiągnęli CR. Mediana DOR wyniosła 22,6 (95% CI: 17,7; NE) miesięcy dla wszystkich pacjentów z FL łącznie, przy czym nie została osiągnięta dla schematu 0,7/4/20. Mediana DOCR wyniosła z kolei 25,1 (95% CI: 20,5; NE), przy czym nie została osiągnięta dla schematu 0,7/4/20.

Tabela 13. Czas trwania odpowiedzi i czas trwania całkowitej odpowiedzi według IRC

	DOR			DOCR		
	FL stopnia 1-3a schemat 1/20 (N=57)	FL stopnia 1-3a schemat 0,7/4/20 (N=46)	Łącznie (N=103)	FL stopnia 1-3a schemat 1/20 (N=52)	FL stopnia 1-3a schemat 0,7/4/20 (N=42)	Łącznie (N=94)
Oszacowanie KM	DOR (CR lub PR), miesiące			DOCR (CR), miesiące		
Liczba zdarzeń, n (%)	33 (57,9)	10 (21,7)	43 (41,7)	29 (55,8)	7 (16,7)	36 (38,3)
Choroba postępująca wg. Lugano, n (%)	22 (38,6)	7 (15,2)	29 (28,2)	19 (36,5)	6 (14,3)	25 (26,6)
Śmierć, n (%)	11 (19,3)	3 (6,5)	14 (13,6)	10 (19,2)	1 (2,4)	11 (11,7)
Liczba ocenianych pacjentów, n (%)	24 (42,1)	36 (78,3)	60 (58,3)	23 (44,2)	35 (83,3)	58 (61,7)
Mediana (95% CI), miesiące	20,5 (14,8; 32,2)	NR (17,0; NE)	22,6 (17,7; NE)	20,8 (16,4; NE)	NR (NE; NE)	25,1 (20,5; NE)
Szacowane prawdopodobieństwo braku zdarzenia	CR lub PR, % (95% CI)			CR, % (95% CI)		
12 miesiąc	66,6 (52,4; 77,5)	78,4 (62,5; 88,1)	71,8 (61,6; 79,8)	70,0 (55,2; 80,7)	81,3 (64,6; 90,6)	74,9 (64,4; 82,7)
18 miesiąc	54,4 (39,9; 66,7)	69,7 (45,5; 84,7)	59,9 (47,9; 70,0)	58,8 (43,6; 71,2)	81,3 (64,6; 90,6)	65,3 (52,8; 75,2)
24 miesiąc	41,8 (28,1; 54,9)	NE (NE; NE)	46,3 (33,2; 58,5)	45,2 (30,6; 58,8)	NE (NE; NE)	50,4 (36,1; 63,0)

Pacjenci, którzy mieli możliwość oceny odpowiedzi po 12 tygodniach, z wyłączeniem pacjentów:

1) którzy rozpoczęli przyjmowanie badanego leku <77 dni przed punktem odcięcia danych; 2) którzy rozpoczęli przyjmowanie badanego leku ≥77 dni i ≤91 dni przed datą graniczną nie zmarli, nie zakończyli terapii (z powodu PD, utraty obserwacji, wycofania zgody) oraz nie mieli oceny guza w tym czasie.

NR – nie osiągnięto; NE – nie oszacowano.

Źródło: EPAR Orspono https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ordspono-epar-public-assessment-report_en.pdf str. 86-87 [dostęp: 12.12.2024].

Spośród 45 pacjentów z FL, którzy pozostawali przez co najmniej 9 miesięcy leczenia z CR i przeszli z dawkowania Q2W na Q4W, 9 pacjentów miało postępującą chorobę. Szacowana mediana czasu trwania odpowiedzi od momentu zmiany dawkowania wynosiła 22,8 miesiący (95% CI: 11,2; NE).

Czas do odpowiedzi (TTR) i czas do odpowiedzi całkowitej (TTCR)

Dane dla TTR zostały przedstawione dla pacjentów, którzy osiągnęli CR lub PR, a w przypadku TTCR dla pacjentów, którzy osiągnęli CR. Czas do uzyskania odpowiedzi i czas do uzyskania całkowitej odpowiedzi były podobne w przypadku dwóch różnych schematów leczenia. Jednak większość odpowiedzi (88,3%) była widoczna do czasu pierwszej oceny odpowiedzi w 12. tygodniu. Mediana obserwowanego TTR wynosiła ok. 2,7 miesiąca (zakres: 1,8 do 7,9). Co więcej, większość CR (85,1% pacjentów) była widoczna do czasu pierwszej oceny odpowiedzi, a mediana obserwowanego TTCR wynosiła 2,7 miesiąca (zakres od 2,3 do 7,9).

Tabela 14. Czas do odpowiedzi i czas do całkowitej odpowiedzi według IRC

	TTR			TTCR		
	FL stopnia 1-3a schemat 1/20 (N=57)	FL stopnia 1-3a schemat 0,7/4/20 (N=46)	Łącznie (N=103)	FL stopnia 1-3a schemat 1/20 (N=52)	FL stopnia 1-3a schemat 0,7/4/20 (N=42)	Łącznie (N=94)
Obserwowany	TTR (CR lub PR), miesiące			TTCW (CR), miesiące		
Średnia (SD)	2,73 (0,438)	2,85 (0,881)	2,79 (0,672)	2,85 (0,679)	2,93 (0,945)	2,88 (0,805)
Mediana	2,60	2,66	2,66	2,64	2,68	2,66
Q1: Q3	2,46: 2,79	2,56: 2,79	2,53: 2,79	2,48: 2,87	2,56: 2,79	2,53: 2,83
Min: Max	2,4: 4,4	1,8: 7,9	1,8: 7,9	2,4: 6,3	2,3: 7,9	2,3: 7,9
Obserwowany	TTR (CR lub PR), n (%)			TTCW (CR), n (%)		
<6 tygodni	0	0	0	0	0	0
≥6 tygodni i <3 miesiące	49 (86,0)	42 (91,3)	91 (88,3)	42 (80,8)	38 (90,5)	80 (85,1)

	TTR			TTCR		
	FL stopnia 1-3a schemat 1/20 (N=57)	FL stopnia 1-3a schemat 0,7/4/20 (N=46)	Łącznie (N=103)	FL stopnia 1-3a schemat 1/20 (N=52)	FL stopnia 1-3a schemat 0,7/4/20 (N=42)	Łącznie (N=94)
≥3 miesiące i <6 miesięcy	8 (14,0)	3 (6,5)	11 (10,7)	9 (17,3)	3 (7,1)	12 (12,8)
≥6 miesięcy i <9 miesięcy	0	1 (2,2)	1 (1,0)	1 (1,9)	1 (2,4)	2 (2,1)
≥9 miesięcy	0	0	0	0	0	0

Pacjenci, którzy mieli możliwość oceny odpowiedzi po 12 tygodniach, z wyłączeniem pacjentów:

1) którzy rozpoczęli przyjmowanie badanego leku <77 dni przed punktem odcięcia danych; 2) którzy rozpoczęli przyjmowanie badanego leku ≥77 dni i ≤91 dni przed datą graniczną nie zmarli, nie zakończyli terapii (z powodu PD, utraty obserwacji, wycofania zgody) oraz nie mieli oceny guza w tym czasie.

Źródło: EPAR Ordspono https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ordspono-epar-public-assessment-report_en.pdf str. 87 [dostęp: 12.12.2024].

6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

Analiza bezpieczeństwa w badaniu rejestracyjnym na podstawie EPAR

Dane dotyczące analizy bezpieczeństwa leku Ordspono pochodzą z głównego badania rejestracyjnego Badanie 1625 (data odcięcia 20.10.2023 r.) oraz wspomagającego badania 1333 (data odcięcia 19.09.2023 r.), w których obserwowano wszystkich pacjentów z FL, którzy zostali włączeni do grupy dawkowania 80 mg QW i otrzymali co najmniej 1 dawkę odronextamabu (N=153). Chorzy przyjmowali badany lek w dwóch schematach dawkowania 1/20/ mg (N=74) oraz 0,7/4/20/ mg (N=79). Mediana czasu ekspozycji na odronextamab wyniosła 42,7 tygodnia w grupie 1/20 oraz 31,1 tygodnia w grupie 0,7/4/20. W całej kohorcie FL mediana ta wyniosła 38,1 tygodnia.

Zdarzenia niepożądane

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę i odsetek uczestników, którzy doświadczyli zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*, TEAE) w badaniu rejestracyjnym 1625 i badaniu 1333 łącznie.

Tabela 15. Ogólny profil bezpieczeństwa

Występowanie, n (%)	FL stopnia 1-3a schemat 1/20 (N=74)	FL stopnia 1-3a schemat 0,7/4/20 (N=79)	Łącznie (N=153)
Jakiegokolwiek TEAE	74 (100)	79 (100)	153 (100)
TEAE stopnia stopnia ≥3 wg Narodowego Instytutu Raka (ang. <i>National Cancer Institute</i> , NCI)	63 (85,1)	68 (86,1)	131 (85,6)
Ciężkie TEAE	50 (67,6)	51 (64,6)	101 (66,0)
Wycofanie z leczenia z powodu TEAE	12 (16,2)	9 (11,4)	21 (13,7)
TEAE prowadzące do przerwania/opóźnienia dawki	59 (79,7)	70 (88,6)	129 (84,3)
TEAE prowadzące do zmniejszenia dawki	8 (10,8)	4 (5,1)	12 (7,8)
TEAE skutkujący zgonem	14 (18,9)	6 (7,6)	20 (13,1)

Pacjent jest liczony tylko raz (przy najwyższym nasileniu) w przypadku wielu wystąpień w danej kategorii.

Źródło: EPAR Ordspono https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ordspono-epar-public-assessment-report_en.pdf str. 137 [dostęp: 07.01.2024].

Najczęściej zgłaszane TEAEs wszystkich stopni w całej puli zbiorczej FL dotyczyły infekcji i zakażeń (78,4%), z czego najczęściej odnotowywano COVID-19 (34,0%) i zapalenie płuc (15,0%). Często obserwowano także TEAEs dotyczące zaburzeń krwi i układu limfatycznego (64,7%), w tym anemię (36,6%) oraz TEAEs dotyczące zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (64,7%), w tym gorączkę (36,6%). Najczęściej zgłaszanym pojedynczym zdarzeniem niepożądanym był zespół uwalniania cytokin (ang. *cytokine release syndrome*, CRS) (58,2%). Często obserwowano także neutropenię (34,6%).

TEAEs stopnia stopnia ≥ 3 . w puli zbiorczej FL najczęściej dotyczyły infekcji i zakażeń (40,5%), w tym COVID-19 (9,8%) i zapalenia płuc (10,5%). Często obserwowano także TEAEs dotyczące zaburzeń krwi i układu limfatycznego (39,9%), w tym anemię (13,1%).

Ciężkie zdarzenia niepożądane/zgony/inne istotne zdarzenia

W zbiorczej puli danych dla FL odsetek pacjentów, u których odnotowano jakiegokolwiek ciężkie TEAE wyniósł 66,0%. Zdarzenia najczęściej dotyczyły infekcji i zakażeń (43,8%), w tym COVID-19 (10,5%) i zapalenie płuc (8,5%) oraz zaburzeń układu immunologicznego (19,0%).

W zbiorczej puli danych dla FL odsetek pacjentów, u których odnotowano jakiegokolwiek ciężkie TEAE stopnia ≥ 3 wyniósł 52,3%. Zdarzenia najczęściej dotyczyły infekcji i zakażeń (40,5%), w tym COVID-19 (9,2%) i zapalenie płuc (8,5%) oraz zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (7,2%).

W zbiorczej puli danych dla FL u 13,1% pacjentów wystąpiły TEAEs prowadzące do śmierci. Najczęściej zdarzenia te dotyczyły infekcji i zakażeń (10,5%), z czego najczęściej odnotowano COVID-19 (3,3%).

Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (AESI)

CRS

Najczęstsze objawy przedmiotowe i podmiotowe CRS to: gorączka, szybki oddech, ból głowy, tachykardia, niedociśnienie, wysypka i niedotlenienie. CRS zaobserwowano łącznie u 58,1% pacjentów w schemacie dawkowania 1/20 i 58,2% w schemacie dawkowania 0,7/4/20. W schemacie 1/20 32,4% CRS było stopnia 1., a 20,3% stopnia 2. W schemacie 0,7/4/20 46,8% CRS było stopnia 1., a 10,1% stopnia 2. Nie odnotowano CRS stopnia 4/5.

IRR

Najczęstsze objawy przedmiotowe i podmiotowe reakcji związanej z infuzją (ang. *infusion-related reaction*, IRR) występujące u $\geq 5\%$ pacjentów to: gorączka, dreszcze, niedociśnienie, tachykardia i niedotlenienie. IRR najczęściej obserwowano w trakcie etapu stopniowo zwiększanej dawki (20,3% pacjentów), natomiast w trakcie leczenia podtrzymującego (pełna dawka leku) IRR nie wystąpiło.

ICANS

Częstość występowania neurotoksyczności (w tym ICANS) wynosiła 44,4%. Częstość występowania zdarzeń neurotoksyczności stopnia ≥ 3 wynosiła 6,5%. U żadnego pacjenta nie wystąpiło zdarzenie stopnia 4. lub 5.

Dyskontynuacja leczenia w związku ze zdarzeniami niepożądanymi

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do opóźnienia/przerwania podawania dawki

Zgodnie z protokołem, odronextamab był wstrzymywany do czasu ustąpienia jakiegokolwiek TEAE stopnia ≥ 3 . Ogółem 129/153 (84,3%) pacjentów miało TEAEs prowadzące do opóźnienia/przerwania podawania dawki. Zaobserwowane TEAEs występujące u $\geq 5\%$ pacjentów, które doprowadziły do opóźnienia/przerwania podawania dawki to: COVID 19, reaktywacja zakażenia CMV, zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych, CRS, IRR, zmniejszenie liczby neutrofili, neutropenia i gorączka.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do dyskontynuacji leczenia

Ogółem u 21/153 (13,7%) pacjentów wystąpiły TEAEs skutkujące dyskontynuacją leczenia. TEAEs występujące u ≥ 2 pacjentów, które doprowadziły do dyskontynuacji leczenia to: COVID 19, zapalenie płuc COVID 19, zapalenie płuc, IRR, niedokrwistość i zespół mielodysplastyczny. 11/153 (7,2%) pacjentów miało TEAEs związane z leczeniem, które doprowadziły do dyskontynuacji leczenia. Jedyne TEAE związane z leczeniem, który doprowadził do dyskontynuacji leczenia u ≥ 2 pacjentów, był IRR.

Informacje z ChPL

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: zespół uwalniania cytokin (54%), neutropenia (41%), gorączka (39%), niedokrwistość (38%), małopłytkowość (27%), biegunka (24%) i COVID-19 (22%).

Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi (stopnia ≥ 3 wg NCI CTCAE) były neutropenia (34%), niedokrwistość (19%), małopłytkowość (13%), limfopenia (12%), zapalenie płuc (10%), leukopenia (9%), COVID-19 (8%), hipokaliemia (6%) i hiperglikemia (5%).

Najczęstszymi poważnymi działaniami niepożądanymi były zespół uwalniania cytokin (14%), zapalenie płuc (9%), COVID-19 (9%) i gorączka (6%).

Częstość przerwania infuzji Ordspono z powodu działania niepożądanego wynosiła 16%. Częstość przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych wyniosła 14%. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia były COVID-19 (2,4%), zapalenie płuc (1,3%) i encefalopatia (0,8%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

O ile nie określono inaczej, częstość występowania działań niepożądanych jest oparta na częstości występowania zdarzeń niepożądanych z dowolnej przyczyny, zidentyfikowanych w zbiorczej populacji 372 pacjentów, którzy otrzymywali odronextamab w monoterapii w dwóch wieloośrodkowych badaniach prowadzonych metodą otwartej próby (badanie 1333 i badanie 1625), w tym 153 pacjentów z r/r FL i 219 pacjentów z r/r DLBCL. Mediana ekspozycji na odronextamab wynosiła 20,4 tygodnia (zakres: 0,4 do 195,7 tygodnia).

W trakcie opracowywania leku stosowano dwa różne schematy stopniowego zwiększania dawki. Schemat stopniowego zwiększania dawki został zmodyfikowany w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia CRS po włączeniu 175 pacjentów (74 z r/r FL i 101 z r/r DLBCL). Dane dotyczące CRS i IRR zostały zgłoszone u 197 pacjentów (79 z r/r FL i 118 z r/r DLBCL), u których stosowano zalecany schemat dawkowania stopniowego.

Działania niepożądane wymieniono w poniżej tabeli zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (SOC) i kategorią częstości występowania. Kategorie częstości definiuje się jako bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) i nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie częstości występowania działań niepożądanych są przedstawione w kolejności malejącej, według klasyfikacji układów i narządów oraz preferowanego terminu.

Tabela 16. Działania niepożądane u pacjentów leczonych Ordspono

Klasyfikacja układów i narządów preferowany termin	Wszystkie stopnie	Stopień 3 lub 4
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Zakażenie COVID-19 ^a	Bardzo często	Często
Zapalenie płuc ^b	Bardzo często	Bardzo często
Zakażenie cytomegalowirusem ^c	Bardzo często	Często
Infekcja górnych dróg oddechowych ^d	Bardzo często	Niezbyt często
Zapalenie dróg moczowych	Bardzo często	Często
Zakażenie wirusem opryszczki ^{ie}	Bardzo często	Często
Infekcja dróg oddechowych ^f	Często	Często
Zakażenie grzybicze ^g	Często	Niezbyt często
Zapalenie zatok	Często	Niezbyt często
Posocznica ^h	Często	Często
Bakteriemia	Często	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Niedokrwistość	Bardzo często	Bardzo często
Neutropenia	Bardzo często	Bardzo często
Małopłytkowość	Bardzo często	Bardzo często
Leukopenia	Bardzo często	Często
Limfopenia	Bardzo często	Bardzo często
Gorączka neutropeniczna	Często	Często
Zaburzenia układu immunologicznego		
Zespół uwalniania cytokin ⁱ	Bardzo często	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Hipokaliemia	Bardzo często	Często
Zmniejszenie apetytu	Bardzo często	Niezbyt często
Hiperglikemia	Bardzo często	Często
Hiponatremia	Bardzo często	Często
Hipofosfatemia	Bardzo często	Często
Hipomagnezemia	Często	Nie zgłoszono
Hipoalbuminemia	Często	Niezbyt często

Klasyfikacja układów i narządów preferowany termin	Wszystkie stopnie	Stopień 3 lub 4
Zespół rozpadu guza	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne		
Bezsenna	Bardzo często	Niezbyt często
Zmiany stanu psychicznego ^l	Często	Często
Zaburzenia układu nerwowego		
Ból głowy	Bardzo często	Niezbyt często
Neuropatia obwodowa	Często	Niezbyt często
Afazja ^k	Niezbyt często	Niezbyt często
Neurotoksyczność	Niezbyt często	Niezbyt często
Zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego ^l	Niezbyt często	Nie zgłoszono
Zaburzenia serca		
Częstoskurcz	Często	Często
Zaburzenia naczyniowe		
Niedociśnienie	Bardzo często	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Kaszel	Bardzo często	Nie zgłoszono
Duszność	Bardzo często	Niezbyt często
Śródmiąższowa choroba płuc	Często	Często
Zaburzenia żołądka i jelit		
Biegunka	Bardzo często	Często
Nudności	Bardzo często	Niezbyt często
Ból brzucha ^m	Bardzo często	Często
Zaparcia	Bardzo często	Nie zgłoszono
Wymioty	Bardzo często	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Wysypka ⁿ	Bardzo często	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Ból mięśniowo-szkieletowy	Bardzo często	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Gorączka	Bardzo często	Często
Zmęczenie ^o	Bardzo często	Często
Obrzęk ^p	Bardzo często	Często
Badania diagnostyczne		
Podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej	Bardzo często	Często
Podwyższona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	Bardzo często	Często
Podwyższona aktywność gamma-glutamylotransferazy	Często	Często
Podwyższone stężenie bilirubiny	Często	Często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		
Reakcje związane z infuzją ^l	Bardzo często	Często

Działania niepożądane oceniano na podstawie wersji 4.03 kryteriów *Common Terminology Criteria for Adverse Events* Narodowego Instytutu Raka (NCI-CTCAE) w badaniu 1333 i wersji 5.0 w badaniu 1625. CRS oceniono przy użyciu kryteriów konsensusu Amerykańskiego Towarzystwa Transplantologii i Terapii Komórkowej (ASTCT) (Lee et al., 2019).

^a obejmuje zapalenie płuc wywołane przez COVID-19 i COVID-19;

^b obejmuje bakteryjne, grzybicze i wirusowe zapalenie płuc, w tym CMV i PJP;

^c obejmuje zakażenia CMV, reaktywacje i wiremie;

^d obejmuje zapalenie nosogardzieli, zakażenie górnych dróg oddechowych oraz wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych;

^e obejmuje zakażenie wirusem opryszczki i wirusem półpaśca;

^f obejmuje zakażenia bakteryjne i wirusowe;

^g obejmuje zakażenia ogólnoustrojowe, grzybicze i grzybicze skóry;

^h obejmuje posocznice bakteryjną, posocznice wywołaną przez pałeczkę ropy błękitnej, posocznice i wstrząs septyczny;

ⁱ zdarzenia CRS i IRR były zgłaszane według uznania badacza z wytycznymi opartymi na czasie wystąpienia od rozpoczęcia infuzji. Dane dotyczące tych zdarzeń są zgłaszane u pacjentów leczonych zgodnie z zalecanym schematem stopniowego zwiększania dawki (N=197);

^j obejmuje zmiany stanu psychicznego, zaburzenia poznawcze, encefalopatię, senność, stan splątania, zaburzenia uwagi i dezorientację;

^k obejmuje afazję i dyzartrię;

^l ocena encefalopatii związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICE) nie była przeprowadzana systematycznie;

^m obejmuje rozdęcie brzucha, dyskomfort w jamie brzusznej, ból brzucha, ból w dolnej części brzucha i ból w górnej części brzucha;

ⁿ obejmuje zapalenie skóry, rumień, wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę ze świądem i toksyczne wykwity skórne;

^o obejmuje astenię, zmęczenie, złe samopoczucie i ospałość;

^p obejmuje miejscowy obrzęk, uogólniony obrzęk i obrzęk płuc.

Źródło: ChPL Ordspono https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/ordspono-epar-product-information_pl.pdf str. 17-20 [dostęp: 11.12.2024].

Alerty dotyczące bezpieczeństwa

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)⁴, na dzień 17.01.2025 r. nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Ordspono.

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)⁵ na dzień 17.01.2025 r. odnotowano informacje na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Ordspono (odronextamab). Zidentyfikowano 16 przypadków działań niepożądanych, z czego 16 dotyczyło ciężkich przypadków (w tym 3 zgony). Najwięcej powikłań dotyczyło:

- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (10), w tym: postęp choroby (9);
- zaburzeń układu immunologicznego (5), w tym: zespół uwalniania cytokin (5);
- zakażeń i zarażeń pasożytniczych (2), w tym: zakażenie rodokokami (2).

W bazie EudraVigilance⁶ do dnia 17.01.2025 r. nie odnotowano przypadków działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem leku Ordspono.

W bazie VigiAccess⁷ prowadzonej przez WHO, w dniu 17.01.2025 r. odnotowano 17 przypadków działań niepożądanych leku Ordspono. Najwięcej powikłań dotyczyło:

- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (7), w tym: gorączka (6);
- zakażeń i zarażeń pasożytniczych (6), w tym: zapalenie płuc (2) oraz posocznica (1);
- zaburzeń układu nerwowego (2), w tym: afazja (1) oraz demielinizacja (1);
- zaburzeń układu immunologicznego (1): zespół uwalniania cytokin (1).

6.3 Podsumowanie siły interwencji

Podsumowanie z oceny skuteczności:

Skuteczność leku Ordspono oceniano w oparciu o wyniki jednoramiennego badania rejestracyjnego 1625. Zaktualizowana mediana czasu trwania obserwacji wyniosła 20,1 miesiąca.

Mediana OS nie została osiągnięta (95% CI 32,4; NE). Odsetek zgonów łącznie w kohorcie FL wyniósł 28,9% (w schemacie 1/20 wyniósł 39,7% i 16,7% w schemacie 0,7/4/20). Szacowane prawdopodobieństwo przeżycia dla kohorty FL w 12 miesięcy wyniosło 86,2%, a w 24 miesięcy 70,1%. Mediana PFS wyniosła dla całej kohorty 20,7 miesięcy (17,2; 27,5). Nie osiągnięto mediany PFS dla schematu dawkowania 0,7/4/20.

W ocenie ICR, ORR w całej kohorcie FL wyniósł 80,5% (95% CI: 72,5%, 86,9%). ORR był wyższy w grupie 1/20 niż w grupie 0,7/4/20 (83,8% vs 76,7%). Dolna granica 95% CI dla ORR przekroczyła 49%, co zostało wybrane w badaniu jako minimalny klinicznie istotny ORR dla kohorty FL. CR była wyższa w grupie 1/20 niż w grupie 0,7/4/20 (76,5% vs 70,0%). W całej kohorcie FL CR wyniosła 73,4%.

Mediana DOR wyniosła 22,6 (17,7; NE) miesięcy dla wszystkich pacjentów z FL łącznie. Mediana DOOR wyniosła 25,1 (20,5; NE). Zarówno mediana DOR jak i DOOR nie została osiągnięta dla schematu 0,7/4/20. Czas do uzyskania odpowiedzi i czas do uzyskania całkowitej odpowiedzi były podobne w przypadku dwóch różnych schematów leczenia, a uzyskana łączna mediana wyniosła 2,66 miesięcy dla obu punktów końcowych.

W badaniu nie zastosowano komparatora, a porównania dokonywano pomiędzy dwoma schematami dawkowania ocenianej substancji czynnej.

⁴ <https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-bezpieczenstwa3> [dostęp: 17.01.2025].

⁵ <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 17.01.2025].

⁶ <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 17.01.2025].

⁷ <https://vigiaccess.org/> [dostęp: 17.01.2025].

Komentarz analityków

Zgodnie z analizą opcji terapeutycznych zalecanych przez wytyczne kliniczne w przedmiotowym wskazaniu, analizą dostępności opcji refundowanych w Polsce oraz mechanizm działania, za najbardziej odpowiedni komparator dla chorych z r/r FLL po co najmniej dwóch liniach leczenia ogólnoustrojowego uznano mosunetuzumab (Lunsumio).

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie wybranych wyników skuteczności ocenianej interwencji oraz wybranego komparatora. Za najbardziej reprezentatywną w stosunku do badanej populacji grupę uznano całą kohortę FL. Odniesiono się jedynie do wyników przedłożonych przez ICR. Wybrane wyniki związane z terapią mosunetuzumabem uzyskano z opracowania analitycznego dotyczącego wniosku o objęcie refundacją leku Lunsumio (mosunetuzumab) nr OT.423.1.47.2023⁸ i Analizy Klinicznej Wnioskodawcy do zlecenia 137/2023 oraz z opracowania analitycznego dotyczącego oceny technologii o wysokiej innowacyjności dla leku Lunsumio nr 13/2023⁹.

Tabela 17. Wybrane wyniki związane ze skutecznością leczenia odronextamabem oraz mosunetuzumabem

Punkt końcowy	Parametry	odronextamab	mosunetuzumab
		Kohorta FL	Kohorta B11 FL
Badanie		Badanie 1625	GO29781
Liczba pacjentów		128	90
OS	Okres obserwacji [mies.]	Mediana 20,1	Mediana 18,3
	Mediana [mies.] (95% CI)	NR (32,4; NE)	NR (NE, NE)
	18-miesięczne przeżycie całkowite [%] (95% CI)	78,5 (69,7; 85,0)	89,6 (82,5%; 96,6%)
PFS	Okres obserwacji [mies.]	Mediana 20,1	Mediana 18,3
	Mediana [mies.] (95% CI)	20,7 (17,2; 27,5)	17,9 (10,1; NE)
ORR	Okres obserwacji [mies.]	Mediana 20,1	Mediana 18,3
	[%] (95% CI)	80,5 (72,5; 86,9)	80,0 (70,3; 87,7)

NR – nie osiągnięto, NE – nie oszacowano.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Ze względu na niedojrzałe dane w obu badaniach, nieosiągniętą medianę OS, różną medianę okresu obserwacji oraz zbliżone wyniki dla ORR, nie można wnioskować o wyższości żadnej z technologii. Dodatkowo nie są dostępne wyniki badania RCT porównującego oba leki.

Podsumowanie z oceny bezpieczeństwa:

Występowanie jakichkolwiek TEAEs, TEAEs stopnia ≥ 3 . oraz ciężkich TEAEs było podobne w obu schematach leczenia. TEAEs obserwowano u wszystkich badanych w kohorcie FL. TEAE stopnia ≥ 3 . wystąpiły łącznie u 85,6% pacjentów z kohorty FL, a ciężkie TEAEs odnotowano u 66,0%.

Najczęściej zgłaszane TEAEs jakiegokolwiek stopnia, w całej puli zbiorczej FL, dotyczyły infekcji i zakażeń (78,4%), z czego najczęściej odnotowano COVID-19 (34,0%) i zapalenie płuc (15,0%). Często obserwowano także TEAEs dotyczące zaburzeń krwi i układu limfatycznego (64,7%), w tym anemię (36,6%) oraz TEAEs dotyczące zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (64,7%), w tym gorączkę (36,6%). Najczęściej zgłaszanym pojedynczym zdarzeniem niepożądanym był zespół uwalniania cytokin (ang. cytokine release syndrome, CRS) (58,2%).

TEAEs stopnia ≥ 3 . najczęściej dotyczyły infekcji i zakażeń (40,5%) oraz zaburzeń krwi i układu limfatycznego (39,9%).

W zbiorczej puli danych dla FL odsetek pacjentów, u których odnotowano jakiegokolwiek ciężkie TEAEs wyniósł 66,0%. Zdarzenia najczęściej dotyczyły infekcji i zakażeń (43,8%), w tym COVID-19 (10,5%) i zapalenia płuc (8,5%) oraz zaburzeń układu immunologicznego (19,0%). Odsetek pacjentów, u których odnotowano jakiegokolwiek

⁸Opracowanie analityczne dotyczące wniosku o objęcie refundacją leku Lunsumio (mosunetuzumab) nr OT.423.1.47.2023 https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/137/AWA/137_AWA_OT.423.1.47.2023_Lunsumio_REOPTR.pdf [dostęp: 07.01.2025].

⁹Opracowanie analityczne dotyczące oceny technologii o wysokiej innowacyjności dla leku Lunsumio nr 13/2023 https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2023/13_Lunsumio_reopttr.pdf [dostęp: 07.01.2025].

ciężkie TEAEs stopnia ≥ 3 . wyniósł 52,3%. Zdarzenia najczęściej dotyczyły infekcji i zakażeń (40,5%) oraz zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (7,2%).

W zbiorczej puli danych dla FL, u 13,1% pacjentów wystąpiły TEAEs prowadzące do śmierci i najczęściej dotyczyły one infekcji i zakażeń (10,5%) – najczęściej odnotowano COVID-19 (3,3%). Większą ilość TEAEs prowadzących do zgonu odnotowano w schemacie leczenia 1/20 (18,9%) niż w schemacie 0,7/4/20 (7,6%).

CRS zaobserwowano łącznie u 58,1% pacjentów w schemacie dawkowania 1/20 i 58,2% w schemacie dawkowania 0,7/4/20. Nie odnotowano CRS stopnia 4/5. Częstość występowania neurotoksyczności (w tym ICANS) wynosiła łącznie 44,4%. Częstość występowania zdarzeń neurotoksyczności stopnia ≥ 3 wynosiła 6,5%. U żadnego pacjenta nie wystąpiło zdarzenie stopnia 4. lub 5.

Ogółem 129/153 (84,3%) pacjentów doświadczyło TEAEs prowadzących do opóźnienia/przerwania podawania dawki. U 21/153 (13,7%) pacjentów wystąpiły TEAEs skutkujące dyskontynuacją leczenia, a 11/153 (7,2%) pacjentów miało TEAEs związane z leczeniem, które doprowadziły do dyskontynuacji leczenia.

7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

Ze względu na brak dostępności ceny produktu leczniczego Ordspono na dzień zakończenia prac nad raportem, zarówno w [REDACTED] jak i w wynikach przeszukania wolnotekstowego wyszukiwarki internetowej Google, odstąpiono od oszacowania kosztów terapii.

7.1 Model farmakoeconomiczny

7.1.1 Założenia

1. Definicje:

- Wartość obszaru pod przebiegiem krzywej Kaplana-Meiera reprezentowana jest wartością RMST, która stanowi odzwierciedlenie ograniczonego średniego czasu przeżycia od początku obserwacji do określonego punktu definiowanego jako czas odcięcia (ang. *truncation time*, *tau*). Natomiast obszar powyżej krzywej Kaplana-Meiera reprezentuje ograniczony średni czas utracony (RMTL).
- RMST (ang. *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.

2. Dane wejściowe do oszacowania analizy RMST:

- Wykres źródłowy z głównego badania rejestracyjnego, tj. wykres Kaplana-Meiera reprezentujący ramię interwencji obrazujący przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*, PFS), w kohorcie pacjentów z FL.
- Dane dotyczące liczby osób narażonych na ryzyko (tabela „*number at risk*”) dla każdego punktu czasowego dostępnego w badaniu źródłowym.

3. Metodyka:

- Analizę przeprowadzono w środowisku R (R Version 4.1.2/RStudio).
- Analizę wykonano na podstawie drugorzędowego punktu końcowego badania rejestracyjnego związanego z przeżyciem, tj. przeżycie wolne od progresji (PFS). Analiza została przeprowadzona wśród pacjentów z kohorty FL – chorujących na chłoniaka grudkowego.
- W analizie, na etapie rekonstrukcji (patrz poniżej pkt 3.1), został odtworzony przebieg krzywych Kaplana-Meiera reprezentujących prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji (PFS) wraz z przedziałami ufności (95% CI).
- Wielkość efektu została przedstawiona jako obszar pod przebiegiem odtworzonych krzywych Kaplana-Meiera. Uzyskaną miarą była oszacowana wartość ograniczonego średniego czasu przeżycia od początku obserwacji do określonego punktu czasowego (RMST).

4. Etapy procesu:

I. Rekonstrukcja danych

W procesie została zastosowana procedura rekonstrukcji danych IPD (ang. *individual patient data*). Procedura odczytu i rekonstrukcji indywidualnych danych pacjenta została przeprowadzona z wykorzystaniem programu *WebPlotDigitizer v.4.6*¹⁰. 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.

II. Ekstrapolacja

W celu oszacowania efektu leczenia wykraczającego poza horyzont wynikający z badania została przeprowadzona parametryczna ekstrapolacja funkcji przeżycia przy użyciu pakietu *survHE*¹¹. Do przeprowadzenia ekstrapolacji funkcji przeżycia w celu zapewnienia jak najlepszego dopasowania

¹⁰ A.Rohatgi, WebPlotDigitizer, Version: 4.6, 09.2022 r. <https://automeris.io/WebPlotDigitizer> [dostęp: 19.06.2024].

¹¹ Baio G (2020). “survHE: Survival Analysis for Health Economic Evaluation and Cost-Effectiveness Modeling.” *Journal of Statistical Software*, *95*(14), 1-47. doi: 10.18637/jss.v095.i14

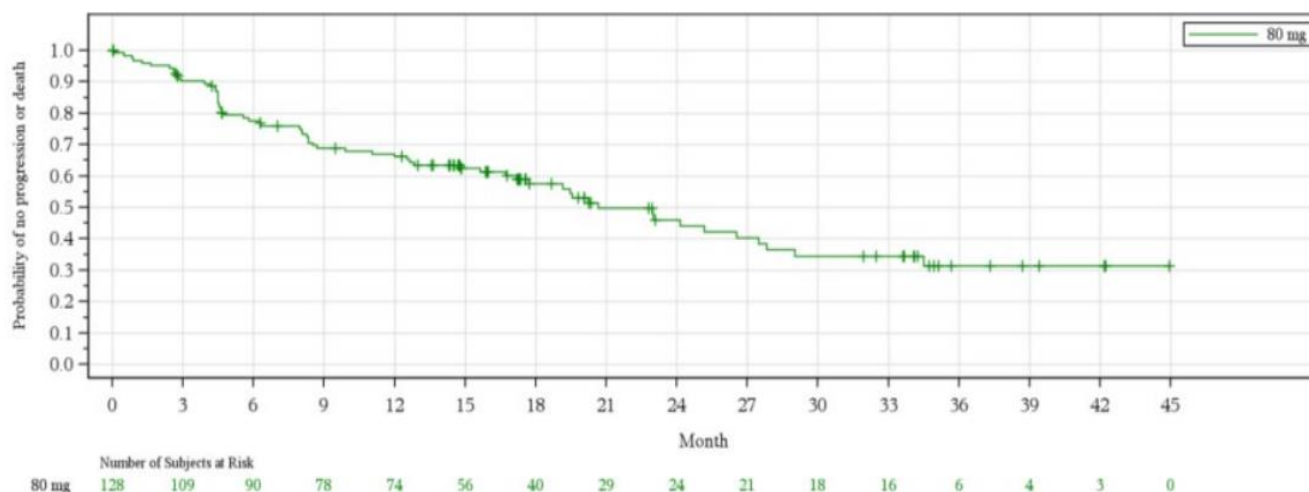
rozkładu został zastosowany rozkład Log-normalny, o najmniejszej wartości kryterium informacyjnego Akaikego (ang. *Akaike Information Criterion*, AIC).

III. 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. Horyzont dożywotni zdefiniowano jako punkt czasowy, w którym prawdopodobieństwo przeżycia ekstrapolowanej funkcji wyniosło 10%.

7.1.2 Dane wejściowe

Zgodnie z przyjętymi założeniami, opisanymi w rozdziale 7.1.1, dokonano procedury odczytu i rekonstrukcji danych z wykresu Kaplana-Meiera dla wyników PFS badania rejestracyjnego Badanie 1625, który został przedstawiony poniżej.



Rysunek 3. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS

Źródło: EPAR Ordspono https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ordspono-epar-public-assessment-report_en.pdf str. 90 [dostęp: 19.12.2024].

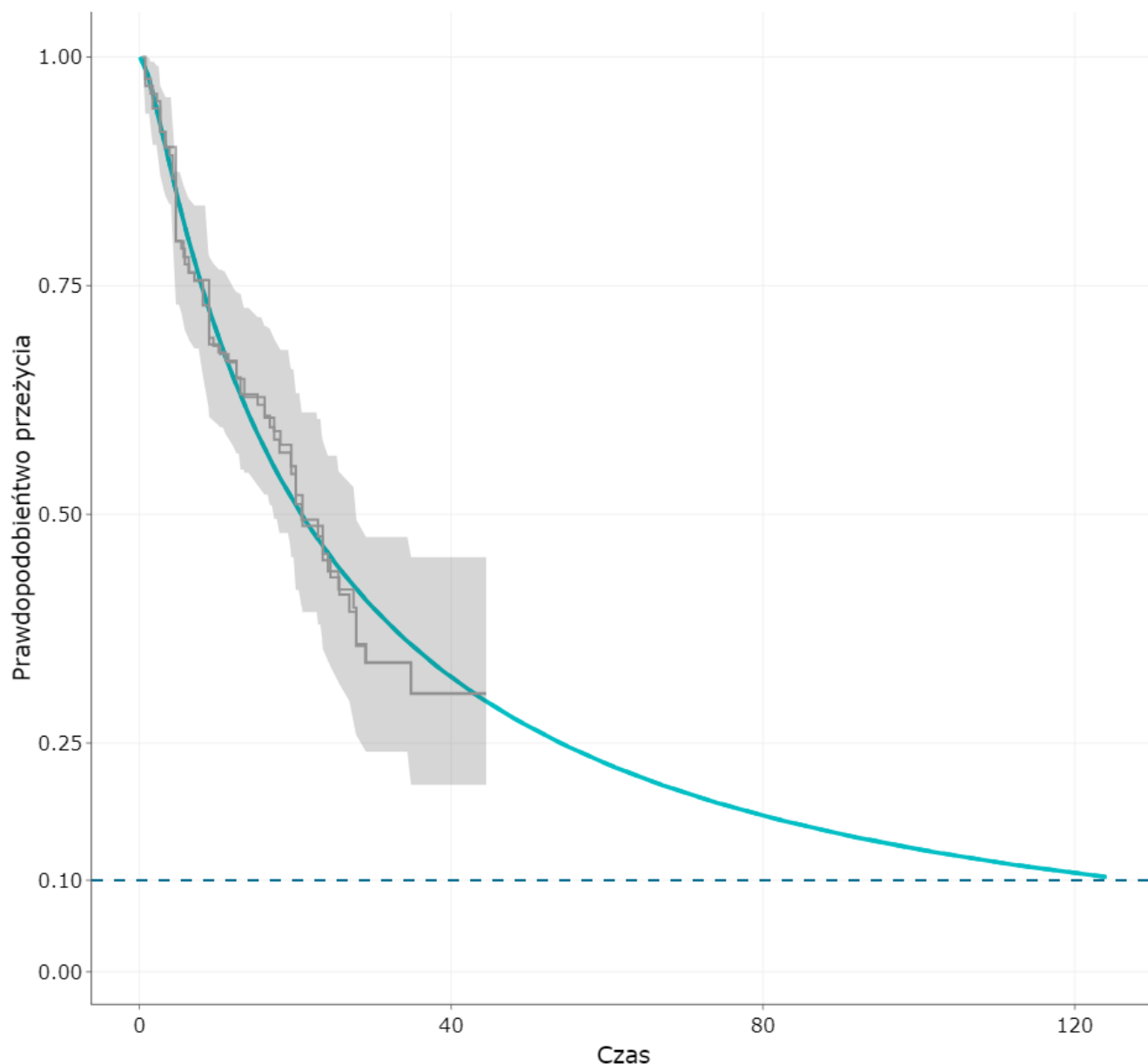
7.1.3 Wyniki

Tabela 18. Wartości RMST oraz LYG w horyzoncie dożywotnim (tau=125) przy zastosowaniu rozkładu Log-normalnego

	RMST	0.95 LCI	0.95UCI
RMST [msc]	37,76	30,05	46,06
LYG [lata]	3,15	2,50	3,84

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Poniżej przedstawiono ekstrapolację funkcji przeżycia przy użyciu rozkładu Log-normalnego.



Rysunek 4. Ekstrapolacja funkcji przeżycia przy użyciu rozkładu Log-normalnego

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Przyjęcie wszystkich wyżej wymienionych założeń wpłynie na przeszacowanie wyników, dlatego w warunkach rzeczywistych należy spodziewać się mniejszej efektywności klinicznej wyrażonej w QALY niż oszacowana w niniejszym modelu (wersja optymistyczna i wyrażona w LY).

Podsumowanie:

Oszacowany efekt zdrowotny w postaci przeżycia (lata życia, ang. *life years*, LY) w horyzoncie dożywotnim wyniósł:

- w wariancie oczekiwanym: **3,15** LY;
- w wariancie optymistycznym: **3,84** LY;
- w wariancie pesymistycznym: **2,50** LY.

Ze względu na brak dowodów naukowych wskazujących na wyższość ocenianej interwencji (główne badanie rejestracyjne Badanie 1625 było badaniem jednoramiennym) analitycy Agencji zdecydowali o odstąpieniu od wykonania analizy efektywności kosztów w niniejszym opracowaniu.

7.2 Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoeconomicznej Ordspono (odronextamab) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (r/r FL), którzy zostali poddani dwóm lub większej liczbie rzutów leczenia ogólnoustrojowego, przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 11.12.2024 r., a zaktualizowano w dniu 17.01.2025 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.7.

Dodatkowo dokonano przeszukania wolnotekstowego przy zastosowaniu słów kluczowych: Ordspono (odronextamab), w wyszukiwarce internetowej Google oraz stron internetowych następujących agencji HTA i organizacji:

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

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz w ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla leku Ordspono.

7.3 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Ordspono (odronextamab) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (r/r FL), którzy zostali poddani dwóm lub większej liczbie rzutów leczenia ogólnoustrojowego, 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 – <https://www.cda-amc.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 11.12.2024 r., a zaktualizowano w dniu 17.01.2025 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego Ordspono (odronextamab). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego

Organizacja kraj/region rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
Zorginstituut Nederland Holandia 2025 Link	W monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (r/r FL) po 2 lub więcej liniach leczenia ogólnoustrojowego.	W trakcie	Ordspiono znajduje się na liście leków do przeglądu w ramach blokady dla drogich leków (nl. <i>sluis voor dure geneesmiddelen</i>). W blokadzie umieszczane są tylko leki lub zabiegi o wysokiej cenie lub wysokim ryzyku finansowym. Lek ten oczekuje na dalsze analizy porównujące z obecnym standardem opieki, biorąc po uwagę zaproponowaną cenę w odniesieniu do aktualnie dostępnych terapii.
Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) Niemcy 2024 Link	Dorośli z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (r/r FL) po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach ogólnoustrojowych.	W trakcie	Na posiedzeniu w dniu 1 lutego 2024 r. Wspólny Komitet Federalny (G-BA) podjął następującą uchwałę: - Wszczęcie procedury żądania zbierania danych podczas stosowania leku zgodnie z § 35a ustęp 3b zdanie 1 SGB V dla substancji czynnej odronextamab w leczeniu: „dorosłych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (r/r FL) po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach systemowych”. - Podkomitet ds. leków zostaje zobowiązany do przeprowadzenia procedury wspierania zbierania danych podczas stosowania leku. - Instytut Jakości i Efektywności Opieki Zdrowotnej (IQWiG) zostaje zobowiązany do opracowania koncepcji zbierania danych podczas stosowania leku. W dokumencie podkreślono, że lek został dopuszczony do obrotu na podstawie badania jednoramiennego, dlatego należy przyjąć, że na chwilę obecną nie ma porównawczych danych dotyczących leczenia odronextamabem, w porównaniu z istniejącymi alternatywami terapeutycznymi dla populacji pacjentów objętych wnioskiem.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie stron internetowych podanych w powyższej tabeli.

Podsumowanie:

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Ordspiono odnaleziono jedynie informacje o aktualnie trwających analizach, przeprowadzanych w Holandii i Niemczech.

7.4 Podsumowanie oceny ekonomicznej

Brak jest dowodów na wartość dodaną związaną ze stosowaniem ocenianej interwencji względem obecnie refundowanego w Polsce komparatora (tj. Lunsumio).

Oszacowany efekt zdrowotny w postaci przeżycia (lata życia, ang. *life years*, LY) w horyzoncie dożywotnim wyniósł:

- w wariancie oczekiwanym: **3,15** LY;
- w wariancie optymistycznym: **3,84** LY;
- w wariancie pesymistycznym: **2,50** LY.

Ze względu na brak dowodów naukowych wskazujących na wyższość ocenianej interwencji (główne badanie rejestracyjne Badanie 1625 było badaniem jednoramiennym) analitycy Agencji zdecydowali o odstąpieniu od wykonania analizy efektywności kosztów w niniejszym opracowaniu.

Ze względu na brak dostępności ceny produktu leczniczego Ordspiono na dzień zakończenia prac nad raportem, zarówno w [REDAKTOWANE] jak i w wynikach przeszukania wolnotekstowego wyszukiwarki internetowej Google, odstąpiono od oszacowania kosztów terapii.

Zagraniczne rekomendacje refundacyjne i analizy HTA

W wyniku przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych ani analiz HTA dla produktu leczniczego Ordspiono.

8 OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

8.1 Niepewność metodyki materiału dowodowego

- Badanie II fazy.
- Badanie jednoramienne – brak komparatora.
- Badanie przeprowadzono metodą otwartej próby co mogło potencjalnie zwiększyć ryzyko stronniczości w raportowaniu wyników, które są subiektywne w ocenie i interpretacji.
- Nie wszyscy pacjenci, którzy otrzymali lek Ordspiono (FAS – 140 pacjentów) zostali poddani ocenie skuteczności leku (EAS – 128 pacjentów).
- Drugi schemat dawkowania (0,7/4/20/80 mg) został wprowadzony do badania dopiero po wystąpieniu CRS ≥ 3 stopnia u znaczącego odsetka pacjentów z B-NHL, którzy byli leczeni wg schematu 1/20/80 mg.
- Krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu (mediana czasu obserwacji wynosiła ok. 20 miesięcy) nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.
- Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS) były drugorzędowymi punktami końcowymi.
- Z badania wykluczono pacjentów z FL w stopniu 3b, czyli agresywniejszą postacią chłoniaka grudekowego, co może stanowić ograniczenie przeniesienia wyników na populację rzeczywistą.
- W trakcie badania zgłoszono łącznie 63 ważnych odstępstw od protokołu (łącznie u 38 [27,1%] pacjentów) dla kohorty FL (najwięcej spośród wszystkich badanych kohort).
- W badaniu nie sformułowano żadnych formalnych hipotez.
- Brak danych dotyczących jakości życia.
- Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone: zgodnie z wymogiem EMA, oceniany produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany, co umożliwi szybkie zidentyfikowanie nowych danych o bezpieczeństwie.

8.2 Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*)

- Badanie było wieloośrodkowe, w tym przeprowadzone w warunkach polskich.
- Rasa biała stanowiła 61,7% badanych (kohorta FL).
- Odsetek zrekrutowanych kobiet i mężczyzn (46,9% i 53,1%) może się różnić od populacji polskiej (eksperci podają, że nieznacznie częściej chorują kobiety niż mężczyźni¹²).

8.3 Niepewność dodatkowych danych

- Ze względu na niewystarczającą liczbę danych oraz przyjęte założenia podana liczba pacjentów (270) w skali roku jest oszacowaniem niedokładnym.

8.4 Niepewność założeń modelu farmakoeconomicznego

- Badanie rejestracyjne leku Ordspiono jest badaniem jednoramiennym, niedostarczającym danych porównawczych do oceny korzyści wynikających z zastosowania leku.
- Ze względu na brak dostępności ceny produktu leczniczego Ordspiono na dzień zakończenia prac nad raportem, zarówno w [redacted] jak i w wynikach przeszukania wolnotekstowego wyszukiwarki internetowej Google, odstępiono od oszacowania kosztów terapii.

8.5 Niepewność konstrukcji modelu farmakoeconomicznego

- W modelu uwzględniono prawdopodobieństwa przeżycia w wybranych punktach czasowych, określone w procesie rekonstrukcji danych IPD zgodnie z metodologią opisaną w rozdziale 7.1. Należy brać pod uwagę niepewności związane z odczytem danych w powyższym procesie.
- Nie uwzględniono działań niepożądanych oraz zmian jakości życia w trakcie terapii.

¹² Polskie Towarzystwo Onkologii PTOK 2020

http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.11.%20Chloniak_grudkowy_200520.pdf [dostęp: 03.01.2025].

8.6 Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

- Zidentyfikowane niepewności dotyczące metodyki materiału dowodowego (niska liczebność populacji włączonej do badania rejestracyjnego, badanie prowadzone metodą otwartej próby, brak komparatora) zwiększają niepewności wnioskowania o korzyściach klinicznych ocenianej technologii, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoekonomicznego.
- Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.

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

9.1 Populacja docelowa

Dorośli pacjenci z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (r/r FL), którzy zostali poddani dwóm lub większej liczbie rzutów leczenia ogólnoustrojowego.

9.2 Wskaźniki oceny efektywności

- Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) oceniane od momentu podania pierwszej dawki badanego leku pierwszemu pacjentowi do zakończenia badania.
- Inne punkty końcowe (oceniane zgodnie z klasyfikacją Lugano):
 - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*, PFS);
 - odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR);
 - całkowita odpowiedź (ang. *complete response*, CR);
 - czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR);
 - czas trwania całkowitej odpowiedzi (ang. *duration of complete response*, DOCR);
 - wskaźnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*, DCR);
 - czas do odpowiedzi (ang. *time to response*, TTR);
 - czas do całkowitej odpowiedzi (ang. *time to complete response*, TTCR).

9.3 Oczekiwane korzyści zdrowotne

Korzyści zdrowotne dla populacji pacjentów z FL – oczekiwane wartości:

- wydłużenie czasu przeżycia całkowitego OS;
- całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie: min. ORR [%]: 80%;
- czas przeżycia wolnego od progresji choroby: mediana PFS [miesiące]: 21;
- wyleczenie w postaci odpowiedzi całkowitej: min. CR [%]: 73%;
- wskaźnik kontroli choroby: min. DCR [%]: 87%;
- czas trwania odpowiedzi na leczenie: mediana DOR [miesiące]: 23;
- czas trwania całkowitej odpowiedzi: mediana DOCR [miesiące]: 25;
- czas do odpowiedzi: mediana TTR [miesiące]: 2,5;
- czas do całkowitej odpowiedzi: mediana TTCR [miesiące]: 2,5.

10 PIŚMIENNICTWO

Badania pierwotne i wtórne	
Badanie 1625	Clinical trials, https://clinicaltrials.gov/study/NCT03888105?term=R1979-ONC-1625&rank=1 [dostęp: 16.01.2025]
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
ESMO 2020	European Society for Medical Oncology (ESMO) 2020, Europa zalecenia PTOK tom2 2.11. Chloniak grudkowy 200520.pdf [dostęp: 17.01.2025]
G-BA 2024	Gemeinsamer Bundesausschuss, 2025 Niemcy, https://www.g-ba.de/beschluesse/6715/ [dostęp: 16.01.2025]
NCCN 2024	National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2024, Stany Zjednoczone https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf [dostęp: 17.01.2025]
PTOK 2020	Polskie Towarzystwo Onkologii (PTOK) 2020, Polska http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.11.%20Chloniak_grudkowy_200520.pdf [dostęp: 17.01.2025]
Zorginstituut Nederland 2025	Zorginstituut Nederland 2025, Holandia https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/programmas-en-samenwerkingsverbanden/horizonscan-geneesmiddelen/sluis-voor-dure-geneesmiddelen/overzicht-geneesmiddelen-in-de-sluis [dostęp: 16.01.2025]
Pozostałe publikacje	
AOTMiT AWA OT.426.1.47.2023	Opracowanie analitycznego dotyczącego wniosku o objęcie refundacją leku Lunsumio (mosunetuzumab) nr OT.423.1.47.2023 https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/137/AWA/137_AWA_OT.423.1.47.2023_Lunsumio_REOPTR.pdf [dostęp: 07.01.2025]
AOTMiT 97/2020	Opinia Prezesa AOTMiT nr 97/2020 z dnia 27.08.2020 roku https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/165/REK/27%2008%202020%20opinia%20RDTL%20nr%2097%20Revimid.pdf [dostęp: 19.12.2024]
AOTMiT 122/2015	Opinia Rady Przejrzystości nr 122/2015 z dnia 08.06.2015 roku https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/078/ORP/U_18_199_150608_opinia_122_bendamustinum_off_label.pdf [dostęp: 19.12.2024]
AOTMiT 207/2015	Opinia Rady Przejrzystości nr 207/2015 z dnia 28.09.2015 roku https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/106/ORP/U_29_322_150928_opinia_207_mitoksantron_31s.pdf [dostęp: 19.12.2024]
AOTMiT 230/2015	Opinia Rady Przejrzystości nr 230/2015 z dnia 16.11.2015 roku https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/156/ORP/U_34_361_151116_opinia_230_Myocet_off_label.pdf [dostęp: 19.12.2024]
AOTMiT 155/2019	Opinia Rady Przejrzystości nr 155/2019 z dnia 03.06.2019 roku https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/114/ORP/U_21_202_190603_o_155_peginterferon_alfa_2a_2b_off_label.pdf [dostęp: 19.12.2024]
AOTMiT 202/2020	Opinia Rady Przejrzystości nr 202/2020 z dnia 24.08.2020 roku https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/165/ORP/U_34_263_24082020_o_202_Revimid_lenalidomid_RDTL.pdf [dostęp: 19.12.2024]
AOTMiT 164/2021	Opinia Rady Przejrzystości nr 164/2021 z dnia 08.11.2021 roku https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/164/ORP/U_50_296_08112021_o_164_oxaliplatinum_off_label_zacz.pdf [dostęp: 19.12.2024]
AOTMiT 10/2022	Opinia Rady Przejrzystości nr 10/2022 z dnia 24.01.2022 roku https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/006/ORP/U_4_22_24012022_o_10_oxaliplatinum_off%20label.pdf [dostęp: 19.12.2024]
AOTMiT 25/2022	Opinia Rady Przejrzystości nr 25/2022 z dnia 21.02.2022 roku https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2022/ORP.pdf [dostęp: 19.12.2024]
AOTMiT 38/2015	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 38/2015 z dnia 07.05.2015 roku https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/054/REK/RP_38_2015_fosforan_etopozyny.pdf [dostęp: 19.12.2024]
AOTMiT 68/2015	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 68/2015 z dnia 31.08.2015 roku https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/085/REK/RP_68_2015_Mitoxantron_Ebewe.pdf [dostęp: 19.12.2024]
AOTMiT 52/2017	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 52/2017 z dnia 13.09.2017 roku https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/086/REK/RP_52_2017_Gazyvaro.pdf [dostęp: 19.12.2024]
AOTMiT 14/2024	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 14/2024 z dnia 22.02.2024 roku https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/137/REK/2024%2002%2022%20BP%20RP%2014_2024%20Lunsumio_BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 19.12.2024]
AOTMiT 53/2024	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 53/2024 z dnia 07.06.2024 roku https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/034/REK/2024%2006%2007%20BP%20RP%2053_2024%20Yescarta%20ASCT%20BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 19.12.2024]

AOTMiT 54/2024	REK	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 54/2024 z dnia 06.06.2024 roku https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/035/REK/2024%2006%2006%20BP%20Rekomendacja%20nr%2054_2024%20Yescarta_publicacja_REOPTR.pdf [dostęp: 19.12.2024]
AOTMiT 64/2015	SRP	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 64/2015 z dnia 07.05.2015 roku https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/054/SRP/U_15_164_150507_stanowisko_64_Fosforan_etopozylu_31c.pdf [dostęp: 19.12.2024]
AOTMiT 115/2015	SRP	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 115/2015 z dnia 31.08.2015 roku https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/085/SRP/U_26_274_150831_stanowisko_115_Mitoxantrol_wspolne_w_ref.pdf [dostęp: 19.12.2024]
AOTMiT 86/2017	SRP	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 87/2017 z dnia 11.09.2017 roku https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/086/SRP/U_35_371_stanowisko_87_GAZYVARO_art_35.pdf [dostęp: 19.12.2024]
AOTMiT 13/2024	SRP	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 13/2024 z dnia 19.02.2024 roku https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/137/SRP/U_401_8_34_19022024_s_13_Lunsumio_mosunet_uzumabum_w_ref_REOPTR.pdf [dostęp: 19.12.2024]
AOTMiT 50/2024	SRP	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 50/2024 z dnia 04.06.2024 roku https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/034/SRP/U_131_20240604_s_50_Yescarta%20ASCT_zacz.pdf [dostęp: 19.12.2024]
AOTMiT 51/2024	SRP	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 51/2024 z dnia 04.06.2024 roku https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/035/SRP/U_132_20240604_s_51_Yescarta%20nonASCT_w%20ref.pdf [dostęp: 19.12.2024]
AOTMiT 13/2023	TLI III	Opracowanie analityczne dotyczące oceny technologii o wysokiej innowacyjności dla leku Lunsumio nr 13/2023 https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2023/13_Lunsumio_reoptr.pdf [dostęp: 07.01.2025]
ChPL Ordspono		Charakterystyka Produktu Leczniczego Ordspono https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/ordspono-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 16.01.2025]
EPAR Ordspono		European Public Assessment Report Ordspono https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ordspono-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 16.01.2025]
EudraVigilance FDA FAERS		https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html [dostęp: 17.01.2025] FDA Adverse Event Reporting System https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis [dostęp: 17.01.2025]
Globocan		https://gco.iarc.fr/tomorrow/en [dostęp: 11.12.2024]
KRN		Krajowy Rejestr Nowotworów http://onkologia.org.pl/ [dostęp: 13.12.2024]
Obwieszczenie MZ		Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18.12.2024 Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r. - Ministerstwo Zdrowia - Portal Gov.pl [dostęp: 30.12.2024]
URPL		Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-bezpieczenstwa3 [dostęp: 17.01.2025]
VigiAccess		https://vigiaccess.org/ [dostęp: 17.01.2025]

11 ZAŁĄCZNIKI

11.1 Fragmenty EPAR

Disease or condition

The indications approved by the CHMP are:

- Ordspono as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (r/r FL) after two or more lines of systemic therapy.
- Ordspono as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (r/r DLBCL), after two or more lines of systemic therapy.

Epidemiology and risk factors

Non-Hodgkin lymphomas (NHLs) comprise the seventh most common malignancy and account for approximately 4.5% of all cancers occurring in the US. In Europe, the estimated incidence of NHL was 122,979 in 2020 with a mortality of 49,684 (Global Cancer Observatory, 2020). The largest proportion of NHLs (>90%) are of B cell origin, and the remainder are T/natural killer cell lymphomas (Teras, 2016).

FL is the most common indolent lymphoma in the US and Europe, accounting for approximately 25% of all B-NHLs. The median age at diagnosis of FL is 65 years. Autoimmune disease and some occupational exposures have been identified as risk factors of FL.

Biologic features

NHLs comprise a heterogenous group of malignancies that arise from haematopoietic progenitor cells. B cell NHLs arise from B-lymphocytes and have the cell surface characteristics of normal B-cell differentiation, those with greater lineage maturation express the CD20 marker. Overall, CD20 expression is prevalent but is variable both between and within different lymphoma subtypes (Olejniczak, 2006).

FL tumour cells are considered to be malignant counterparts of normal germinal centre B cells in the lymph nodes. Morphologically, the malignant B-cells typically forms a follicular growth pattern.

Clinical presentation, diagnosis and stage/prognosis

NHLs are commonly grouped into those that exhibit an initially indolent clinical course (such as FL) and those that have a typically aggressive clinical course (such as DLBCL).

Patients typically present with asymptomatic lymphadenopathy; however, the majority of patients are diagnosed with advanced disease (Ann Arbor Stage III/IV).

FL has a variable clinical behaviour, ranging from an indolent course over decades to a clinically more aggressive course with increasing refractoriness and decreasing duration of response to therapy. As the disease recurs, patients are treated with multiple lines of therapies during their lifetime.

Transformation to an aggressive lymphoma occurs at a rate of 19% over 8 years and is associated with poor survival outcome (Wagner-Johnston, 2015).

Patients with advanced FL are not cured with available conventional therapies. The 5-year survival rate is approximately 90% and 10-year survival is around 75% (Sarkozy, 2019).

The FLIPI is the most widely used prognostic scoring system to predict survival in newly diagnosed patients, dependent on identified clinical risk factors (age > 60 years, stage III-IV, hemoglobin < 120 g/L, number of nodal areas > 4, and serum LDH level above normal).

A higher risk of death is observed in patients with early progression of disease, specifically within 24 months of commencing first-line immunochemotherapy (Casulo, 2017, Seymour, 2019).

According to the applicant, patients who have received ≥ 2 prior therapies have a particularly poor prognosis, with a median PFS ranging from 1 to 1.1 years for third-line patients decreasing to 0.5 years for sixth-line patients with a corresponding median OS of 4.8 to 8.8 years and 1.9 years, respectively (Alperovich, 2016, Batlevi, 2020, Rivas-Delgado, 2019).

Management

Observation (watch-and-wait) is the standard practice for asymptomatic patients with low tumour burden FL. In the frontline setting guidelines recommend that treatment is only initiated upon occurrence of symptoms, or

continuous progression with threatened organ function, or one or more of the modified GELF criteria (including, but not restricted to, bulky disease and cytopenias).

When systemic treatment is indicated, immunochemotherapy with an anti-CD20 monoclonal antibody and chemotherapy, or monotherapy with an anti-CD20 monoclonal antibody, is the first-line standard of care.

Patients who progress after 1 line of therapy may be considered for other standard regimens used in frontline treatment based on their performance status, see Figure below from ESMO Guidelines 2020.

Treatment decisions for r/r FL are influenced by several aspects such as efficacy and duration of prior therapy, tumour burden, presence of symptoms, age and comorbidities.

The combination of (i) lenalidomide with rituximab, and (ii) obinutuzumab with bendamustine are the only available therapies that have full approvals in the EU in second line for patients with r/r FL.

In the third line setting, available treatment options include certain treatment options approved for first- and/or second-line FL. Options for these patients also include CAR-T products (axicabtagene ciloleucel, tisagenlecleucel), CD20xCD3 bispecific antibody (mosunetuzumab), PI3K inhibitors, BTK inhibitor, and radioimmunotherapy.

CAR-T products have been recently approved in r/r FL > 2 L (Kymriah) and > 3 L (Yescarta). For example, Yescarta has showed efficacy of 91% ORR, 77% CR, and 38.6 months DoR. However, CAR-T products are associated with CRS and neurotoxicity. Further, CAR-T therapy is not feasible in all circumstances due to patient comorbidities and manufacturing delays.

A recent conditional approval in the EU and accelerated approval in the US for the treatment of r/r FL after 2 prior lines of systemic therapy is mosunetuzumab, a CD3xCD20 bispecific antibody. Efficacy showed ORR of 80%, CR of 60%, and median DoR of 22.8 months.

PI3K inhibitors (idelalisib and duvelisib) are approved in r/r FL > 2L. According to the applicant, as a class of medications, the PI3K inhibitors used for treating patients with FL yield CR rates between 1% to 8% and the utility of PI3K inhibitors for patients with FL is limited due to safety issues.

In addition, the BTK inhibitor Brukinsa was recently approved in EU, in combination with obinutuzumab, for the treatment of adult patients with r/relapsed FL who have received at least two prior systemic therapies.

Relapsed/ refractory FL is a life-threatening disease with poor prognosis that remains incurable, and therapies that improve PFS and OS are lacking for these patients. Therefore a significant unmet medical need remains in patients with r/r FL who have received ≥2 prior therapies, for additional off-the-shelf treatment options that are effective and have an acceptable safety profile.

11.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Tabela 20. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (r/r FL), którzy zostali poddani dwóm lub większej liczbie rzutów leczenia ogólnoustrojowego

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
Polskie Towarzystwo Onkologii PTOK 2020 Polska Link	Odnalezione wytyczne opublikowane zostały przed datą rejestracji ocenianego leku. <u>Wytyczne dotyczące postępowania u pacjentów z opornym na leczenie lub nawrotowym FL:</u> - wskazania do leczenia chorych na FL w okresie nawrotu lub progresji chłoniaka są takie same jak do leczenia pierwszej linii i opierają się na kryteriach grupy GELF lub BNL; - u chorych na FL w pierwszym lub kolejnym nawrocie choroby, którzy wymagają leczenia, rekomenduje się kilka metod postępowania, a wybór rodzaju terapii zależy od odpowiedzi na leczenie pierwszej linii i czasu jej trwania, wieku chorego, jego stanu ogólnego i chorób towarzyszących. Jeśli odpowiedź na leczenie pierwszej linii utrzymywała się dłużej niż 24 miesiące, to można powtórzyć ten sam schemat immunochemioterapii oraz zastosować leczenie podtrzymujące rytuksymabem 375 mg/m² co 3 miesiące przez 2 lata. Należy jednak podkreślić, że skuteczności leczenia podtrzymującego rytuksymabem po leczeniu drugiej linii nie oceniano u chorych, którzy otrzymywali leczenie podtrzymujące rytuksymabem po leczeniu pierwszej linii i dlatego nie powinno się stosować leczenia podtrzymującego rytuksymabem u tych pacjentów, którzy mają nawrót choroby w trakcie pierwszego leczenia podtrzymującego; - w leczeniu chorych z wczesnym nawrotem FL, tj. szybciej niż po 12–24 miesiącach, zaleca się wybór chemioterapii, której wcześniej nie stosowano, na przykład bendamustyną po CHOP lub odwrotnie. Rytuksymab powinien być łączony z chemioterapią tylko wtedy, gdy odpowiedź na wcześniejsze leczenie zawierające rytuksymab trwała dłużej niż 6–12 miesięcy od jego zakończenia. W przypadku oporności na rytuksymab zaleca się leczenie skojarzone obinutuzumabem w połączeniu z bendamustyną;

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
	• schematy terapii rekomendowane w drugiej i kolejnych liniach leczenia u chorych na chłoniaka grudkowego: ○ immunochemioterapia jak w 1. linii leczenia oraz leczenie podtrzymujące rytuksymabem w dawce 375 mg/m² co 3 mies., przez 2 lata (IA); ○ bendamustyna + obinutuzumab oraz leczenie podtrzymujące obinutuzumabem w dawce 1000 mg/m² co 2 mies. × 12 (IA); ○ rytuksymab + bendamustyna; ○ lenalidomid ± rytuksymab; ○ radioimmunoterapia; ○ idelalisyb (oporność na rytuksymab i leki alkilujące); ○ copanlisib, duwelisyb (nawrót/ oporność po 2 wcześniejszych liniach leczenia); ○ schematy jak w 2. linii leczenia DLBCL; ○ leczenie konsolidujące: – auto-HSCT; – allo-HSCT (wybrani chorzy). <i>Jakość dowodów naukowych:</i> <i>I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją.</i> <i>II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru).</i> <i>III — Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych.</i> <i>IV — Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów.</i> <i>Kategorie rekomendacji:</i> <i>A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce.</i> <i>B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce.</i> <i>C — Wskazania określone indywidualnie.</i>
European Society for Medical Oncology ESMO 2020 Europa Link	Odnalezione wytyczne opublikowane zostały przed datą rejestracji ocenianego leku. <u>Low tumour burden</u> <u>Relapse/progression</u> • Stage I/II ○ Watch-and-wait [III, B]; ○ In selected cases: – Rituximab monotherapy INRT 2x2 Gy [IV, B]; • Stage III/IV ○ Watch-and-wait [I, A]; ○ In selected cases [IV, B]: – Rituximab monotherapy; – ImmunoChT; – Radioimmunotherapy. <u>High tumour burden - Stage III/IV</u> <u>Later relapse/progression</u> • <65 years ○ ImmunoChTc (long prior remissions) [III, C]; ○ Rituximab monotherapy [III, C]; ○ Rituximab-lenalidomide [II, B]; ○ In selected cases: – ASCT (early relapses, transformation) [II, B]; – Radioimmunotherapy [III, C]; – Idelalisib (double refractory) [III, B]; – alloSCT [III, C]; • >65 years ○ ImmunoChTc (long prior remissions) [III, C]; ○ Rituximab monotherapy [III, C]; ○ Rituximab-lenalidomide [II, B]; ○ In selected cases: – Radioimmunotherapy [III, C]; – Idelalisib (double refractory) [III, B].

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
	<i>Level of evidence:</i> <i>I – Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or metaanalyses of well-conducted randomised trials without heterogeneity.</i> <i>II – Small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity.</i> <i>III – Prospective cohort studies.</i> <i>IV – Retrospective cohort studies or case-control studies</i> <i>V – Studies without control group, case reports, experts' opinions</i> <i>Grades of recommendation:</i> <i>A – Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended.</i> <i>B – Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended.</i> <i>C – Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, etc.) optional</i> <i>D – Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended</i> <i>E – Strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended</i>
National Comprehensive Cancer Network NCCN 2024 Stany Zjednoczone Link	<u>Suggested treatment regimens</u> <u>Third-line and subsequent therapy</u> Subsequent systemic therapy options include second-line therapy regimens that were not previously given. Preferred regimens (in alphabetical order): • T-cell engager therapy: ◦ Bispecific antibody therapy: – Epcoritamab-bysp; – Mosunetuzumab-axgb; ◦ Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy: – Axicabtagene ciloleucel (CD19-directed); – Lisocabtagene maraleucel (CD19-directed); – Tisagenlecleucel (CD19-directed). Other recommended regimens: • EZH2 inhibitor: ◦ Tazemetostat (irrespective of EZH2 mutation status); • BTK inhibitor (BTKi): ◦ Zanubrutinib + Obinutuzumab. <u>Third-line consolidation therapy</u> Useful in Certain Circumstances: • Allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT) in selected cases. <u>Second-line therapy</u> Preferred regimens (in alphabetical order): • Bendamustine + obinutuzumab or rituximab (not recommended if treated with prior bendamustine); • CHOP + obinutuzumab or rituximab; • CVP + obinutuzumab or rituximab; • Lenalidomide + rituximab. Other recommended regimens (in alphabetical order): • Lenalidomide (if not a candidate for anti-CD20 mAb therapy); • Lenalidomide + Obinutuzumab; • Obinutuzumab; • Rituximab. <u>Second-line therapy for older or infirm</u> Preferred regimens: • Rituximab (375 mg/m² weekly for 4 doses); • Tazemetostat (irrespective of EZH2 mutation status). Other recommended regimen: • Cyclophosphamide ± rituximab. <u>Second-line therapy (optional)</u> Preferred regimens: • Rituximab maintenance 375 mg/m² one dose every 12 weeks for 2 years (category 1); • Obinutuzumab maintenance for rituximab-refractory disease (1 g every 8 weeks for total of 12 doses). <u>Second-line consolidation therapy (optional)</u> • High-dose therapy with autologous stem cell rescue (HDT/ASCR).

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
	<i>Categories of Evidence:</i> <i>Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</i> <i>Category 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</i> <i>Category 2B: Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.</i> <i>Category 3: Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.</i> <i>All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.</i>

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.3 Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich

Stanowisko Stowarzyszenia Przyjaciół Chorych na Chłoniaki „Przebiśnięg”

Uprzejmie proszę o udzielenie odpowiedzi na poniższe pytania.

Informacje podstawowe

Lp.	Pytanie	Odpowiedź
1.	Proszę podać nazwę organizacji.	Stowarzyszenie Przyjaciół Chorych na Chłoniaki „Przebiśnięg”
2.	Proszę o podanie obszarów zdrowotnych, których dotyczy działalność organizacji.	Stowarzyszenie Przyjaciół Chorych na Chłoniaki „Przebiśnięg” skupia osoby, które pragną pomagać pacjentom z rozpoznanymi chorobami układu limfatycznego – zarówno tym zdiagnozowanym, jak i tym, którzy ukończyli leczenie oraz ich bliskim. Celem stowarzyszenia, jest m.in.: działanie na rzecz poprawy jakości życia chorych ze schorzeniami układu chłonnego i ich bliskich, wspieranie oraz inicjowanie działań na rzecz poprawy dostępu do leczenia, propagowanie wiedzy na temat chorób hematologicznych.
3.	Jak wielu członków liczy organizacja?	30
4.	Proszę o informację, czy organizacja należy do zrzeszenia innych organizacji międzynarodowych (jeśli tak, to do jakiego).	Nie należy

Wpływ choroby na życie u pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (ang. *relapsed or refractory follicular lymphoma, r/r FL*)

Lp.	Pytanie	Odpowiedź
1.	Jak r/r FL wpływa na codzienne życie pacjenta? (np. objawy, utrata zdolności do pracy, utrata pewności siebie przy wychodzeniu z domu, niezdolność do prowadzenia pojazdów, wykluczenie społeczne, skutki emocjonalne i psychologiczne, tj. strach, niepokój, niepewność, samotność/izolacja, czynności, które pacjenci uważają za trudne lub niewykonalne, wsparcie wymagane do codziennego życia (fizyczne lub emocjonalne).	Chłoniak grudkowy należy do grupy tzw. chłoniaków indolentnych: choroba postępuje powoli i początkowo nie daje uciążliwych dolegliwości, tym samym często bywa rozpoznawana w dość zaawansowanym stadium. Chłoniak grudkowy może odpowiadać za występowanie m.in. takich objawów, jak powiększenie węzłów chłonnych, utrzymująca się ponad 2 tygodnie gorączka powyżej 38°C (bez wyraźnych innych przyczyn), spadek masy ciała powyżej 10% w ciągu ostatnich 6 miesięcy, niedokrwistość, nocne poty czy świąd skóry.
2.	Proszę o wskazanie pacjentów najbardziej dotkniętych jednostką chorobową (np. mężczyźni/kobiety, dzieci, grupy etniczne).	Chłoniak grudkowy rozpoznawany jest u 4-5% chorych na chłoniaki w Polsce, mediana wieku w momencie rozpoznania wynosi 60 lat, częściej chorują kobiety niż mężczyźni. Niestety, u około 20% chorych następuje przemiana chłoniaka w postać o większej złośliwości).
3.	Proszę o wskazanie wyzwań w zarządzaniu przedmiotową chorobą, gdy pacjenci cierpią również na inne schorzenia.	Kwestia współwystępowania innych chorób dotyczy indywidualnych pacjentów, w związku z czym wszelkie kwestie związane z wyzwaniami w zarządzaniu przedmiotową chorobą podlegają decyzji lekarza prowadzącego.
4.	Jakie są inne problemy/potrzeby pacjentów z r/r FL (np. dostępność do rehabilitacji, wsparcia psychologicznego, leczenia bólu, wsparcia żywieniowego, itp.).	Uzupełnieniem leczenia choroby może być wsparcie w zakresie odpowiedniej diety czy wsparcie psychologiczne pacjentów, którzy szukają go m.in. u innych pacjentów czy wśród organizacji zrzeszających chorych.

Doświadczenie z obecnie dostępnymi opcjami terapeutycznymi

Lp.	Pytanie	Odpowiedź
1.	Proszę wskazać główne terapie/technologie medyczne obecnie stosowane przez pacjentów w tym schorzeniu i sposób ich stosowania (postać farmaceutyczna, miejsce terapii (domu, szpital, itp.), dawka, częstotliwość terapii i łatwość dostępu).	W trakcie leczenia stosuje się jedną lub kilka metod terapeutycznych jednocześnie. Planując schemat leczenia zespół lekarzy bierze pod uwagę: • rodzaj chłoniaka, • stadium zaawansowania, • informacje o lokalizacji nowotworu, • ogólny stan zdrowia, • stan żył pacjenta, • wiek pacjenta.
2.	Proszę określić wpływ obecnie dostępnych terapii na najbardziej dotkliwe aspekty choroby (np. objawy, poprawa oddychania, polykania, chodzenia, zdolność do ubierania się, pracy, uczenia się, kontaktów towarzyskich).	Dla każdego pacjenta potencjalne korzyści wynikające z zastosowanego leczenia jak również skutki uboczne mogą być inne. U niektórych pacjentów odpowiednio dobrane leczenie pozwala na kontrolę choroby przy zachowaniu akceptowalnego poziomu jakości życia.
3.	Proszę wymienić najważniejsze korzyści płynące z obecnie	j.w.

	stosowanych terapii.	
4.	Proszę wskazać obciążenia, jakie obecnie stosowane terapie nakładają na codzienne życie pacjenta (np. wpływ na różnych etapach choroby, przerwa w pracy, wizyty w klinice w celu otrzymania podawanych leków, trudności w korzystaniu z technologii, wyzwania związane z powrotem do zdrowia po leczeniu, konieczność rehabilitacji, wizyty w klinice w celu wykonania zabiegów i badań).	Wielu pacjentów cierpiących na chłoniaki zmaga się z takimi problemami jak: długie i męczące dojazdy do ośrodków, konieczność przerywania aktywności zawodowej, pogorszenie sytuacji materialnej.
5.	Proszę wymienić działania niepożądane obecnie stosowanych terapii, które są trudne do tolerowania przez pacjentów.	Dla każdego pacjenta potencjalne korzyści wynikające z zastosowanego leczenia jak również skutki uboczne mogą być inne.
6.	Proszę wskazać obawy/zagrożenia/ obciążenia dotyczące długoterminowego stosowania aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych.	Obawy pacjentów wynikają z możliwych działań niepożądanych wynikających ze stosowanych terapii oraz utraty skuteczności stosowanych opcji terapeutycznych.
7.	Jeśli obecna terapia jest produktem leczniczym, jakie są wyzwania związane z przyjmowaniem go zgodnie z zaleceniami lub w jaki sposób modyfikowane jest dawkowanie? (np. dzielenie dawek w celu uniknięcia działań niepożądanych lub pominięcie dawek z powodu wystąpienia działań niepożądanych).	Generalne wyzwania związane są z indywidualną tolerancją pacjenta na stosowaną terapię. Dostosowanie dawki wynika z decyzji lekarza prowadzącego pacjenta.

Oczekiwania dotyczące ocenianej technologii medycznej Ordspono w leczeniu r/r FL

Lp.	Pytanie	Odpowiedź
1.	Dla osób bez doświadczenia w stosowaniu Ordspono, jakie są ogólne oczekiwania wobec nowych terapii/technologii medycznych?	Ogólne oczekiwania pacjentów to poprawa wyników leczenia i jakości życia.
2.	Proszę wymienić korzyści, których oczekują pacjenci z zastosowania ocenianej technologii w aspekcie: • przebiegu choroby,	Pacjenci od każdej nowej technologii oczekują poprawy wyników leczenia, jakości życia, zmniejszenia lub ustąpienia objawów niepożądanych związanych ze stosowaną dotychczas terapią.

Uważamy, że oceniana terapia zasługuje na wprowadzenie nowego schematu leczenia u dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (ang. relapsed or refractory follicular lymphoma, r/r FL), którzy zostali poddani dwóm lub większej liczbie rzutów leczenia ogólnoustrojowego.

Zgodnie z dostępnymi informacjami przebieg choroby jest heterogeny, wieloletni, z okresami remisji i nawrotów i stosunkowo długim okresem przeżycia (średnia przeżycia chorych na FL wynosi 7-10 lat). Niestety, u około 20% następuje przemiana chłoniaka w postać o większej złośliwości.

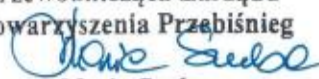
Dlatego każda nowa terapia w tej grupie pacjentów stwarza nadzieję dla chorych na poprawę wyników leczenia oraz jakości życia.

Wierzymy, że każda decyzja mająca na celu poprawę leczenia pacjentów w Polsce jest bardzo dokładnie rozważana i analizowana przez specjalistów i ekspertów. Uznając ogromne doświadczenie i dorobek wszystkich uczestników podejmowania decyzji dotyczących finansowania świadczeń lekowych wyrażamy nadzieję, że podjęte decyzje będą korzystne dla tej grupy pacjentów.

03.01.2025

Maria Szuba

Przewodnicząca Zarządu
Stowarzyszenia Przebiśnięg



Maria Szuba

11.4 Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych

Tabela 21. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących odronextamabu

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
Tak	A Study to Assess the Anti-Tumor Activity and Safety of Odronextamab in Adult Patients With B-cell Non-Hodgkin Lymphoma Who Have Been Previously Treated With Other Cancer Therapies (ELM-2) (NCT03888105)	II	Rekrutuje	≥3	13.11.2019	25.08.2028	21.12.2029	576	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03888105?term=R1979-ONC-1625&rank=1	brak
bd	A Trial to Learn if Odronextamab is Safe and Well-Tolerated and How Well it Works Compared to Rituximab Combined With Different Types of Chemotherapy for Participants With Follicular Lymphoma (OLYMPIA-1) (NCT06091254)	III	Rekrutuje	1	12.12.2023	04.04.2029	04.04.2029	478	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06091254?cond=Follicular%2OLymphoma&intr=odronextamab&rank=3	brak
bd	Study to Investigate the Safety and Tolerability of Odronextamab in Patients With CD20+ B-Cell Malignancies (ELM-1) (NCT02290951)	I	Aktywne, nie rekrutuje	≥3	09.01.2015	30.09.2025	30.09.2025	200	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02290951?cond=Follicular%2OLymphoma&intr=odronextamab&rank=6	brak
bd	Real-World Clinical Outcomes in Adult Patients Who Initiate Systemic Treatment for Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (FLORA) (NCT05338879)	nd	Zakończone	≥3	22.06.2022	05.10.2023	05.10.2023	247	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05338879?cond=Follicular%2OLymphoma&intr=odronextamab&rank=7	brak

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>. [dostęp: 20.01.2025].

11.5 Strategie wyszukiwania

Tabela 22. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Ordspiono w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 16.01.2025 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized" OR "placebo" OR "clinical trials as topic" OR "randomly" OR "trial"	1 855 470
#2	Follicular Lymphoma OR Lymphoma, Follicular OR FL OR Lymphoma, Nodular OR Nodular Lymphoma OR Lymphoma, Follicular, Cleaved-Cell OR Brill-Symmers Disease OR Follicular Large-Cell Lymphoma	14 913

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#3	relapse OR refractory	60 795
#4	Ordspiono OR odronextamab	18
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	9

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 23. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Ordspiono w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 16.01.2025 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized" OR "placebo" OR "clinical trials as topic" OR "randomly" OR "trial"	2 226 443
#2	Follicular Lymphoma OR Lymphoma, Follicular OR FL OR Lymphoma, Nodular OR Nodular Lymphoma OR Lymphoma, Follicular, Cleaved-Cell OR Brill-Symmers Disease OR Follicular Large-Cell Lymphoma	235 477
#3	relapse OR refractory	936 844
#4	Ordspiono OR odronextamab	27
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	5

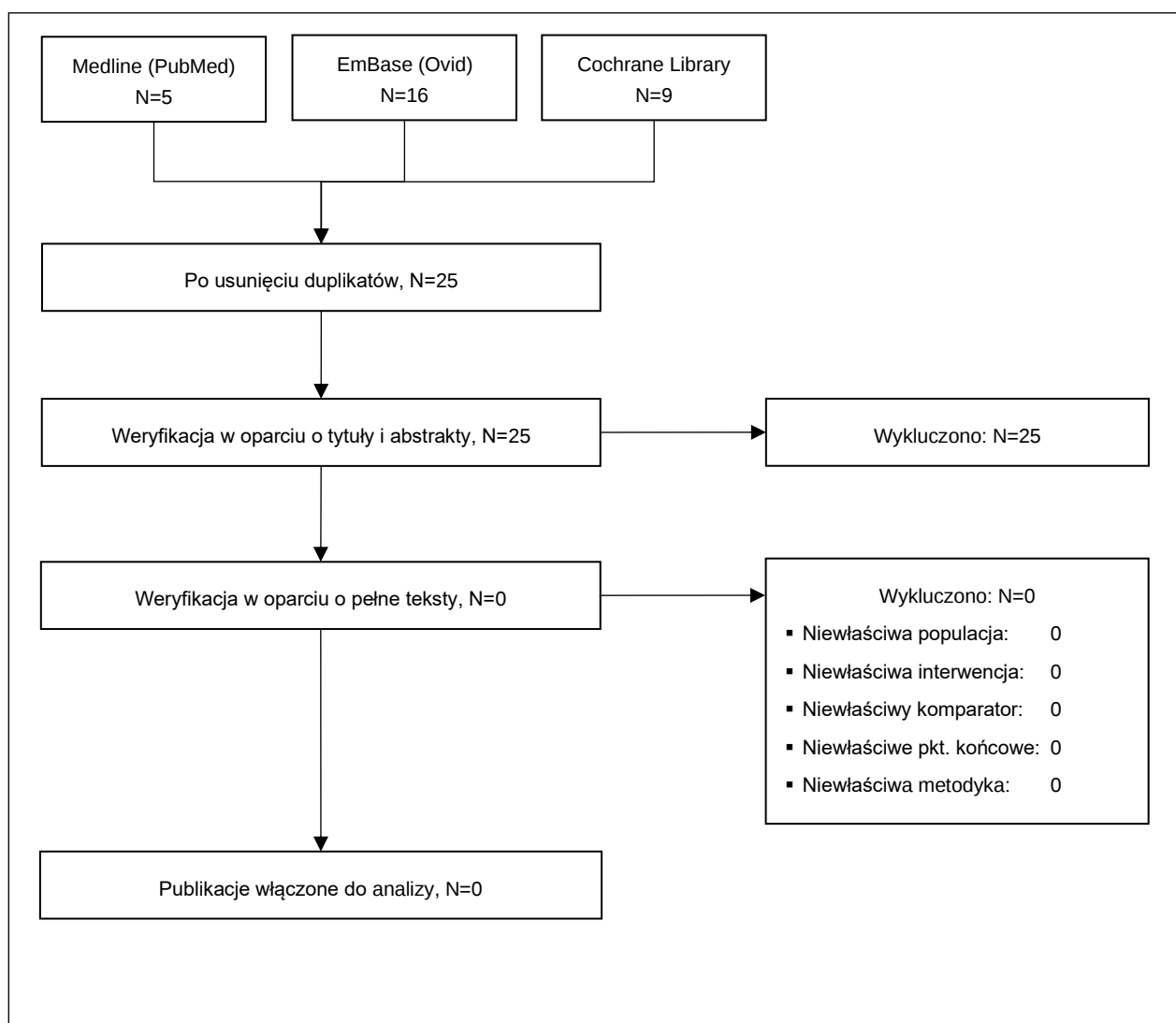
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 24. Strategia wyszukiwania doniesień dla leku Ordspiono w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 16.01.2025 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"random*".af.	2 434 017
#2	randomized controlled trial.af.	1 157 339
#3	controlled clinical trial.af.	474 193
#4	placebo.af.	549 214
#5	clinical trials.af.	556 866
#6	(Follicular Lymphoma OR Lymphoma, Follicular OR FL OR Lymphoma, Nodular OR Nodular Lymphoma OR Lymphoma, Follicular, Cleaved-Cell OR Brill-Symmers Disease OR Follicular Large-Cell Lymphoma). af	715 702
#7	(relapse or refractory).af.	635 211
#8	(Ordspiono OR odronextamab).af	182
#9	1 or 2 or 3 or 4 or 5	3 178 128
#10	6 and 7 and 8 and 9	16

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.6 Diagram selekcji publikacji



Rysunek 5. Diagram selekcji publikacji dla doniesień naukowych dla leku Ordospono

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

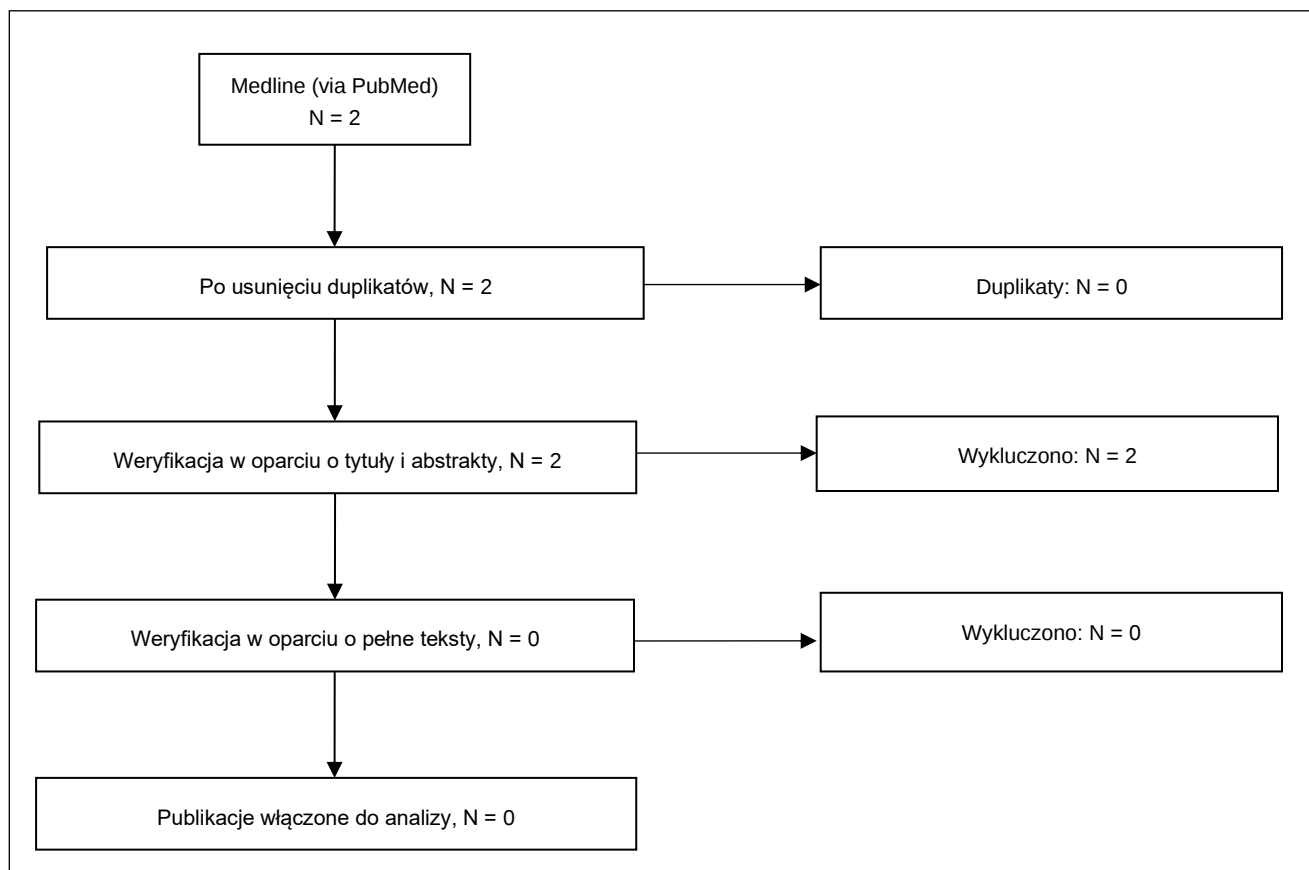
11.7 Strategia wyszukiwania HTA

Tabela 25. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline via PubMed dla leku Ordospono (data ostatniego wyszukiwania 17.01.2025)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)	1 865 586
#2	Ordospono OR odronextamab	27
#3	#1 AND #2	2

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.8 Diagram selekcji HTA



Rysunek 6. Diagram selekcji analiz HTA

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.