



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

[www.aotmit.gov.pl](http://www.aotmit.gov.pl)

## **ORDSPONO (odronextamab)**

**we wskazaniu:**

**w monoterapii do stosowania u dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (ang. *relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma, r/r DLBCL*), 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.425.1.2024.30

Data ukończenia: 07.02.2025 r.

---

# SPIS TREŚCI

<b>SPIS TREŚCI</b> .....	<b>1</b>
<b>WYKAZ SKRÓTÓW</b> .....	<b>4</b>
<b>PODSUMOWANIE</b> .....	<b>6</b>
<b>1 KLUCZOWE INFORMACJE</b> .....	<b>7</b>
1.1. Przedmiot analizy .....	7
1.2. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej .....	7
1.3. Wielkość populacji docelowej.....	8
1.4. Ocena jakości dowodów naukowych .....	8
1.5. Ocena siły interwencji.....	8
1.6. Ocena ekonomiczna.....	9
1.7. Ocena niepewności wnioskowania .....	10
<b>2 PRZEDMIOT ANALIZY</b> .....	<b>11</b>
2.1 Informacje podstawowe .....	11
2.2 Szczegółowe warunki stosowania.....	12
2.2.1. Przeciwwskazania.....	12
2.2.2. Diagnostyka .....	13
2.3 Podsumowanie przedmiotu analizy.....	13
<b>3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ</b> .....	<b>15</b>
3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego .....	15
3.1.1 Problem zdrowotny – Informacje ogólne.....	15
3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	16
3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT .....	17
3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce .....	25
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych .	25
3.5 Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich.....	26
3.6 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna .....	27
3.7 Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	28
<b>4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ</b> .....	<b>30</b>
4.1 Szacowanie wielkości populacji .....	30
4.1.1. Opis metodyki .....	30
4.1.2. Wyniki oszacowań.....	31
4.2 Podsumowanie szacowania populacji.....	31
<b>5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH</b> .....	<b>32</b>
5.1 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii .....	32
5.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	32
5.3 Opis badań .....	33
5.4 Kryteria populacji docelowej.....	35

---

5.5	Ocena jakości badań.....	38
5.5.1.	Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE .....	38
5.5.2.	Opis komparatora.....	38
5.5.3.	Opis punktów końcowych.....	38
5.5.4.	Ocena innych elementów jakości badania.....	39
5.5.5.	Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania .....	39
5.5.6.	Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania.....	40
5.6	Podsumowanie jakości materiału dowodowego .....	40
<b>6</b>	<b>OCENA SIŁY INTERWENCJI.....</b>	<b>41</b>
6.1	Ocena skuteczności klinicznej .....	41
6.2	Ocena bezpieczeństwa stosowania .....	44
6.3	Podsumowanie siły interwencji .....	48
<b>7</b>	<b>OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI .....</b>	<b>51</b>
7.1	Model farmakoekonomiczny .....	51
7.1.1.	Metodyka.....	51
7.1.2.	Założenia .....	52
7.1.3.	Dane wejściowe .....	52
7.1.4.	Wyniki .....	52
7.2	Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	53
7.3	Przegląd rekomendacji refundacyjnych .....	54
7.4	Podsumowanie oceny ekonomicznej.....	55
<b>8.</b>	<b>OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA.....</b>	<b>57</b>
8.1.	Niepewność metodyki materiału dowodowego.....	57
8.2.	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich ( <i>transferability</i> ).....	57
8.3.	Niepewność dodatkowych danych.....	57
8.4.	Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego .....	57
8.5.	Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego .....	57
8.6.	Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania.....	57
<b>9.</b>	<b>ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH.....</b>	<b>58</b>
9.1.	Populacja docelowa .....	58
9.2.	Wskaźniki oceny efektywności.....	58
9.3.	Oczekiwane korzyści zdrowotne .....	58
<b>10.</b>	<b>PIŚMIENNICTWO .....</b>	<b>59</b>
<b>11.</b>	<b>ZAŁĄCZNIKI .....</b>	<b>62</b>
11.1.	Fragmenty EPAR .....	62
11.2.	Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	63
11.3.	Opinie ekspertów klinicznych/organizacji pacjenckich.....	65
11.4.	Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych .....	69
11.5.	Strategie wyszukiwania .....	70

---

11.6. Diagram selekcji publikacji .....	71
11.7. Strategia wyszukiwania HTA.....	71
11.8. Diagram selekcji HTA.....	72

---

## WYKAZ SKRÓTÓW

<b>ABC</b>	podtyp z komórek aktywowanych (ang. <i>activated B-cell type</i> )
<b>AE</b>	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i> )
<b>AESI</b>	zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (ang. <i>adverse events of special interest</i> )
<b>allo-HSCT</b>	przeszczep allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i> )
<b>ASCT</b>	autologiczny przeszczep komórek macierzystych (ang. <i>autologous stem cell transplant</i> )
<b>auto-HSCT</b>	przeszczep autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>autologous hematopoietic stem cell transplantation</i> )
<b>BOR</b>	najlepsza odpowiedź całkowita (ang. <i>best objective response</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>CLL</b>	przewlekła białaczka limfocytowa (ang. <i>chronic lymphocytic leukemia</i> )
<b>CMV</b>	cytomegalowirus
<b>CR</b>	odsetek całkowitych odpowiedzi (ang. <i>complete response</i> )
<b>CRS</b>	zespół uwalniania cytokin (ang. <i>cytokine release syndrome</i> )
<b>CT</b>	tomografia komputerowa (ang. <i>computer tomography</i> )
<b>DCR</b>	wskaźnik kontroli choroby (ang. <i>disease control rate</i> )
<b>DOCR</b>	czas trwania całkowitej odpowiedzi (ang. <i>duration of complete response</i> )
<b>DOR</b>	czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i> )
<b>EAS</b>	zestaw analizy skuteczności (ang. <i>efficacy analysis set</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EPAR</b>	(ang. <i>European Public Assessment Report</i> )
<b>ESMO</b>	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> )
<b>FAERS</b>	(ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i> )
<b>FDA</b>	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>G-BA</b>	(niem. <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i> )
<b>GCB</b>	podtyp z komórek ośrodków rozmnażania (ang. <i>germinal center B-cell type</i> )
<b>HGBCL</b>	chłoniak z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (ang. <i>high-grade B-cell lymphoma</i> )
<b>HIV</b>	ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i> )
<b>ICANS</b>	zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ang. <i>immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome</i> )
<b>ICR</b>	niezależny centralny przegląd (ang. <i>independent central review</i> )
<b>IQWiG</b>	(niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> )
<b>IRR</b>	reakcje związane z infuzjami (ang. <i>infusion-related reactions</i> )
<b>ISRT</b>	radioterapia miejsca zajętego chorobą (ang. <i>involved-site radiation therapy</i> )
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>LY</b>	lata życia (ang. <i>life years</i> )

<b>MRI</b>	obrazowanie za pomocą rezonansu magnetycznego (ang. <i>magnetic resonance imaging</i> )
<b>NCCN</b>	(ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> )
<b>NCI-CTCAE</b>	wspólne kryteria terminologiczne zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu Raka (ang. <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> )
<b>NEC</b>	nie sklasyfikowane nigdzie indziej (ang. <i>not elsewhere classified</i> )
<b>NHL</b>	chłoniak typu non-Hodgkin (ang. <i>non-Hodgkin lymphoma</i> )
<b>NOS</b>	nieokreślony inaczej (ang. <i>not otherwise specified</i> )
<b>ORR</b>	odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i> )
<b>OS</b>	całkowite przeżycie (ang. <i>overall survival</i> )
<b>OUN</b>	ośrodkowy układ nerwowy
<b>PD</b>	progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i> )
<b>PET</b>	pozytonowa tomografia emisyjna (ang. <i>positron emission tomography</i> )
<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i> )
<b>PJP</b>	Zapalenie płuc wywołane <i>Pneumocystis Jirovecii</i> (ang. <i>Pneumocystis Jirovecii Pneumonia</i> )
<b>PR</b>	odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i> )
<b>PSURs</b>	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>periodic safety update reports</i> )
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>QW</b>	raz na tydzień (ang. <i>every week</i> )
<b>r/r DLBCL</b>	nawracający lub oporny na leczenie chłoniak rozlanym z dużych komórek B (ang. <i>relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma</i> )
<b>r/r FL</b>	nawracający lub oporny na leczenie chłoniak grudkowy (ang. <i>relapsed or refractory follicular lymphoma</i> )
<b>SAE</b>	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse events</i> )
<b>SAP</b>	plan analizy statystycznej (ang. <i>statistical analysis plan</i> )
<b>SD</b>	choroba stabilna (ang. <i>stable disease</i> )
<b>SOC</b>	klasyfikacji układów i narządów (ang. <i>system organ class</i> )
<b>TEAE</b>	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment- emergent adverse event</i> )
<b>TFL</b>	stransformowany chłoniak grudkowy (ang. <i>transformed follicular lymphoma</i> )
<b>TLS</b>	zespół rozpadu guza (ang. <i>tumour lysis syndrome</i> )
<b>TTCR</b>	czas do całkowitej odpowiedzi (ang. <i>time to complete response</i> )
<b>TTR</b>	czas do odpowiedzi (ang. <i>time to response</i> )
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i> )

---

## PODSUMOWANIE

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna
  - Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane aktualnie w Polsce:
    - polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem, tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem, glofitamab, lonkastuksymab tezyryny, epkorytamab, aksykabtagen cyloleucel, tisagenlecleucel oraz chemioterapia (m.in. cisplatyna i karboplatyna).
  - Za najbardziej odpowiednie komparatory w warunkach polskich dla ocenianej technologii przyjęto terapię z wykorzystaniem glofitamabu i leczenie ekporytamabem.
2. Siła interwencji
  - Skuteczność (cała kohorta DLBCL):
    - Mediana OS: 9,2 miesiąca, szacowany OS w 24 miesiącu 30,7%; mediana PFS: 4,4 miesiąca.
    - Brak dowodów dotyczących wpływu interwencji na jakość życia.
    - ORR: 52%; CR: ok. 31%.
    - Mediana DOR: 10,5 miesiąca; wysoki odsetek pacjentów ocenianych: 40%.
    - Wyniki w zakresie ORR i CR zbliżone pomiędzy badaniem rejestracyjnym Study 1625 i badaniem wspierającym Study 1333 (pacjenci po leczeniu CAR-T).
  - Bezpieczeństwo:
    - Częstość występowania jakichkolwiek TEAEs była zbliżona między schematami dawkowania (0,7/4/20/160 mg vs 1/20/160 mg).
    - Ciężkie TEAEs występujące w całej kohorcie DLBCL obejmowały najczęściej zaburzenia układu odpornościowego i stany towarzyszące, w tym CRS oraz zakażenia i zarażenia (zapalenie płuc oraz infekcje COVID-19).
    - Odnotowano łącznie 30 zgonów (ok. 14%), powiązanych z TEAEs, w całej kohorcie DLBCL. Wśród przyczyn zgonów najczęściej wymieniano: infekcje COVID-19, zapalenie płuc oraz sepsę.
3. Jakość dowodów naukowych (Study 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 (0,7/4/20/160 mg) został wprowadzony do badania dopiero po wystąpieniu CRS  $\geq 3$  stopnia u 9% pacjentów z B-NHL, którzy byli leczeni wg schematu 1/20/160 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 (0,7/4/20/160 mg).
4. Wielkość populacji docelowej
  - Nowe przypadki rocznie: 80 (60-100).
  - Szacowana populacja w pierwszym roku: 40 (30-50) osobo-lat.
  - Szacowana populacja w drugim roku (i w okresie stabilnym): 80 (60-110) osobo-lat.

---

# 1 KLUCZOWE INFORMACJE

## 1.1. Przedmiot analizy

Produkt leczniczy Ordspono (odronextamab) jest zarejestrowany we wskazaniu do stosowania w monoterapii u dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (r/r DLBCL), 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 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 ocenianej technologii jest zbliżony do obecnie refundowanych w Polsce opcji terapeutycznych tj. Tepkinly (epkorytamab) oraz Columvi (glofitamab) – przeciwciał bispecyficznych anty-CD20/CD3.

Lek Ordspono posiada status leku sierocego. 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

Rozlany chłoniak z dużych komórek B (DLBCL) jest agresywnym i najczęściej występującym chłoniakiem, stanowiącym około 30% wszystkich przypadków chłoniaka nieziarniczego (NHL). Mediana wieku pacjentów w momencie rozpoznania DLBCL wynosi 65 lat.

W ramach obecnego standardu leczenia około 60% pacjentów z DLBCL udaje się wyleczyć, jednak pacjenci z opornym/nawrotowym (r/r) DLBCL po co najmniej dwóch liniach terapii mają złe rokowanie. Wskaźniki całkowitej odpowiedzi (CR) wynoszą zwykle od 30% do 50% w różnych opcjach leczenia, a mediana przeżycia całkowitego (OS) wynosi około 6 miesięcy w trzeciej lub późniejszych liniach terapii.

Według wytycznych klinicznych możliwości leczenia pacjentów z r/r DLBCL są ograniczone, a dostępne opcje terapeutyczne dla tych, którzy zostali poddani dwóm lub większej liczbie rzutów leczenia, obejmują allo-HSCT oraz auto-HSCT (w przypadku chorych kwalifikujących się do przeszczepu), udział w badaniach klinicznych oraz opiekę paliatywną. Jedynie wytyczne NCCN 2024 opublikowane zostały po dacie dopuszczenia do obrotu przez EMA ocenianego produktu leczniczego. W wytycznych tych, dla pacjentów w przedmiotowym wskazaniu, zaleca się m.in. leczenie z wykorzystaniem przeciwciał bispecyficznych, tj. epkorytamabu i glofitamabu, nie wymieniono jednak odronextamabu. Dodatkowo, zalecenia ujęte w odnalezionych wytycznych obejmują terapię CAR-T, leczenie z wykorzystaniem lonkastuksymabu tezyryny, selineksoru lub polatuzumabu wedotyny (w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem) oraz piksantron w wybranych sytuacjach klinicznych.

Substancja czynna odronextamab nie była wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT. Odnaleziono szesnaście innych substancji czynnych ocenianych przez Agencję. Prezes Agencji, biorąc pod uwagę Stanowisko Rady Przejrzystości, zarekomendował objęcie refundacją substancji czynnych lenalidomid, glofitamab, epkorytamab oraz polatuzumab wedotyny pod warunkiem pogłębienia zaproponowanego oraz wdrożenia dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka.

Produkty lecznicze Polivy (polatuzumab wedotyny), Yescarta (aksykabtagen cyloleucel), Kymriah (tisagenlecleucel) oraz Tepkinly (epkorytamab), Columvi (glofitamab) i Zynlonta (lonkastuksymab tezyryny) są aktualnie refundowane w Polsce w ramach programu lekowego: B.12.FM.: „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”.

Biorąc pod uwagę dostępne opcje terapeutyczne w Polsce oraz aktualne zalecenia dotyczące leczenia pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie DLBCL po dwóch lub większej liczbie rzutów leczenia ogólnoustrojowego, za najbardziej odpowiednie komparatory dla leku Ordspono uznano glofitamab i epkorytamab. Obie technologie są przeciwciałami bispecyficznymi anty-CD20/CD3.

W opinii Przewodniczącej Stowarzyszenia „Przebiśnieg”, 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 DLBCL w ocenianym wskazaniu.

Oszacowane przez AOTMIIT przewidywane lata życia dla populacji generalnej wyniosły 19,88. Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii wyniosłyby 18,21, a w przypadku pierwszego przyjętego komparatora (glofitamab) 18,24. Zyskane lata życia związane z zastosowaniem ocenianej interwencji wyniosłyby 0,03, co stanowi 0% zyskanych lat życia w stosunku do przewidywanego przeżycia populacji generalnej. W przypadku drugiego przyjętego komparatora (epkorytamab) oszacowane utracone lata życia związane z chorobą wyniosłyby 17,65. Zyskane lata życia związane z zastosowaniem ocenianej interwencji wyniosłyby natomiast -0,56, co stanowi -3% zyskanych lat życia w stosunku do przewidywanego przeżycia populacji generalnej.

Uzyskane wyniki należy interpretować z dużą ostrożnością m.in. z uwagi na fakt, iż wykonane oszacowania dotyczą danych uzyskanych w różnych badaniach klinicznych, dotyczących różnych populacji zdefiniowanych odmiennymi kryteriami włączenia.

### 1.3. Wielkość populacji docelowej

W Polsce pacjenci z DLBCL, mogą być leczeni w ramach programu lekowego: B.12.FM: „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10:C82, C83, C85)”. Program ten zawiera 7 różnych schematów leczenia, które mogą zostać przyjęte przez chorych z DLBCL po więcej niż II liniach leczenia. Na podstawie tych informacji założono, że część chorych przyjmie jedną z 7 dostępnych terapii, a 1/8 pacjentów przyjmie lek Ordspono.

Roczna liczba nowych przypadków z opornym i nawrotowym DLBCL po II linii leczenia, którzy mogliby być zakwalifikowani do stosowania leku Ordspono oszacowana została na 80 (60-110) osób rocznie.

Lek stosowany jest, dopóki obserwowana jest korzyść kliniczna. Na podstawie wykresu Kapłana-Meiera z badania rejestracyjnego, przy pomocy pakietu *IPDfromKM* w środowisku R, wyliczono i odczytano, z wykorzystaniem rozkładu normalnego, wartość oczekiwaną PFS wynoszącą 11,9 miesiąca, którą następnie przyjęto jako średni czas leczenia w oszacowaniach liczby pacjentów wymagających terapii w pierwszym roku i kolejnych latach. W związku z tym nie należy spodziewać się kumulacji pacjentów w kolejnym roku. Szacuje się, że w pierwszym roku populacja docelowa wyniesie ok. 40 (30-50) osobo-lat. W okresie stabilnym populacja docelowa wyniesie ok. 80 (60-110) osobo-lat.

### 1.4. Ocena jakości dowodów naukowych

Głównym badaniem rejestracyjnym dla technologii lekowej Ordspono było wielośrodkowe badanie II fazy Study 1625. Głównym ograniczeniem wynikającym z metodyki ww. 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 (0,7/4/20/160 mg). Dodatkowo, u ok. 20% pacjentów zgłoszono istotne odchylenia od protokołu, w tym uczestnictwo w badaniu, pomimo braku spełnienia kryteriów włączenia. Dodatkowym ograniczeniem jest brak danych dotyczących jakości życia. 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.

### 1.5. Ocena siły interwencji

#### Podsumowanie skuteczności

Skuteczność leku Ordspono oceniano w oparciu o wyniki jednoramiennego, głównego badania rejestracyjnego Study 1625 oraz badania wspierającego Study 1333. Wszyscy pacjenci mieli opornego na leczenie lub nawrotowego DLBCL i byli leczeni w schemacie dawkowania 1/20/160 mg lub 0,7/4/20/160 mg.

Mediana OS w badaniu Study 1625 była wyższa w grupie 1/20 i wyniosła 9,6 miesiąca (95% CI: 7,1; 19,8), w porównaniu do grupy 0,7/4/20, w której wyniosła 7,9 miesiąca (95% CI: 4,4; 15,3). Dla wszystkich pacjentów z DLBCL łącznie mediana OS wyniosła 9,2 miesiąca (95% CI: 6,5; 12,7). Mediana PFS była zbliżona między schematami dawkowania 1/20 i 0,7/4/20 – dla wszystkich pacjentów z DLBCL łącznie wyniosła 4,4 miesiąca (95% CI: 3,6; 5,9).

---

W ocenie ICR, ORR był zbliżony pomiędzy schematami dawkowania i wyniósł ok. 52%. Osiągnięto zatem założony w hipotezie wynik. Podobnie DCR, który wyniósł w obu grupach ok. 60%. Z kolei CR była wyższa w grupie 1/20 niż w grupie 0,7/4/20 (34,3% vs. 28,3%). W całej kohorcie DLBCL CR wyniosła ok. 32%.

Mediana DOR, w ocenie ICR, była wyższa w grupie 1/20 w porównaniu do grupy 0,7/4/20 (17,9 vs. 8,6 miesiąca). W całej kohorcie DLBCL mediana ta wyniosła 10,5 miesiąca. Podobnie w przypadku wyników uzyskanych dla DOCR, stwierdzono wyższą medianę w grupie 1/20 (13,9 miesiąca) w zestawieniu z wynikami w grupie 0,7/4/20 (36,3 miesiąca). Mediana DOCR dla wszystkich pacjentów z DLBCL wyniosła natomiast 17,9 miesiąca. Wyniki TTR i TTCR były spójne pomiędzy grupami, a uzyskana mediana wyniosła ok. 2,6 miesiąca w przypadku obu tych punktów końcowych.

Analiza danych z badania Study 1333 wykazała, że u pacjentów z DLBCL, którzy mieli progresję po CAR-T (N=60), wyniki w zakresie ORR i CR były zbliżone do wyników uzyskanych w całej kohorcie DLBCL badania Study 1625 (kolejno: 48% vs. 52% dla ORR; 32% vs. 31% dla CR). Z kolei mediana DOR w badaniu Study 1333 była wyższa niż w głównym badaniu rejestracyjnym (kolejno: 15 miesięcy vs. 10,5 miesiąca).

Należy zaznaczyć, że w badaniach nie zastosowano komparatora, a porównania dokonywano pomiędzy dwoma schematami dawkowania ocenianej substancji czynnej. Pierwotnie zastosowany schemat dawkowania 1/20 mg, w badaniach 1625 i 1333, wywołał CRS  $\geq 3$  stopnia u 9% pacjentów z B-NHL. W konsekwencji czasowo wstrzymano rekrutację w obu badaniach i wdrożono zwiększoną premedykację oraz zmodyfikowany schemat dawkowania – 0,7/4/20 mg. Ponadto, w trakcie trwania badania wprowadzono poprawki protokołu, które uwzględniały liczne zmiany w projekcie badania, w tym dotyczące liczby i kryteriów doboru kohort, czasu trwania leczenia, wielkości próby oraz analiz statystycznych. W związku z powyższym Study 1625 zostało uznane za badanie eksploracyjne, a na jego podstawie nie można jednoznacznie wnioskować o skuteczności odronextamabu u pacjentów w ocenianym wskazaniu. Obecnie brak jest badania RCT dla technologii lekowej Orspono.

#### Podsumowanie bezpieczeństwa

Dane z oceny bezpieczeństwa stosowania leku Orspono pochodzą z głównego badania rejestracyjnego Study 1625 oraz wspomagającego badania 1333, w którym obserwowano wszystkich pacjentów z DLBCL, którzy zostali włączeni do grupy dawkowania 160 mg raz w tygodniu (QW) i otrzymali co najmniej 1 dawkę odronextamabu. Pacjenci byli leczeni zgodnie z dwoma schematami dawkowania 1/20/160 mg lub 0,7/4/20/160 mg.

Częstość występowania jakichkolwiek TEAEs była zbliżona między grupami i wyniosła 100% w grupie 1/20 i 99,2% w grupie 0,7/4/20. W całej kohorcie DLBCL częstość ta wyniosła 99,5%. Wśród najczęściej występujących TEAEs wśród wszystkich pacjentów z DLBCL wymieniano zaburzenia układu odpornościowego i stany towarzyszące (55,7%), w tym CRS (55,3%), gorączkę (41,1%) oraz anemię (39,3%).

Najczęściej występujące TEAE  $\geq 3$  stopnia, w kohorcie DLBCL, obejmowały zaburzenia hematologiczne tj. anemię (22,4%), neutropenię (16,9%) i obniżoną liczbę neutrofilii (13,2%), a także zakażenia dolnych dróg oddechowych i płuc (11,4%).

Wśród ciężkich TEAEs w kohorcie pacjentów z DLBCL najczęściej wymieniano zaburzenia układu odpornościowego, w tym CRS oraz zakażenia i zarażenia (m.in. zakażenia dolnych dróg oddechowych i płuc oraz infekcje COVID-19).

Odnotowano łącznie 30 zgonów w kohorcie pacjentów z DLBCL, powiązanych z TEAE. Wśród przyczyn zgonów najczęściej wymieniano infekcje COVID-19, zapalenie płuc oraz sepsę. Interpretacja wskaźników śmiertelności z powodu infekcji w badaniach jednoramiennych dotyczących nowotworów hematologicznych jest jednak ograniczona. Co równie istotne, badania te były prowadzone podczas pandemii COVID-19.

## 1.6. Ocena ekonomiczna

Brak jest dowodów na wartość dodaną związaną ze stosowaniem ocenianej interwencji względem obecnie refundowanych w Polsce komparatorów (tj. Tepkinly i Columvi).

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

- w wariancie oczekiwanym: **0,99** LY;
- w wariancie optymistycznym: **1,17** LY;
- w wariancie pesymistycznym: **0,82** LY.

---

Ze względu na brak dowodów naukowych wskazujących na wyższość ocenianej interwencji (główne badanie rejestracyjne Study 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 [REDACTED] 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, otwarta próba, 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

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie</b>	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; nr GTIN: brak; 80 mg – każda jednodawkowa fiołka w 4 ml roztworu zawiera 80 mg odronextamabu w stężeniu 20 mg/ml; nr GTIN: brak; 320 mg – każda jednodawkowa fiołka w 16 ml roztworu zawiera 320 mg odronextamabu w stężeniu 20 mg/ml; nr GTIN: brak.																													
<b>Substancja czynna</b>	Odronextamab																													
<b>Oceniane wskazanie</b>	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. <b>Kod ICD-10:</b> C83.3 <b>Kod ICD-11:</b> 2A81, XH9B17, XH3N15, XH1QK0, XH8657, XH2MP0 <b>Kod ORPHA:</b> 544																													
<b>Pozostałe zarejestrowane wskazania</b>	Produkt leczniczy 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.																													
<b>Dawkowanie</b>	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.  <b>Tabela 1. Schemat dawkowania produktu leczniczego Ordspono</b> <table border="1" data-bbox="448 1182 1449 1753"> <thead> <tr> <th colspan="2">Dni leczenia</th> <th>Dawka leku</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="6"><b>Cykl 1 (stopniowe zwiększanie dawki)</b></td> <td>Dzień 1</td> <td>0,2 mg</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"><b>Cykle 2 do 4</b></td> <td>Dzień 1</td> <td>160 mg</td> </tr> <tr> <td>Dzień 8</td> <td>160 mg</td> </tr> <tr> <td>Dzień 15</td> <td>160 mg</td> </tr> <tr> <td><b>Leczenie podtrzymujące (co 2 tygodnie)</b></td> <td>Rozpocząć 1 tydzień po zakończeniu cyklu 4</td> <td>320 mg</td> </tr> <tr> <td><b>Leczenie podtrzymujące (co 4 tygodnie)</b></td> <td>Jeżeli pacjent przez 9 miesięcy wykazuje całkowitą odpowiedź (ang. <i>complete response, CR</i>), dawkę podtrzymującą leku należy podawać co 4 tygodnie</td> <td>320 mg</td> </tr> </tbody> </table> Lek Ordspono należy podawać do momentu wystąpienia progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności.	Dni leczenia		Dawka leku	<b>Cykl 1 (stopniowe zwiększanie dawki)</b>	Dzień 1	0,2 mg	Dzień 2	0,5 mg	Dzień 8	2 mg	Dzień 9	2 mg	Dzień 15	10 mg	Dzień 16	10 mg	<b>Cykle 2 do 4</b>	Dzień 1	160 mg	Dzień 8	160 mg	Dzień 15	160 mg	<b>Leczenie podtrzymujące (co 2 tygodnie)</b>	Rozpocząć 1 tydzień po zakończeniu cyklu 4	320 mg	<b>Leczenie podtrzymujące (co 4 tygodnie)</b>	Jeżeli pacjent przez 9 miesięcy wykazuje całkowitą odpowiedź (ang. <i>complete response, CR</i> ), dawkę podtrzymującą leku należy podawać co 4 tygodnie	320 mg
Dni leczenia		Dawka leku																												
<b>Cykl 1 (stopniowe zwiększanie dawki)</b>	Dzień 1	0,2 mg																												
	Dzień 2	0,5 mg																												
	Dzień 8	2 mg																												
	Dzień 9	2 mg																												
	Dzień 15	10 mg																												
	Dzień 16	10 mg																												
<b>Cykle 2 do 4</b>	Dzień 1	160 mg																												
	Dzień 8	160 mg																												
	Dzień 15	160 mg																												
<b>Leczenie podtrzymujące (co 2 tygodnie)</b>	Rozpocząć 1 tydzień po zakończeniu cyklu 4	320 mg																												
<b>Leczenie podtrzymujące (co 4 tygodnie)</b>	Jeżeli pacjent przez 9 miesięcy wykazuje całkowitą odpowiedź (ang. <i>complete response, CR</i> ), dawkę podtrzymującą leku należy podawać co 4 tygodnie	320 mg																												
<b>Droga podania</b>	Infuzja dożylna																													

<b>Mechanizm działania</b>	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 cytotoksycznej odpowiedzi limfocytów T, co z kolei powoduje ukierunkowaną lizę komórek docelowych, w tym złośliwych limfocytów B.
<b>Grupa ATC</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe; inne przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciało-lek, kod ATC: jeszcze nieprzydzielony.
<b>Status leku sierocego</b>	Tak Ordspono został uznany przez KE za lek sierocy w leczeniu chłoniaka rozlanego z dużych komórek B w dniu 18 lipca 2022 r. Nr oznaczenia UE: EU/3/22/2656
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	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.
<b>Data dopuszczenia do obrotu</b>	Data dopuszczenia do obrotu: 22.08.2024 r. Nr dopuszczenia do obrotu: Ordspono 2 mg – EU/1/24/1843/001; Ordspono 80 mg – EU/1/24/1843/002; Ordspono 320 mg – EU/1/24/1843/003.
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Regeneron Ireland DAC One Warrington Place Dublin 2, D02 HH27, Irlandia

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie ChPL Ordspono, [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/ordspono-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/ordspono-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 21.11.2024] oraz EPAR Ordspono, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ordspono-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ordspono-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 21.11.2024].

Substancja czynna leku – 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 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 innych leków stosowanych w leczeniu chłoniaka rozlanego z dużych komórek B tj. Tepkinly (epkorytamab) oraz Columvi (glofitamab), które są aktualnie refundowane w Polsce (wszystkie stanowią przeciwciała bispecyficzne anty-CD20/CD3).

## 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, polisorbitat 80 (E433).

*Komentarz analityków:*

*Według 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 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 ciążyowego 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 rozlanym z dużych komórek B (r/r DLBCL), 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 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 ocenianej technologii jest zbliżony do obecnie refundowanych w Polsce opcji terapeutycznych tj. Tepkinly (epkorytamab) oraz Columvi (glofitamab) – przeciwciał bispecyficznych anti-CD20/CD3.

Lek Ordspono posiada status leku sierocego. 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 ogólne<sup>1</sup>

**Chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL)**

**Kod ICD-10:**

C83.3

**Kod ICD-11:**

2A81, XH9B17, XH3N15, XH1QK0, XH8657, XH2MP0

**Kod ORPHA:**

544

Rozlany chłoniak z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL) jest najczęściej występującym chłoniakiem, stanowiącym około 30% wszystkich przypadków chłoniaka nieziarnicznego (NHL) (Chihara, 2022). Mediana wieku pacjentów w momencie rozpoznania DLBCL wynosi 65 lat.

Jako czynniki ryzyka DLBCL zidentyfikowano: wywiad rodzinny w kierunku chłoniaka, choroby autoimmunologiczne, zakażenie wirusem HIV, seropozytywność wobec wirusa zapalenia wątroby typu C, wysoką masę ciała w młodym wieku oraz niektóre ekspozycje zawodowe (wytyczne ESMO 2015). Według EPAR Ordspono, DLBCL jest szybko rosnącym, agresywnym podtypem chłoniaka, z medianą przeżycia wynoszącą mniej niż 1 rok w przypadku braku leczenia. Markery molekularne, takie jak rearanżacje genów MYC, BCL2 i BCL6, są związane z niekorzystnym rokowaniem. Również cechy molekularne określone na podstawie profilu ekspresji genów (Schmitz, 2018) mają znaczenie prognostyczne.

Pacjenci z rozlanym chłoniakiem z dużych komórek B często zgłaszają się do lekarza z szybko powiększającymi się węzłami chłonnymi lub zmianami pozawęzłowymi oraz objawami ogólnymi (tzw. objawy B), do których należą: niewyjaśniona gorączka >38°C, obfite nocne poty oraz utrata masy ciała >10% w ciągu 6 miesięcy.

W ramach obecnego standardu leczenia około 60% pacjentów z DLBCL udaje się wyleczyć (He, 2021), jednak pacjenci z opornym/nawrotowym (r/r) DLBCL po co najmniej dwóch liniach terapii mają złe rokowanie. Wskaźniki całkowitej odpowiedzi (CR) wynoszą zwykle od 30% do 50% w różnych opcjach leczenia, a mediana przeżycia całkowitego (OS) wynosi około 6 miesięcy w trzeciej lub późniejszych liniach terapii (Radford, 2019).

Leczenie pacjentów z nawrotem lub opornością na leczenie zwykle obejmuje schematy chemioterapii z immunoterapią, takie jak R-ICE (rytuksymab, ifosfamid, karboplatyna, fosforan etopozyny) lub R-DHAP (rytuksymab, deksametazon, cytarabina, cisplatyna). Jeśli choroba jest wrażliwa na chemioterapię i pacjent jest w stanie tolerować agresywne leczenie, stosuje się autologiczną transplantację komórek macierzystych (ang. *autologous stem cell support/transplantation*, ASCT). W trzeciej linii leczenia dostępne są trzy terapie CAR-T ukierunkowane na CD19 (Yescarta, Breyanzi, Kymriah) oraz lonkastuksymab tezyryny stanowiący koniugat przeciwciała anti-CD19 i czynnika alkilującego. Opcje leczenia dla pacjentów niekwalifikujących się do ASCT lub CAR-T obejmują natomiast terapię opartą na gemcytabinie i oksaliplatynie, polatuzumabie wedotyny w połączeniu z bendamustyną i rytuksymabem oraz tafasytamabie w kombinacji z lenalidomidem. W ramach terapii DLBCL dostępne są również przeciwciała bispecyficzne CD20/CD3 tj. glofitamab oraz epkorytamab.

---

<sup>1</sup> EPAR Ordspono, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ordspono-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ordspono-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 22.11.2024]

---

## 3.2 Przegląd 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 22.11.2024 r., zaktualizowano w dniu 10.01.2025 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 rozlanym z dużych komórek B (r/r DLBCL), 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 DLBCL. Dokumenty PTOK oraz ESMO zostały opublikowane przed datą dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Ordspono na terenie Unii Europejskiej.

Możliwości leczenia pacjentów z nawrotem lub progresją po leczeniu drugiego rzutu DLBCL są ograniczone i nie ma konsensusu co do optymalnego leczenia. Wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne (PTOK 2020, ESMO, 2015 oraz NCCN 2024) zalecają przeszczep allogenicznym krwiotwórczym komórek macierzystych (ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*, allo-HSCT) (kat. IIB wg PTOK i 2A wg NCCN) lub przeszczep autologicznym krwiotwórczym komórek macierzystych (ang. *autologous hematopoietic stem cell transplantation*, auto-HSCT) (kat. IA wg PTOK) dla pacjentów kwalifikujących się do transplantacji.

Dla chorych niekwalifikujących się do przeszczepu wytyczne rekomendują udział w badaniach klinicznych oraz opiekę paliatywną (ESMO 2015 i NCCN 2024). Według PTOK 2020 wartościową opcją terapeutyczną dla tych pacjentów jest również polatuzumab wedotyny (zwłaszcza w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem) oraz piksantron. W dokumencie NCCN 2025, w ramach leczenia w trzeciej i kolejnej linii, pacjentom z r/r DLBCL zaleca się terapię CAR-T (aksykabtagen cyloleucel, lizokaptagen maraleucel i tisagenlecleucel), leczenie z wykorzystaniem przeciwciał bispecyficznych tj. epkorytamab i glofitamab oraz terapię z wykorzystaniem lonkastuksymabu tezyryny i selineksoru (kat. 2A wg NCCN).

### Wnioski:

Według wytycznych opcje leczenia pacjentów z r/r DLBCL, którzy zostali poddani dwóm lub większej liczbie rzutów leczenia, obejmują allo-HSCT oraz auto-HSCT (w przypadku chorych kwalifikujących się do przeszczepu), udział w badaniach klinicznych oraz opiekę paliatywną. Pacjentom zaleca się również terapię CAR-T, leczenie z wykorzystaniem przeciwciał bispecyficznych (epkorytamab i glofitamab), terapię z wykorzystaniem lonkastuksymabu tezyryny, selineksoru lub polatuzumabu wedotyny (w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem), a także piksantron w wybranych sytuacjach klinicznych.

### 3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

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

**Tabela 2. Rekomendacje Agencji dotyczące wskazania: leczenie chłoniaka nieziarniczego rozlanego, (wielokomórkowego) (ICD10: C83.3, 85.1, 85.7) obejmujące populację w ocenianym wskazaniu**

Numer zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RK/RP oraz rekomendacje prezesa AOTM/AOTMiT
<b>Zynlonta (lonkastuksymab tezyryna)</b>				
41/2023	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 61/2024 z dnia 1 lipca 2024 roku.	Chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)	<a href="https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/041/SRP/Us_163_20240701_s_61_Zynlonta_w%20ref_zacz2_REOPTR.pdf">https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/041/SRP/Us_163_20240701_s_61_Zynlonta_w%20ref_zacz2_REOPTR.pdf</a>	Rada Przejrzystości <b>uznaje za zasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Zynlonta (lonkastuksymab tezyryna), w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.  Ponadto, Rada Przejrzystości uważa za zasadne pogłębienie instrumentu dzielenia ryzyka i podkreśla, że lek powinien być dostępny jedynie po niepowodzeniu terapii CAR-T lub przeciwciałami bi-specyficznymi lub przy przeciwwskazaniach do tych terapii. Główne argumenty decyzji obejmowały natomiast wciąż niezaspokojoną potrzebę medyczną w III linii leczenia DLBCL, rekomendacje międzynarodowych towarzystw naukowych oraz opinie ekspertów.
41/2024	Rekomendacja nr 65/2024 z dnia 2 lipca 2024 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.	Chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)	<a href="https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/041/REK/2024%2007%2002%20BP%20Rekomendacja%20nr%2065%202024%20Zynlonta%20BIP_REOPTR.pdf">https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/041/REK/2024%2007%2002%20BP%20Rekomendacja%20nr%2065%202024%20Zynlonta%20BIP_REOPTR.pdf</a>	Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> objęcia refundacją produktu leczniczego Zynlonta (lonkastuksymab tezyryna) w programie lekowym B.12 „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)” na zaproponowanych warunkach.  W uzasadnieniu decyzji podkreślono, że w populacji docelowej, poza leczeniem finansowanym w programie, pacjenci mają również dostęp do licznych schematów chemioterapii, względem których oceniany lek jest nieoptymalny. Uznaje się, zatem że populacja docelowa aktualnie nie ma niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej. Prezes Agencji, mając na uwadze istotę problemu zdrowotnego, uznaje za zasadne ewentualne finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych po spełnieniu następującego warunku: pogłębienie zaproponowanego oraz wprowadzenie dodatkowego mechanizmu podziału ryzyka.
<b>Columvi (glofitamab)</b>				
19/2024	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 40/2024 z dnia 29 kwietnia 2024 roku.	Chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)	<a href="https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/019/SRP/Us_99_20240429_s_40_Columvi_glofitamabum_w_ref_zacz_REOPTR.pdf">https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/019/SRP/Us_99_20240429_s_40_Columvi_glofitamabum_w_ref_zacz_REOPTR.pdf</a>	Rada Przejrzystości <b>uznaje za zasadne</b> objęcie refundacją produktów leczniczych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Columvi (glofitamab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg,</li> <li>• Columvi (glofitamab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2,5 mg,</li> </ul> w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka

Numer zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RK/RP oraz rekomendacje prezesa AOTM/AOTMiT
				<p>ograniczającego w większym stopniu wydatki płatnika publicznego.</p> <p>Jako główne argumenty decyzji wskazano, że dostępne dowody wskazują, że leczenie głołitamabem jest skuteczną opcją terapeutyczną w określonej grupie chorych z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), a lek jest efektywny kosztowo.</p>
	<p>Rekomendacja nr 42/2024 z dnia 30 kwietnia 2024 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.</p>	<p>Chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)</p>	<p><a href="https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/019/REK/2024%2004%2030%20RP%20nr%2042%2024%20Columvi_BIP_R_EOPTR.pdf">https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/019/REK/2024%2004%2030%20RP%20nr%2042%2024%20Columvi_BIP_R_EOPTR.pdf</a></p>	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości i dostępne dowody naukowe, <b>rekomenduje</b> objęcie refundacją produkt leczniczy Columvi (głołitamab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie po spełnieniu określonych warunków.</p> <p>W opinii podkreślono jednak, że analiza kliniczna dla głołitamabu obarczona jest ograniczeniami związanymi głównie z brakiem randomizowanych badań bezpośrednio porównujących lek z komparatorami. Analizę kliniczną oparto natomiast na wynikach porównania pośredniego, które cechują się metodologicznie niższą wiarygodnością niż porównania bezpośrednie.</p>
<b>Tepkinly (epkorytamab)</b>				
17/2024	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 38/2024 z dnia 22 kwietnia 2024 roku.</p>	<p>Chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)</p>	<p><a href="https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/017/SRP/U94_20240422_s38_Tepkinly_w%20ref_zacz.pdf">https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/017/SRP/U94_20240422_s38_Tepkinly_w%20ref_zacz.pdf</a></p>	<p>Rada Przejrzystości <b>uznaje za zasadne</b> objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tepkinly (epcoritamabum), koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 4 mg/0,8 ml,</li> <li>• Tepkinly (epcoritamabum), roztwór do wstrzykiwań, 48 mg,</li> </ul> <p>w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka ograniczającego w większym stopniu wydatki płatnika publicznego.</p> <p>W uzasadnieniu decyzji podkreślono, że dostępne dowody wskazują, że leczenie epkorytamabem jest skuteczną opcją terapeutyczną w określonej grupie chorych z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL). Wskazano również na efektywność kosztową leku Tepkinly.</p>
	<p>Rekomendacja nr 40/2024 z dnia 29 kwietnia 2024 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.</p>	<p>Chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)</p>	<p><a href="https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/017/REK/2024%2004%2025%20BP%20Rekomendacja%20nr%2040_2024_Tepkinly_publicacja_REOPTR.pdf">https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/017/REK/2024%2004%2025%20BP%20Rekomendacja%20nr%2040_2024_Tepkinly_publicacja_REOPTR.pdf</a></p>	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości i dostępne dowody naukowe, <b>rekomenduje</b> objęcie refundacją produkt leczniczy Tepkinly (epkorytamab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie przy spełnieniu określonych warunków.</p>
<b>Breyanzi (lizokaptagen maraleucel)</b>				
Wykaz TLI 2023	15.03.2023 r.	<p>Dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po zastosowaniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego</p>	<p><a href="https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/s/wykaz_tli/2023/2023%2003%2031%20BP.425.1.2023%20Wykaz%20TLI.pdf">https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/s/wykaz_tli/2023/2023%2003%2031%20BP.425.1.2023%20Wykaz%20TLI.pdf</a></p>	<p>Breyanzi (lizokaptagen maraleucel) w ocenianym wskazaniu znajdował się na liście technologii lekowych zakwalifikowanych do oceny, nie znalazł się on jednak na liście leków o wysokim poziomie innowacyjności na rok 2023.</p>
<b>Lenalidomid w skojarzeniu z tafasytamabem (Minjuvi)</b>				

Numer zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RK/RP oraz rekomendacje prezesa AOTM/AOTMiT
14/2023	Opinia Rady Przejrzystości nr 14/2023 z dnia 13 lutego 2023 roku.	Pacjenci z nawrotowym albo opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (ang. <i>diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL</i> ), którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych: - (ICD10: C83.3) - wielkomórkowy (rozlany)	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/151/ORP/U_7_31_13022023_o_14_lenalidomid_off%20label_zacz_REOPT_R.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/151/ORP/U_7_31_13022023_o_14_lenalidomid_off%20label_zacz_REOPT_R.pdf</a>	„Rada Przejrzystości <b>uznaje za zasadne</b> objęcie refundacją substancji czynnej lenalidomidu w skojarzeniu z tafasytamabem we wskazaniu: leczenie chłoniaka nieziarniczego rozlanego (wielkomórkowego) (ICD-10: C83.3).  „Zgodnie z ChPL tafasytamab jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z lenalidomidem, a następnie w monoterapii w leczeniu pacjentów dorosłych z nawrotową albo oporną na leczenie postacią chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B (ang. <i>diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL</i> ), którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (ang. <i>autologous stem cell transplant, ASCT</i> ). Natomiast nie ma takiego zapisu w ChPL leku lenalidomid.”
Wykaz TLI 2022	Opinia Rady Przejrzystości nr 25/2022 z dnia 21 lutego 2022 roku.	Oporny / nawrotowy chłoniak nieziarniczy rozlany z dużych komórek B	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2022/ORP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2022/ORP.pdf</a>	Rada Przejrzystości <b>rekomenduje uwzględnienie</b> w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności następujących pozycji, spośród przedstawionych przez Agencję do oceny Rady:  Minjuvi (tafasytamab) we wskazaniu: nawrotowa albo oporna na leczenie postaci chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B (ang. <i>diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL</i> ), w skojarzeniu z lenalidomidem, a następnie w monoterapii w leczeniu pacjentów dorosłych, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (ang. <i>autologous stem cell transplant, ASCT</i> ).
<b>Oksaliplatylna</b>				
6/2022	Opinia Rady Przejrzystości nr 10/2022 z dnia 24 stycznia 2022 roku.	Rozlany chłoniak z dużych komórek B (ICD10: C83.3)	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/006/ORP/U_4_22_24012022_o_10_oxaliplatinum_off%20label.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/006/ORP/U_4_22_24012022_o_10_oxaliplatinum_off%20label.pdf</a>	Rada Przejrzystości <b>uznaje za zasadne</b> objęcie refundacją substancji czynnej oxaliplatinu we wskazaniu: leczenie rozlanego chłoniaka z dużych komórek B (ICD10: C83.3) (wskazanie inne, niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego).  „Nie odnaleziono wytycznych dotyczących stosowania oxaliplatinu w tym wskazaniu. W przypadku większości badań schematy zawierające oxaliplatinę stosowano w co najmniej drugiej linii leczenia u pacjentów w zaawansowanym stadium choroby.”
198/2017	Opinia Rady Przejrzystości nr 2/2018 z dnia 8 stycznia 2018 roku.	Chłoniak rozlany z dużych komórek B – DLBCL	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/198/ORP/U_2_11_opinia_2_oksaliplatylna_off-label.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/198/ORP/U_2_11_opinia_2_oksaliplatylna_off-label.pdf</a>	Rada Przejrzystości <b>uważa za zasadne</b> objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną oksaliplatinę we wskazaniach pozarejestacyjnych: chłoniak rozlany z dużych komórek B – DLBCL (ICD-10 C83, C85.7) (...).  Jednocześnie Rada Przejrzystości <b>uważa za niezasadne</b> objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną oksaliplatinę we wskazaniach pozarejestacyjnych: chłoniak grudkowy – transformacja w DLBCL (ICD-10 C82, C83, C85.7), chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7).
<b>Polivy (polatuzumab vedotyny)</b>				
32/2023	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 72/2023 z dnia 3 lipca 2023 roku.	Chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)	<a href="https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/032/SRP/U_26_188_03072023_s_72_Polivy_polatuzumabu_m%20vedotinumu_w%20ref_zacz.pdf">https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/032/SRP/U_26_188_03072023_s_72_Polivy_polatuzumabu_m%20vedotinumu_w%20ref_zacz.pdf</a>	Rada Przejrzystości <b>uznaje za niezasadne</b> objęcie refundacją produktów leczniczych: <ul style="list-style-type: none"> <li>Polivy (polatuzumabum vedotinum), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 30 mg,</li> <li>Polivy (polatuzumabum vedotinum), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 140 mg,</li> </ul>

Numer zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RK/RP oraz rekomendacje prezesa AOTM/AOTMiT
				<p>w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”.</p> <p>„Przedmiot wniosku obejmował rozszerzenie refundacji Polivy o 1. linię leczenia w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną oraz prednizonem. Jako komparator wnioskodawca wskazał najlepszą terapię standardową (R-CHOP), tj. rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon.”.</p> <p>W uzasadnieniu decyzji podkreślono, że istnieje niewielka korzyść kliniczna, w tym brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy wnioskowaną technologią a komparatorem w zakresie przeżycia całkowitego (OS), jakości życia i bezpieczeństwa. Ponadto zwrócono uwagę na duże obciążenie dla budżetu i niepewność oszacowań dotyczących efektywności kosztowej leku.</p>
	Rekomendacja nr 73/2023 z dnia 3 lipca 2023 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.	Chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)	<a href="https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/032/REK/2023_07_03%20BP%20RP%2073_2023%20Polivy%20publikacja%20BIP_REOPTR.pdf">https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/032/REK/2023_07_03%20BP%20RP%2073_2023%20Polivy%20publikacja%20BIP_REOPTR.pdf</a>	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości i dostępne dowody naukowe, <b>nie rekomenduje</b> objęcia refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Polivy, polatuzumabum vedotinum, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 30 mg,</li> <li>• Polivy, polatuzumabum vedotinum, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 140 mg,</li> </ul> <p>we wskazaniu określonym w programie lekowym „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”, na zaproponowanych warunkach.</p>
45/2021	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 55/2021 z dnia 24 maja 2021 roku.	Oporny / nawrotowy chłoniak rozlany z dużych komórek B (ICD-10: C83)	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/045/SRP/U_22_127_2405_2021_s_55_Polivy_polatuzumabum_vedotinum_w_ref_zacz_REOPTR.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/045/SRP/U_22_127_2405_2021_s_55_Polivy_polatuzumabum_vedotinum_w_ref_zacz_REOPTR.pdf</a>	Rada Przejrzystości <b>uznaje za zasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Polivy (polatuzumabum vedotinum) w ramach programu lekowego: „Leczenie opornego / nawrotowego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) (ICD-10 C83)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem poprawienia RSS.
	Rekomendacja nr 55/2021 z dnia 28 maja 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.	Oporny / nawrotowy chłoniak rozlany z dużych komórek B (ICD-10: C83)	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/045/REK/2021_05_28_BP_rekomendacja_nr_55_2021_eg_z_do_wysylki_RTm_zaczerniona_REOPTR.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/045/REK/2021_05_28_BP_rekomendacja_nr_55_2021_eg_z_do_wysylki_RTm_zaczerniona_REOPTR.pdf</a>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje</b> objęcie refundacją leku Polivy (polatuzumab vedotyny) w ramach programu lekowego: „Leczenie opornego / nawrotowego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) (ICD-10 C83)” i wydawanie go bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej.</p> <p>„Warunkiem decyzji jest pogłębienie zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz wdrożenia dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka opartego o uzyskane efekty zdrowotne.”</p>
Wykaz TLI 2021	Opinia Rady Przejrzystości nr 35/2021 z dnia 22 lutego 2021 roku.	Nawrotowy / oporny chłoniak rozlany z dużych komórek B	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/ORP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/ORP.pdf</a>	<p>Rada Przejrzystości <b>uważa za zasadne</b> uwzględnienie w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności następujących pozycji, spośród przedstawionych przez Agencję do oceny Rady:</p> <p>7.Polivy (polatuzumab vedotyny) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.</p>
<b>Yescarta (aksykabtagen cyloleucel)</b>				

Numer zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RK/RP oraz rekomendacje prezesa AOTM/AOTMiT
Wykaz TLK	Opinia Rady Przejrzystości nr 119/2021 z dnia 23 sierpnia 2021 roku.	Nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużych komórek B, po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego u osób dorosłych	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tlk/Opinia_TLK.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tlk/Opinia_TLK.pdf</a>	W ocenie Rady, za technologie lekowe o wysokiej wartości klinicznej uznaje się: (...) 5. CAR-T (terapia adopcyjna komórkami CART) w ostrej białaczkę limfoblastycznej i w niektórych typach chłoniaka [Produkty lecznicze Tecartus, Kymriah, Yescarta];
333/2020	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 27/2021 z dnia 8 marca 2021 r.	Chłoniaki z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/333/SRP/08032021_s_27_Yescarta.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/333/SRP/08032021_s_27_Yescarta.pdf</a>	Rada Przejrzystości <b>uznaje za zasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Yescarta (akcykaptagen cyloleucel), w ramach programu lekowego „Leczenie akcykaptagenem cyloleucel chorych na chłoniaki z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.
	Rekomendacja nr 27/2021 z dnia 12 marca 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.	Chłoniaki z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/333/REK/27_2021_Yescarta.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/333/REK/27_2021_Yescarta.pdf</a>	Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> objęcia refundacją produktu leczniczego Yescarta (akcykaptagen cyloleucel) w ramach programu lekowego: „Leczenie akcykaptagenem cyloleucel chorych na chłoniaki z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)” na dotychczas proponowanych warunkach.  Biorąc pod uwagę szereg niepewności związanych z oszacowaniem efektów płynących z zastosowania produktu leczniczego Yescarta względem aktualnie stosowanego leczenia, a także szereg ograniczeń przedłożonych analiz wpływających na ich wiarygodność, uzasadniona pozostaje potrzeba dalszego monitorowania i ewaluacji danych ocenianej technologii medycznej. Mając na względzie istotność problemu zdrowotnego oraz wstępne wyniki badań, Prezes Agencji wskazuje na ewentualną zasadność objęcia refundacją przedmiotowej terapii, jednakże w ocenie Prezesa Agencji znacząco musiałyby ulec zmianie proponowane warunki refundacyjne i finansowe.
<b>Keytruda (pembrolizumab)</b>				
271/2020	Opinia Rady Przejrzystości nr 312/2020 z dnia 16 listopada 2020 roku.	Oporny, nawrotowy chłoniak z dużych komórek B (ICD-10: C83)	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/271/ORP/U_47_398_1611_2020_o_312_Keytruda_pembroli_zumab_RDTL_z_acz.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/271/ORP/U_47_398_1611_2020_o_312_Keytruda_pembroli_zumab_RDTL_z_acz.pdf</a>	Rada Przejrzystości <b>uważa za niezasadne</b> finansowanie ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab), we wskazaniu: oporny, nawrotowy chłoniak z dużych komórek B (ICD-10: C83).
	Opinia nr 154/2020 z dnia 20 listopada 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.	Oporny, nawrotowy chłoniak z dużych komórek B (ICD-10: C83)	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/271/REK/2020%2011%2020%20BP%20Opinia%20RDTL%20nr%20154_2020%20Keytruda_C83%20egz%20do%20wyslyki_RTm_czarna.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/271/REK/2020%2011%2020%20BP%20Opinia%20RDTL%20nr%20154_2020%20Keytruda_C83%20egz%20do%20wyslyki_RTm_czarna.pdf</a>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357) <b>opiniuje negatywnie</b> zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: oporny, nawrotowy chłoniak z dużych komórek B (ICD-10: C83), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.
<b>Revlimid (lenalidomid)</b>				
295/2020	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 295/2020 z dnia 2 listopada 2020 roku.	Chłoniak z komórek B, nieokreślony (ICD-10: C85.1)	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/256/ORP/U_45_378_0211_2020_o_295_Revlimid.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/256/ORP/U_45_378_0211_2020_o_295_Revlimid.pdf</a>	Rada Przejrzystości <b>uważa za zasadne</b> finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Revlimid (lenalidomid), we wskazaniu: chłoniak z komórek B, nieokreślony (ICD-10: C85.1).

Numer zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RK/RP oraz rekomendacje prezesa AOTM/AOTMiT
149/2020	Opinia Prezesa AOTMiT nr 149/2020 z dnia 6 listopada 2020 roku.	Chłoniak z komórek B, nieokreślony (ICD-10: C85.1)	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia/mz/2020/256/REK/149_2020_Revlimid.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia/mz/2020/256/REK/149_2020_Revlimid.pdf</a>	Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości <b>uważa za zasadne</b> finansowanie ze środków publicznych leku Revlimid (lenalidomid) we wskazaniu: chłoniak z komórek B, nieokreślony (ICD-10: C85.1), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.  „Uwzględniono, że na podstawie wytycznych klinicznych nie zidentyfikowano technologii alternatywnej rozumianej jako aktywne leczenie, możliwej do zastosowania w analizowanym wskazaniu.”
<b>Pixuvri (piksantron)</b>				
57/2020	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 57/2020 z dnia 9 marca 2020 roku.	Nawracający i oporny chłoniak o wysokim stopniu złośliwości B-komórkowy (ICD-10: C85.7)	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia/mz/2020/045/ORP/U_10_81_20030_9_o_57_Pixuvri_piksantron_RDTL.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia/mz/2020/045/ORP/U_10_81_20030_9_o_57_Pixuvri_piksantron_RDTL.pdf</a>	Rada Przejrzystości <b>uznaje za niezasadne</b> objęcie refundacją leku Pixuvri (piksantron) we wskazaniu: Nawracający i oporny chłoniak o wysokim stopniu złośliwości B-komórkowy (ICD-10: C85.7), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.
17/2020	Opinia nr 17/2020 z dnia 12 marca 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.	Nawracający i oporny chłoniak o wysokim stopniu złośliwości B-komórkowy (ICD-10: C85.7)	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia/mz/2020/045/REK/Rdtl_17_2020_Pixuvri_MKP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia/mz/2020/045/REK/Rdtl_17_2020_Pixuvri_MKP.pdf</a>	Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości i dostępne dowody naukowe, <b>uważa za niezasadne</b> finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL), produktu leczniczego Pixuvri (piksantron) we wskazaniu: nawracający i oporny chłoniak o wysokim stopniu złośliwości B-komórkowy (ICD-10: C85.7).  W uzasadnieniu decyzji podkreślono, że przedstawione dowody naukowe nie wskazują na wyższą skuteczność ocenianej technologii względem komparatora.
<b>Kymriah (tisagenlecleucel)</b>				
237/2020	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 11/2021 z dnia 1 lutego 2021 roku.	Chłoniak rozlany z dużych komórek B (ICD-10: C83, C85)	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia/mz/2020/237/SRP/U_5_33_010220_21_s_11_Kymriah_tisagenlecleucelum_w_ref_zacz.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia/mz/2020/237/SRP/U_5_33_010220_21_s_11_Kymriah_tisagenlecleucelum_w_ref_zacz.pdf</a>	Rada Przejrzystości <b>uznaje za zasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Kymriah (tisagenlecleucel), w ramach programu lekowego: „Leczenie tisagenlecleucelem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85).
	Rekomendacja nr 11/2021 z dnia 5 lutego 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.	Chłoniak rozlany z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia/mz/2020/237/REK/2021_02_05_BP_Rekomendacja_nr_11_2021_Kymriah_BIP_RE_OTPR.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia/mz/2020/237/REK/2021_02_05_BP_Rekomendacja_nr_11_2021_Kymriah_BIP_RE_OTPR.pdf</a>	Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> objęcia refundacją produktu leczniczego Kymriah (tisagenlecleucel) w ramach programu lekowego: „Leczenie tisagenlecleucelem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)” na dotychczas proponowanych warunkach.  Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, kryteria zgodne z oceną technologii medycznych, czyli wielkość uzyskiwanego efektu zdrowotnego, efektywność kosztową oraz prognozowany wpływ na budżet płatnika, a także znaczenie problemu zdrowotnego i niepewność oszacowań, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii na dotychczas proponowanych warunkach.
303/2019	Opinia Rady Przejrzystości nr 6/2020 z dnia 13 stycznia 2020 r.	Nawrotowy, oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużej komórki B (ICD-10: C85.7)	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia/mz/2019/303/ORP/U_2_10_200113_o_6_KYMRIAH_tisagenlecleucel_RDTL.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia/mz/2019/303/ORP/U_2_10_200113_o_6_KYMRIAH_tisagenlecleucel_RDTL.pdf</a>	Rada Przejrzystości <b>uznaje za niezasadne</b> finansowanie ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Kymriah (tisagenlecleucel), we wskazaniu: nawrotowy, oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużych komórki B (ICD-10: C85.7).  Głównym argumentem przemawiającym za zasadnością finansowania w ramach

Numer zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RK/RP oraz rekomendacje prezesa AOTM/AOTMiT
				ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Kymriah (tisagenlecleucel), w DLBCL byłaby udowodniona skuteczność interwencji. Brak jest jednak dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo średnioterminowe leku Kymriah, przedstawionych w publikacjach pełnotekstowych. Koszt terapii jest skrajnie wysoki, a jego składowe są nieprzejrzyste. Wytyczne nie wykluczają możliwości zastosowania na tym etapie innego schematu chemioterapii.
	Opinia nr 5/2020 z dnia 15 stycznia 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.	Nawrotowy, oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużej komórki B (ICD-10: C85.7)	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/303/REK/Rdtl_5_2019_Kymriah.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/303/REK/Rdtl_5_2019_Kymriah.pdf</a>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 poz. 784 z późn. zm.) <b>opiniuje negatywnie</b> zasadność finansowania ze środków publicznych leku Kymriah (tisagenlecleucel) we wskazaniu: nawrotowy, oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużej komórki B (ICD-10: C85.7), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.  Wnioskowany produkt leczniczy został zarejestrowany warunkowo, co oznacza, że na podmiot odpowiedzialny nałożono obowiązek przeprowadzenia 5 dodatkowych badań.[...] Dowody naukowe na skuteczność wnioskowanej technologii są mało wiarygodne gdyż pochodzą z jednego jednoramiennego badania klinicznym II fazy o akronimie JULIET[...]. W ramach przedstawionego zlecenia nie określono, jakie procedury związane z procesem produkcji i podania produktu Kymriah wchodzi w skład proponowanej ceny.
<b>Peginterferonum alfa-2a</b>				
155/2019	Opinia Rady Przejrzystości nr 155/2021 z dnia 3 czerwca 2019 r.	Chłoniak z komórek B, nieokreślony (ICD-10: C85.1)	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/114/ORP/U_21_202_1906_03_o_155_peginterferon_alfa_2a_2b_off_label.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/114/ORP/U_21_202_1906_03_o_155_peginterferon_alfa_2a_2b_off_label.pdf</a>	Opinia Rady Przejrzystości <b>uważa za niezasadne</b> objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną peginterferonum alfa-2a we wskazaniu: chłoniak z komórek B, nieokreślony (ICD-10: C85.1), we wskazaniach pozarejestacyjnych.  „Nie zidentyfikowano wystarczających dowodów naukowych wskazujących na pozytywny bilans między skutecznością, a ryzykiem stosowania peginterferonów w poszczególnych wskazaniach. (...) W chwili obecnej chorzy mają dostęp do interferonów w formie niepegylowanej.”
<b>Imbruvica (ibrutinib)</b>				
69/2019	Opinia Rady Przejrzystości nr 69/2019 z dnia 18 marca 2019 r.	Agresywny chłoniak niezmierny (ICD-10: C85.7)	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/043/ORP/U_11_87_19031_8_o_69_Imbruvica_ibrutinib_chl_niezmierny_R_DTL.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/043/ORP/U_11_87_19031_8_o_69_Imbruvica_ibrutinib_chl_niezmierny_R_DTL.pdf</a>	Rada Przejrzystości <b>uważa za niezasadne</b> objęcie refundacją leku Imbruvica (ibrutinib), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych we wskazaniu: agresywny chłoniak niezmierny (ICD-10: C85.7).  Głównym argumentem przemawiającym za brakiem finansowania jest brak udowodnionej skuteczności.
23/2019	Opinia Prezesa Agencji nr 23/2019 z dnia 22 marca 2019 roku.	Agresywny chłoniak niezmierny (ICD-10: C85.7)	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/043/REK/Rdtl_23_2019_Imbruvica_KW_chloniak.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/043/REK/Rdtl_23_2019_Imbruvica_KW_chloniak.pdf</a>	Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości i dostępne dowody kliniczne, <b>opiniuje negatywnie</b> zasadność finansowania ze środków publicznych leku Imbruvica (ibrutinib) we wskazaniu: agresywny chłoniak niezmierny (ICD-10: C85.7) ze względu na brak wysokiej jakości dowodów naukowych dotyczących skuteczności ww. leku.
<b>MabThera (rituximabum)</b>				

Numer zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RK/RP oraz rekomendacje prezesa AOTM/AOTMiT
206/2015	Opinia Rady Przejrzystości nr 206/2015 z dnia 28 września 2015 roku.	Inne i nieokreślone postacię chłoniaka nieziarniczego (ICD-10: C85)	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/080/ORP/U_29_321_1509_28_opinia_206_Mabthera_rytuksymab_31s.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/080/ORP/U_29_321_1509_28_opinia_206_Mabthera_rytuksymab_31s.pdf</a>	Rada Przejrzystości <b>uznaje za zasadną</b> dalszą refundację w katalogu chemioterapii leku MabThera (rituximabum) we wskazaniu: (...) Inne i nieokreślone postacię chłoniaka nieziarniczego (C85) (...).  „Odnaleziono badania wykazały istotne różnice na korzyść schematów z rytuksymabem vs schematów samej chemioterapii w zakresie EFS (progresji choroby lub wystąpienia niekorzystnych zdarzeń), PFS, odpowiedzi na leczenie (CR, CRu), nawrotu choroby, konieczności zastosowania terapii ratunkowej jak również pod względem wpływu na przeżycie całkowite chorych (OS) (za wyjątkiem badania Rieger 2010, gdzie nie wykazano istotnego wpływu na OS).”
<b>Mitoxatron-Ebewe (mitoxantronum)</b>				
115/2015	Opinia Rady Przejrzystości nr 115/2015 z dnia 31 stycznia 2015 roku.	Chłoniak nieziarniczy (typu non-Hodgkin)	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/085/SRP/U_26_274_1508_31_stanowisko_115_Mitoxantron_wspolne_w_ref.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/085/SRP/U_26_274_1508_31_stanowisko_115_Mitoxantron_wspolne_w_ref.pdf</a>	Rada Przejrzystości <b>uważa za niezasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Mitoxatron-Ebewe (mitoxantronum) we wskazaniu: (...) chłoniak nieziarniczy (typu non-Hodgkin).  Głównym argumentem przemawiającym za brakiem refundacji jest brak statystycznie istotnych różnic w skuteczności i bezpieczeństwie przy stosowaniu programów leczenia mitoksantronem poza wyższym ryzykiem wystąpienia neutropenii i trombocytopenii.
68/2015	Opinia Prezesa AOTMiT nr 68/2015 z dnia 31 sierpnia 2015 roku.	Chłoniak nieziarniczy (typu non-Hodgkin)	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/085/REK/RP_68_2015_Mitoxantron_Ebewe.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/085/REK/RP_68_2015_Mitoxantron_Ebewe.pdf</a>	Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, warunki finansowania świadczenia oraz aktualne uwarunkowania organizacji udzielania świadczeń z wykorzystaniem substancji czynnej mitoksantron, <b>nie znajduje uzasadnienia</b> za finansowaniem wnioskowanej technologii we wskazaniu: (...) chłoniak nieziarniczy (typu non-Hodgkin).  „Ocena efektywności klinicznej we wskazaniach onkologicznych sugeruje porównywalną skuteczność kliniczną mitoksantronu z alternatywnymi technologiami medycznymi, ale jednocześnie wskazuje na gorszy profil bezpieczeństwa. U pacjentów przyjmujących schematy leczenia zawierające mitoksantron w terapii chłoniaka nieziarniczego, występowało wyższe ryzyko wystąpienia neutropenii 3 i 4 stopnia oraz trombocytopenii 3 i 4 stopnia.”

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

#### Podsumowanie:

Produkt leczniczy Ordspono i substancja czynna odronextamab nie były wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT. Odnaleziono szesnaście innych substancji czynnych ocenianych przez Agencję: lonkastuksymab tezyryna, glofitamab, epkorytamab, lizokaptagen maraleucel, lenalidomid w skojarzeniu z tafasytamabem, oksaliplatyna, lenalidomid w monoterapii, polatuzumab wedotyny, aksykabtagen cyloleucel, pembrolizumab, piksantron, tisagenlecleucel, peginterferon alfa-2a, ibrutynib, rytuksymab oraz mitoksantron. Lenalidomid w skojarzeniu z tafasytamabem, lizokaptagen maraleucel, polatuzumab wedotyny, pembrolizumab, piksantron i tisagenlecleucel były oceniane w ramach zasadności wydania zgody na refundację w trybie Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych, we wskazaniu: leczenie nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z dużych komórek B. Oceny pozostałych leków dotyczyły bardziej ogólnej, poszerzonej w stosunku do ocenianej, populacji.

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę Stanowisko Rady Przejrzystości, zarekomendował objęcie refundacją substancji czynnych lenalidomid, glofitamab, epkorytamab oraz polatuzumab wedotyny pod warunkiem pogłębienia zaproponowanego oraz wdrożenia dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka. Prezes Agencji nie

---

rekomendował jednak wniosku o rozszerzenie refundacji leku Polivy (polatuzumab wedotyny) o dodatkową linię leczenia.

Produkty lecznicze Polivy (polatuzumab wedotyny), Yescarta (akcykabtagen cyloleucel), Kymriah (tisagenlecleucel) oraz Tepkinly (epkorytamab), Columvi (glofitamab) i Zynlonta (lonkastuksymab tezyryny) są refundowane w Polsce w ramach programu lekowego: B.12.FM.: „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”.

### 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:
  - schematy chemioterapii z immunoterapią:
    - R-ICE (rytuksymab, ifosfamid, karboplatyna, fosforan etopozydu);
    - R-DHAP (rytuksymab, deksametazon, cytarabina, cisplatyna);
  - autologiczna transplantacja komórek macierzystych (ASCT);
  - CAR-T (akcykabtagen cyloleucel, lizokaptagen maraleucel i tisagenlecleucel);
  - lonkastuksymab tezyryny;
  - gemcytabina;
  - oksaliplatyna;
  - polatuzumab wedotyny z bendamustyną i rytuksymabem;
  - tafasitamab z lenalidomidem;
  - przeciwciała bispecyficzne:
    - glofitamab;
    - epkorytamab.
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych:
  - auto-HSCT i allo-HSCT;
  - polatuzumab wedotyny z bendamustyną i rytuksymabem;
  - piksantron;
  - CAR-T (akcykabtagen cyloleucel, lizokaptagen maraleucel i tisagenlecleucel);
  - lonkastuksymab tezyryny;
  - selineksor;
  - przeciwciała bispecyficzne:
    - glofitamab;
    - epkorytamab.
- wg badań klinicznych włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego: brak.

Spśród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia<sup>2</sup> z dnia 18.12.2024 r. we wskazaniu: chłoniak rozlany z dużych komórek B (ICD-10: C83.3) refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej: brak.

---

<sup>2</sup> 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. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r> [dostęp: 10.01.2025].

- w ramach programu lekowego: B.12.FM.: „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”:
  - chorzy na nawrotowego lub opornego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) – w II lub kolejnych liniach leczenia:
    - polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem,
    - tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem,
  - chorzy na nawrotowego lub opornego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) – w III lub kolejnych liniach leczenia:
    - epkorytamab w monoterapii;
    - glofitamab w monoterapii;
    - lonkastuksymab tezyryny w monoterapii.

#### Terapia CAR-T:

- chorzy na nawrotowego lub opornego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) – w II lub kolejnych liniach leczenia:
  - aksykabtagen cyloleucel;
- chorzy na nawrotowego lub opornego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) – w III lub kolejnych liniach leczenia:
  - tisagenlecleucel;
- w ramach chemioterapii:
  - bleomycyna, karboplatyna, cisplatyna, chlorambucyl, kladrybina, cyklofosfamid, cytarabina, dakarabazyna, doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna, etopozyd, epirubicyna, fludarabina, hydroksykarbamid, ifosfamid, melfalan, merkaptopuryna, metotreksat, oksaliplatyna, pegaspargaza, rytuksymab, tioguanina, winkrystyna, pleriksafor;
  - gemcytabina – wskazana u pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe;
  - lenalidomid – leczenie w skojarzeniu z tafasytamabem dorosłych pacjentów z nawrotową albo oporną na leczenie postacią chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych.

### 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 przedstawiono w załączniku 11.3. Poniżej podsumowano otrzymane informacje oraz najważniejsze wnioski z otrzymanej opinii.

#### Podsumowanie

Według Przewodniczącej Stowarzyszenia „Przebiśnięg”, w grupie pacjentów najbardziej dotkniętych chorobą związaną z DLBCL są osoby, u których wystąpił nawrót chłoniaka (ok. 25% chorych) lub brak skuteczności, oporność na jego leczenie (ok. 10–15% chorych). Podkreślono również, że w związku z agresywnym charakterem choroby chłoniak z dużych komórek B wymaga leczenia natychmiast po rozpoznaniu.

W opinii nie wskazano konkretnych przykładów terapii/technologii medycznych obecnie stosowanych przez pacjentów z DLBCL. 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 przerwania 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 DLBCL w ocenianym wskazaniu.

### 3.6 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

Po przeanalizowaniu wytycznych klinicznych oraz dostępnych w Polsce opcji leczenia, za najbardziej właściwe, w stosunku do ocenianej technologii, komparatory w warunkach polskich uznano terapie z wykorzystaniem epkorytamabu oraz glofitamabu. Oba te leki są przeciwciałami bispecyficznymi anty-CD20/CD3.

W tabelach 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 19,88. Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii wyniosłyby 18,21, a w przypadku pierwszego z przyjętych komparatorów (glofitamab) 18,24. Zyskane lata życia związane z zastosowaniem ocenianej interwencji wynosiłyby 0,03, co stanowi 0% zyskanych lat życia w stosunku do przewidywanego przeżycia populacji generalnej.

**Tabela 3. Wynik analizy niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej (UN) – glofitamab**

Parametr	Populacja generalna	Oceniana technologia	Komparator
Przewidywane lata życia (LY)	19,88	1,66	1,63
Utracone lata życia związane z chorobą	ND	18,21	18,24
Zyskane lata życia związane z zastosowaniem nowej interwencji	ND	0,03	ND
Procent zyskanych lat życia (w stosunku do przeżycia populacji generalnej)	ND	0%	ND

ND – nie dotyczy.

Źródło: opracowanie własne AOTMiT.

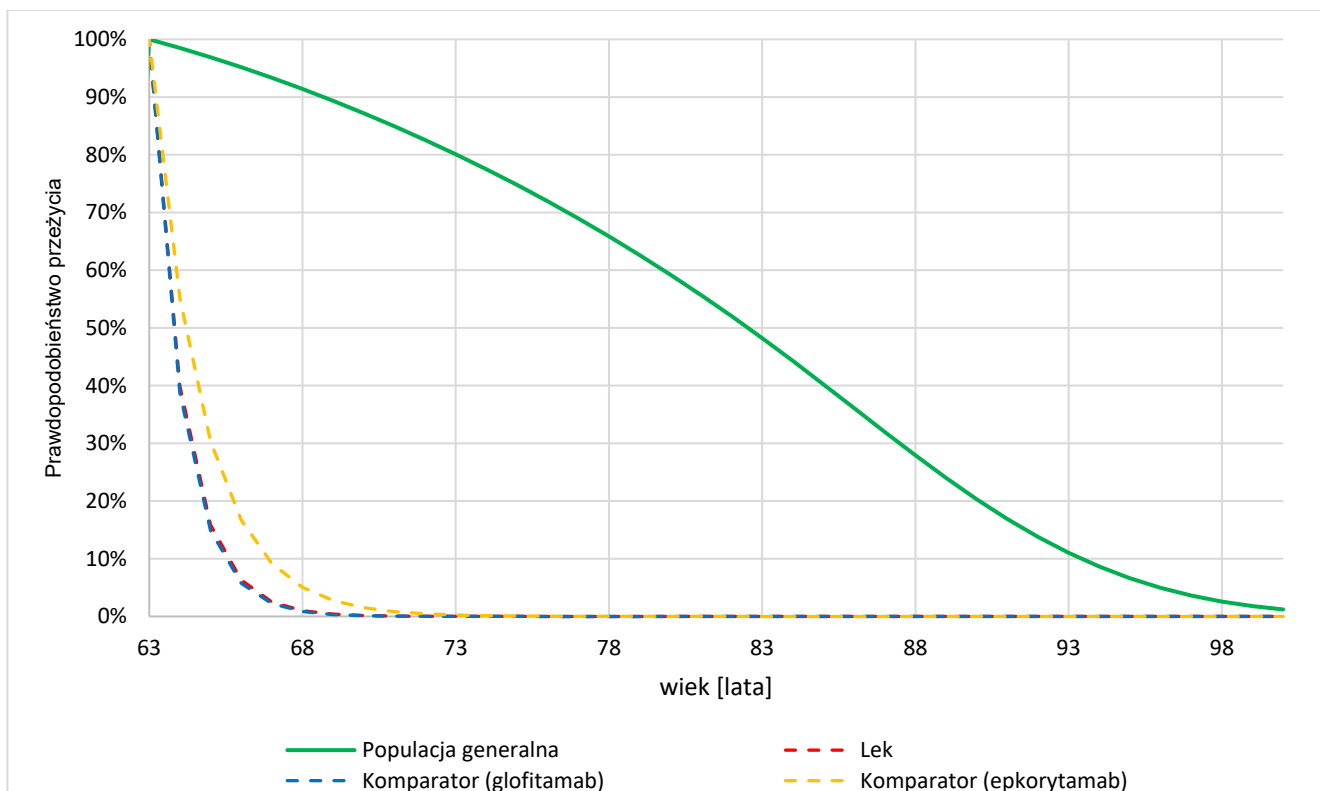
W przypadku drugiego przyjętego komparatora (epkorytamab), oszacowane utracone lata życia związane z chorobą wyniosłyby 17,65. Zyskane lata życia związane z zastosowaniem ocenianej interwencji wynosiłyby natomiast -0,56, co stanowi -3% zyskanych lat życia w stosunku do przewidywanego przeżycia populacji generalnej.

**Tabela 4. Wynik analizy niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej (UN) – epkorytamab**

Parametr	Populacja generalna	Oceniana technologia	Komparator
Przewidywane lata życia (LY)	19,88	1,66	2,23
Utracone lata życia związane z chorobą	ND	18,21	17,65
Zyskane lata życia związane z zastosowaniem nowej interwencji	ND	-0,56	ND
Procent zyskanych lat życia (w stosunku do przeżycia populacji generalnej)	ND	-3%	ND

ND – nie dotyczy.

Źródło: opracowanie własne AOTMiT.



**Rysunek 1. Wykres prawdopodobieństwa przeżycia dla populacji generalnej, ocenianej interwencji i komparatorów**  
 Źródło: opracowanie własne AOTMiT.

### 3.7 Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Rozlany chłoniak z dużych komórek B (DLBCL) jest agresywnym i najczęściej występującym chłoniakiem, stanowiącym około 30% wszystkich przypadków chłoniaka nieziarniczego (NHL). Mediana wieku pacjentów w momencie rozpoznania DLBCL wynosi 65 lat.

W ramach obecnego standardu leczenia około 60% pacjentów z DLBCL udaje się wyleczyć, jednak pacjenci z opornym/nawrotowym (r/r) DLBCL po co najmniej dwóch liniach terapii mają złe rokowanie. Wskaźniki całkowitej odpowiedzi (CR) wynoszą zwykle od 30% do 50% w różnych opcjach leczenia, a mediana przeżycia całkowitego (OS) wynosi około 6 miesięcy w trzeciej lub późniejszych liniach terapii.

Według wytycznych klinicznych możliwości leczenia pacjentów z r/r DLBCL są ograniczone, a dostępne opcje terapeutyczne dla tych, którzy zostali poddani dwóm lub większej liczbie rzutów leczenia, obejmują allo-HSCT oraz auto-HSCT (w przypadku chorych kwalifikujących się do przeszczepu), udział w badaniach klinicznych oraz opiekę paliatywną. Jedynie wytyczne NCCN 2024 opublikowane zostały po dacie dopuszczenia do obrotu przez EMA ocenianego produktu leczniczego. W wytycznych tych, dla pacjentów w przedmiotowym wskazaniu, zaleca się m.in. leczenie z wykorzystaniem przeciwciał bispecyficznych, tj. epkorytamabu i glofitamabu, nie wymieniono jednak odronextamabu. Dodatkowo, zalecenia ujęte w odnalezionych wytycznych obejmują terapię CAR-T, leczenie z wykorzystaniem lonkastuksymabu tezyryny, selineksoru lub polatuzumabu wedotyny (w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem) oraz piksantron w wybranych sytuacjach klinicznych.

Substancja czynna odronextamab nie była wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT. Odnaleziono szesnaście innych substancji czynnych ocenianych przez Agencję. Prezes Agencji, biorąc pod uwagę Stanowisko Rady Przejrzystości, zarekomendował objęcie refundacją substancji czynnych lenalidomid, glofitamab, epkorytamab oraz polatuzumab wedotyny pod warunkiem pogłębienia zaproponowanego oraz wdrożenia dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka.

Produkty lecznicze Polivy (polatuzumab wedotyny), Yescarta (akcykabtagen cyloleucel), Kymriah (tisagenlecleucel) oraz Tepkinly (epkorytamab), Columvi (glofitamab) i Zynlonta (lonkastuksymab tezyryny) są aktualnie refundowane w Polsce w ramach programu lekowego: B.12.FM.: „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”.

---

Biorąc pod uwagę dostępne opcje terapeutyczne w Polsce oraz aktualne zalecenia dotyczące leczenia pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie DLBCL po dwóch lub większej liczbie rzutów leczenia ogólnoustrojowego, za najbardziej odpowiednie komparatory dla leku Ordspono uznano glofitamab i ekporytamab. Obie technologie są przeciwciałami bispecyficznymi anty-CD20/CD3.

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 DLBCL w ocenianym wskazaniu.

Oszacowane przez AOTMiT przewidywane lata życia dla populacji generalnej wyniosły 19,88. Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii wyniosłyby 18,21, a w przypadku pierwszego przyjętego komparatora (glofitamab) 18,24. Zyskane lata życia związane z zastosowaniem ocenianej interwencji wynosiłyby 0,03, co stanowi 0% zyskanych lat życia w stosunku do przewidywanego przeżycia populacji generalnej. W przypadku drugiego przyjętego komparatora (epkorytamab) oszacowane utracone lata życia związane z chorobą wyniosłyby 17,65. Zyskane lata życia związane z zastosowaniem ocenianej interwencji wynosiłyby natomiast -0,56, co stanowi -3% zyskanych lat życia w stosunku do przewidywanego przeżycia populacji generalnej.

Uzyskane wyniki należy interpretować z dużą ostrożnością m.in. z uwagi na fakt, iż wykonane oszacowania dotyczą danych uzyskanych w różnych badaniach klinicznych, dotyczących różnych populacji zdefiniowanych odmiennymi kryteriami włączenia.

## 4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

### 4.1 Szacowanie wielkości populacji

#### 4.1.1. Opis metodyki

Wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie zachorowalności na chłoniaki nieziarnicze (ang. *non-Hodgkin lymphoma*, NHL) z 2022 r. i prognozowanej zapadalności na lata 2025-2040 z bazy Globocan oraz danych dotyczących zachorowań na chłoniaki nieziarnicze rozlane (ICD-10: C83) w latach 2017-2022 zaczerpniętych z KRN (Krajowego Rejestru Nowotworów).

**Tabela 5. Zachorowania na chłoniaki nieziarnicze rozlane w latach 2017-2022**

Rok	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Łącznie	1630	1670	1642	1698	1799	1994

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie KRN: <http://onkologia.org.pl/> [dostęp: 03.12.2024].

**Tabela 6. Prognozowana zapadalność na chłoniaki nieziarnicze w latach: 2022, 2025, 2030, 2035, 2040**

Rok	2022	2025	2030	2035	2040
Łącznie	4080	4220	4550	4850	5090

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie Globocan: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en> [dostęp: 03.12.2024].

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 rozlanego z dużych komórek B, na lata 2025-2026 na podstawie dostępnych danych prognozowanych (Globocan) i historycznych (KRN).

Z uwagi na fakt, iż DLBCL jest najczęstszym chłoniakiem nieziarniczym rozlanym oraz brakiem danych dla kodu C83.3 w bazie KRN przyjęto, że liczba pacjentów z DLBCL będzie taka sama jak liczba pacjentów z kodem rozpoznania C83. Ponadto, wg danych literaturowych, chłoniak rozlany z dużych komórek B stanowi ok. 30% wszystkich przypadków NHL<sup>3</sup> – z uzyskanej w procesie interpolacji z bazy Globocan liczby pacjentów z NHL obliczono odsetek pacjentów chorych na DLBCL.

**Tabela 7. Liczba nowych zachorowań na DLBCL**

Baza \ Rok	2023	2024	2025	2026
KRN	2094	2159	2224	2288
Globocan	1237	1252	1268	1286

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Następnie przyjęto założenie, że łącznie na opornego lub nawrotowego DLBCL choruje od 30 do 40% wszystkich pacjentów z DLBCL<sup>4</sup> (do obliczeń przyjęto średnią tj. 35%).

W Polsce pacjenci z DLBCL, mogą być leczeni w ramach programu lekowego: B.12.FM: „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10:C82, C83, C85)”. Program ten zawiera 7 różnych schematów leczenia, które mogą zostać przyjęte przez chorych z DLBCL po więcej niż II liniach leczenia. Na podstawie tych informacji, liczbę pacjentów po kilku liniach leczenia podzielono na 8, zakładając, że część chorych przyjmie jedną z 7 dostępnych terapii, a 1/8 pacjentów przyjmie lek Ordspono.

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

<sup>3</sup> EPAR Ordspono, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ordspono-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ordspono-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 21.11.2024].

<sup>4</sup> M. Kesireddy, M.A. Lunning, *Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: „Dazed and Confused”*, *Oncology (Williston Park)* 2022, 36(6):366-375. doi: 10.46883/2022.25920963.

**Tabela 8. Oszacowana liczba pacjentów z opornym i nawrotowym DLBCL po II linii leczenia, kwalifikujących się do stosowania leku Ordspono**

Lata	Dolna granica	Górna granica	Średnia
2025	55	97	76
2026	56	100	78

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

#### 4.1.2. Wyniki oszacowań

Nowe przypadki rocznie: 80 (60-100; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

Liczba osób leczonych rocznie: 80 (60-100; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku 80 (60-110; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo-lat.

Szacowana populacja w pierwszym roku: 40 (30-50; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo-lat.

Szacowana populacja w drugim roku: 80 (60-110; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo-lat.

## 4.2 Podsumowanie szacowania populacji

Roczna liczba nowych przypadków z opornym i nawrotowym DLBCL po II linii leczenia, którzy mogliby być zakwalifikowani do stosowania leku Ordspono oszacowana została na 80 (60-110) 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 11,9 miesiąca, którą następnie przyjęto jako średni czas leczenia w oszacowaniach liczby pacjentów wymagających terapii w pierwszym roku i kolejnych latach. W związku z tym nie należy spodziewać się kumulacji pacjentów w kolejnym roku. Szacuje się, że w pierwszym roku populacja docelowa wyniesie ok. 40 (30-50) osobo-lat. W okresie stabilnym populacja docelowa wyniesie ok. 80 (60-110) osobo-lat.

*Komentarz analityków:*

*W opracowaniu przygotowanym w związku z utworzeniem wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności za rok 2024 przedmiotem oceny Agencji były leki Columvi i Tepkinly, oceniane we wskazaniu zbliżonym do wskazania dla leku Ordspono.*

*Do określenia populacji docelowej dotyczącej leku Tepkinly (epkorytamab), w analizie weryfikacyjnej Agencji (AWA) nr OT.423.1.9.2024<sup>5</sup>, wykorzystano m.in. opinie ekspertów klinicznych. Zdaniem prof. dr hab. n. med. Jana Walewskiego obecna liczba pacjentów r/r DLBCL po co najmniej dwóch liniach leczenia w Polsce wynosi 900 osób, natomiast liczba nowych zachorowań w ciągu roku wynosi 120. W opinii podkreślono, że odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją wyniósłby ok. 30%.*

*Z kolei w AWA nr OT.423.1.10.2024<sup>6</sup> dla leku Columvi (glofitamab) obecna liczba chorych z r/r DLBCL w Polsce, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym, zdaniem eksperta prof. dr hab. n. med. Katarzyny Brzeźniakiewicz-Janus, wynosi 300 osób, natomiast zapadalność oszacowano na 200 przypadków rocznie. Ponadto, w opinii określono, że pacjenci, u których glofitamab byłby stosowany w wyniku refundacji wynosi ok. 30-40%, co wydaje się spójne z opinią eksperta w AWA dla leku Tepkinly.*

<sup>5</sup> Analiza Weryfikacyjna Agencji „Wniosek o objęcie refundacją leku Tepkinly (epkorytamab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”, [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2024/017/AWA/17\\_AWA\\_OT.423.1.9.2024\\_Tepkinly\\_REOPTR.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/017/AWA/17_AWA_OT.423.1.9.2024_Tepkinly_REOPTR.pdf) [dostęp: 28.01.2025].

<sup>6</sup> Analiza Weryfikacyjna Agencji „Wniosek o objęcie refundacją leku Columvi (glofitamab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”, [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2024/019/AWA/2024\\_04\\_17\\_OT\\_AWA\\_Columvi\\_BIP\\_REOPTR.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/019/AWA/2024_04_17_OT_AWA_Columvi_BIP_REOPTR.pdf) [dostęp: 28.01.2025].

## 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 Ordspiono. 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. W badaniu NCT06230224 analizowano wpływ ocenianej interwencji na leczenie pacjentów z r/r NHL. Z kolei badanie NCT05338892 jest retrospektywnym badaniem RWE. Badanie NCT03888105 było przeprowadzane również w Polsce.

### 5.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących produktu leczniczego Ordspiono (odronextamab) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, 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 6.11.2024 roku, a zaktualizowano 14.01.2025 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.5. Strategia 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 9. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym	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 Ordspano.

Tabela 10. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe																																							
<p><b>Badanie 1625 (Study 1625)</b> (NCT03888105)</p> <p><b>Typ badania:</b> Interwencyjne</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> Regeneron Pharmaceuticals</p>	<p><b>Badanie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• II fazy;</li> <li>• wieloośrodkowe (w tym Polska);</li> <li>• nierandomizowane;</li> <li>• otwarte próby;</li> <li>• jednoramienne.</li> </ul> <p><b>Hipoteza:</b> Eksploracyjna – minimalnie istotny klinicznie odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>, ORR) określony na poziomie 35%.</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> Data odcięcia danych: 20.10.2023 r. Mediana czasu obserwacji w kohorcie DLBCL: 32,5 miesiąca (95% CI: 17,4; 36,3).</p>	<p>Do badania włączono dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem typu non-Hodgkin (ang. <i>non-Hodgkin lymphoma</i>, NHL), w tym DLBCL, po co najmniej 2 wcześniejszych liniach terapii systemowej (w tym z użyciem przeciwciała anti-CD20 i środka alkilującego).</p> <p>Początkowo odronextamab był podawany pacjentom w schemacie stopniowego zwiększania dawki 1/20 mg (tzw. „schemat 1/20”), podczas pierwszego cyklu, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia CRS<sup>a</sup>. Jednak po globalnej poprawce protokołu nr 4 schemat ten zmieniono na 0,7/4/20 mg (tzw. „schemat 0,7/4/20”), aby ograniczyć obserwowaną częstość CRS stopnia 3.</p> <p>W związku z powyższym pacjenci byli rekrutowani zarówno według schematu 1/20, jak i schematu 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.</p> <p><b>Charakterystyka pacjentów w kohorcie DLBCL (EAS)<sup>b</sup>:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kobiety stanowiły 40,2%, a mężczyźni 59,8%;</li> <li>• średnia wieku wyniosła 63,3 lata (mediana 67 lat);</li> <li>• rasa biała stanowiła 48%;</li> <li>• status ECOG: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0 – 32,3%;</li> <li>• 1 – 67,7%;</li> </ul> </li> <li>• mediana liczby wcześniejszych terapii wyniosła 2,0 (zakres: 2-8);</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów w kohorcie DLBCL (FAS):</b> Łącznie: N=141 Schemat 0,7/4/20: N=74 Schemat 1/20: N=67</p>	<p><b>Interwencja:</b> odronextamab podawany dożylnie (IV) w cyklach trwających po 21 dni wg. poniższego schematu.</p> <p><b>Tabela 2. Schemat dawkowania</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th 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> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="5"><b>Cykl 1 (stopniowe zwiększanie dawki)</b></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>160</td> </tr> <tr> <td rowspan="3"><b>Cykle 2 do 4</b></td> <td>Dzień 1</td> <td>160</td> <td>160</td> </tr> <tr> <td>Dzień 8</td> <td>160</td> <td>160</td> </tr> <tr> <td>Dzień 15</td> <td>160</td> <td>160</td> </tr> <tr> <td><b>Leczenie podtrzymujące (co 2 tygodnie)</b></td> <td>Rozpocząć 1 tydzień po zakończeniu cyklu 4.</td> <td>320</td> <td>320</td> </tr> <tr> <td><b>Leczenie podtrzymujące (co 4 tygodnie)</b></td> <td>Jeżeli pacjent przez 9 miesięcy wykazuje całkowitą odpowiedź (ang. <i>complete response</i>, CR)</td> <td>320</td> <td>320</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Komparator:</b> brak</p>	Dni leczenia	Dawka leku		Schemat 0,7/4/20 [mg]	Schemat 1/20 [mg]	<b>Cykl 1 (stopniowe zwiększanie dawki)</b>	Dzień 1	0,2	0,5	Dzień 2	0,5	0,5	Dzień 8	2	10	Dzień 9	2	10	Dzień 15	10	160	<b>Cykle 2 do 4</b>	Dzień 1	160	160	Dzień 8	160	160	Dzień 15	160	160	<b>Leczenie podtrzymujące (co 2 tygodnie)</b>	Rozpocząć 1 tydzień po zakończeniu cyklu 4.	320	320	<b>Leczenie podtrzymujące (co 4 tygodnie)</b>	Jeżeli pacjent przez 9 miesięcy wykazuje całkowitą odpowiedź (ang. <i>complete response</i> , CR)	320	320	<p><b>Pierwszorzędowy:</b> Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>, ORR) oceniany na podstawie niezależnego centralnego przeglądu.</p> <p><b>Pozostałe (wybrane):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS).</li> <li>• Przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival</i>, PFS).</li> <li>• ORR oceniany przez badacza.</li> <li>• Odsetek całkowitych odpowiedzi (ang. <i>complete response</i>, CR).</li> <li>• Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS).</li> <li>• Czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>, DOR).</li> <li>• Wskaźnik kontroli choroby (ang. <i>disease control rate</i>, DCR);</li> <li>• Czas do odpowiedzi (ang. <i>time to response</i>, TTR).</li> <li>• Czas do całkowitej odpowiedzi (ang. <i>time to complete response</i>; TTCR).</li> <li>• Liczba pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi (ang. <i>adverse events</i>, AEs) i ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi (ang. <i>serious adverse events</i>, SAEs).</li> </ul>
Dni leczenia	Dawka leku																																										
	Schemat 0,7/4/20 [mg]	Schemat 1/20 [mg]																																									
<b>Cykl 1 (stopniowe zwiększanie dawki)</b>	Dzień 1	0,2	0,5																																								
	Dzień 2	0,5	0,5																																								
	Dzień 8	2	10																																								
	Dzień 9	2	10																																								
	Dzień 15	10	160																																								
<b>Cykle 2 do 4</b>	Dzień 1	160	160																																								
	Dzień 8	160	160																																								
	Dzień 15	160	160																																								
<b>Leczenie podtrzymujące (co 2 tygodnie)</b>	Rozpocząć 1 tydzień po zakończeniu cyklu 4.	320	320																																								
<b>Leczenie podtrzymujące (co 4 tygodnie)</b>	Jeżeli pacjent przez 9 miesięcy wykazuje całkowitą odpowiedź (ang. <i>complete response</i> , CR)	320	320																																								

<sup>a</sup>CRS – zespół uwalniania cytokin (ang. *cytokine release syndrome*)

<sup>b</sup>EAS – zestaw analizy skuteczności (ang. *efficacy analysis set*); włączeni do badania pacjenci, którzy otrzymali dowolną dawkę odronextamabu i mieli możliwość oceny skuteczności po 12 tygodniach

<sup>c</sup>FAS – pełen zestaw analizy (ang. *full analysis set*) obejmuje wszystkich włączonych pacjentów, którzy otrzymali jakiegokolwiek dawki odronextamabu

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Ordspono, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ordspono-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ordspono-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 25.11.2024], <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>, [dostęp: 25.11.2024].

## 5.4 Kryteria populacji docelowej

Tabela 11. Kryteria populacji docelowej na podstawie badania rejestracyjnego i ChPL Ordspono

Badanie rejestracyjne	ChPL
Kryteria włączenia/ rozpoczęcia leczenia/ badania przy kwalifikacji	
Wiek $\geq 18$ lat z nawrotowym/opornym chłoniakiem nieziarniczym (r/r NHL).	<b>4.1 Wskazania do stosowania</b> „(...) 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> ) (...).”
Pacjenci z DLBCL, u których wystąpił nawrót choroby lub którzy byli oporni na co najmniej 2 wcześniejsze linie terapii systemowej, w tym leczenie przeciwciałem anti-CD20 oraz środkiem alkilującym.	<b>4.1 Wskazania do stosowania</b> „(...) 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.”
Pacjenci z pierwotnym DLBCL lub DLBCL przekształconym z nowotworu o niższym stopniu złośliwości (np. FL <sup>a</sup> lub CLL <sup>b</sup> ): pacjenci z DLBCL przekształconym z wcześniejszej CLL mogli być włączeni tylko w przypadku braku komponentu białaczkowej CLL. W przypadku pacjentów z przekształconym DLBCL wcześniejsze terapie systemowe stosowane w leczeniu nowotworu o niższym stopniu złośliwości nie były uwzględniane przy określaniu liczby wcześniejszych linii terapii dla celów kwalifikacji. <u>Podtypy chłoniaka DLBCL, zgodne z klasyfikacją WHO, które były kwalifikowane do badania:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DLBCL nieokreślony inaczej (ang. <i>not otherwise specified, NOS</i>): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ podtyp z komórek ośrodków rozmnażania (ang. <i>germinal center B-cell type, GCB</i>);</li> <li>○ podtyp z komórek aktywowanych (ang. <i>activated B-cell type, ABC</i>).</li> </ul> </li> </ul>	<b>4.1 Wskazania do stosowania</b> „(...) 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.”
Choroba mierzalna w przekrojowych badaniach obrazowych, zdefiniowana zgodnie z protokołem, udokumentowana za pomocą diagnostyki obrazowej (tomografii komputerowej (CT) lub rezonansu magnetycznego (MRI)).	Brak odniesienia w ChPL.
Stan sprawności ECOG 0-1.	Brak odniesienia w ChPL.
Oporność zdefiniowano jako brak odpowiedzi (choroba stabilna lub progresja choroby) lub nawrót w ciągu $\leq 6$ miesięcy od ostatniego leczenia. Nawrót zdefiniowano jako chorobę, która powróciła po odpowiedzi trwającej $>6$ miesięcy od zakończenia ostatniej dawki dowolnej linii terapii.	<b>4.1 Wskazania do stosowania</b> „(...) 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.”
W ocenie badacza pacjent wymaga terapii systemowej z powodu chłoniaka w momencie włączenia do badania.	Brak odniesienia w ChPL.
Odpowiednia funkcja szpiku kostnego z liczbą płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/L$ , hemoglobina $\geq 9,0$ g/dL, liczbą neutrofilii (ANC) $\geq 1,0 \times 10^9/L$ .	Brak odniesienia w ChPL.
Odpowiednia funkcja wątroby i nerek zdefiniowana w protokole badania.	<b>4.2 Dawkowanie i sposób podawania</b> <u>Szczególne grupy pacjentów</u>

Badanie rejestracyjne	ChPL
	<p><i>Zaburzenia czynności nerek</i> „Nie zaleca się dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.”</p> <p><i>Zaburzenia czynności wątroby</i> „Nie zaleca się dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. (...) Nie można zalecać podawania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.”</p>
Kryteria wykluczenia/ monitorowania leczenia	
Wcześniejsze leczenie terapią CAR-T.	Brak odniesienia w ChPL.
Wcześniejszy allogeniczny przeszczep komórek macierzystych.	Brak odniesienia w ChPL.
Leczenie systemowe chłoniaka w ciągu 5 okresów półtrwania leku lub w ciągu 28 dni przed pierwszym podaniem badanego leku, w zależności od tego, który okres jest krótszy.	Brak odniesienia w ChPL.
Wcześniejsze leczenie terapią z wykorzystaniem bispecyficznych przeciwciał anti-CD20 x anti-CD3.	Brak odniesienia w ChPL.
Stale leczenie systemowe kortykosteroidami w dawce większej niż 10 mg prednizonu lub jego równoważnika przeciwzapalnego w ciągu 72 godzin przed rozpoczęciem leczenia badanym lekiem.	Brak odniesienia w ChPL.
Pierwotny chłoniak ośrodkowego układu nerwowego (OUN) lub znane zajęcie OUN przez niepierwotnego chłoniaka niezziarnicznego (ang. <i>non-Hodgkin lymphoma</i> , NHL). W przypadku podejrzenia chłoniaka OUN, oprócz obowiązkowej CT lub MRI głowy, należy przeprowadzić ocenę za pomocą punkcji lędźwiowej (jeśli to konieczne).	Brak odniesienia w ChPL.
Historia chorób neurodegeneracyjnych lub zaburzeń ruchowych ośrodkowego układu nerwowego. Pacjenci z historią napadów padaczkowych w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem do badania są wykluczeni.	Brak odniesienia w ChPL.
Inny nowotwór (z wyjątkiem B-NHL) w ciągu ostatnich 5 lat, z następującymi wyjątkami: <ul style="list-style-type: none"> <li>• rak skóry inny niż czerniak, który został skutecznie wyleczony;</li> <li>• rak szyjki macicy in situ;</li> <li>• inny nowotwór uznany za skutecznie leczony z zastosowaniem lokalnej kontroli i z intencją wyleczenia.</li> </ul>	Brak odniesienia w ChPL.
Fracja wyrzutowa serca <40%.	Brak odniesienia w ChPL.
Jakakolwiek infekcja wymagająca hospitalizacji lub leczenia dożylnymi środkami przeciwwirusowymi w ciągu 2 tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku.	<p><b>4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b></p> <p>Należy monitorować pacjentów przed i w trakcie leczenia Ordspono pod kątem ewentualnych zakażeń bakteryjnych, grzybiczych oraz nowych lub reaktywowanych zakażeń wirusowych i odpowiednio je leczyć. Ordspono nie należy podawać w przypadku występowania aktywnego zakażenia. Należy zachować ostrożność, rozważając stosowanie Ordspono u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi zakażeniami w wywiadzie. W razie potrzeby należy zastosować profilaktycznie leki przeciwbakteryjne</p>
Niekontrolowane zakażenie wirusem HIV, wirusem zapalenia wątroby typu B lub C lub inne niekontrolowane zakażenie, w tym zakażenie cytomegalowirusem (CMV) wykrytym na podstawie poziomów w teście PCR z krwi. Pacjenci z wykrywalnym poziomem CMV podczas badania przesiewowego muszą zostać poddani odpowiedniej terapii przeciwwirusowej i wykazać co najmniej 2 niewykrywalne poziomy	<p><b>4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b></p> <p><u>Ciężkie infekcje</u></p> <p>„(...) Leczenie profilaktyczne jest zalecane u pacjentów z zakażeniami wirusem opryszczki i cytomegalowirusami (CMV) w wywiadzie. Leczenie przeciwwirusowe jest zalecane u pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność antygenu powierzchniowego wirusa zapalenia</p>

Badanie rejestracyjne	ChPL
CMV w badaniu PCR (w odstępie min. 7 dni) przed ponownym rozważeniem kwalifikacji do badania.	wątrobę typu B, przeciwciał przeciwko antygenowi rdzeniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B lub mierzalną wiremią. (...)"
Znana nadwrażliwość na zarówno allopuryinol, jak i rasbirykazę.	Brak odniesienia w ChPL.

<sup>a</sup>FL – chłoniak grudkowy (ang. *follicular lymphoma*)

<sup>b</sup>CLL – przewlekła białaczka limfocytowa (ang. *chronic lymphocytic leukemia*)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Ordspono, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ordspono-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ordspono-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 28.11.2024], <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>, [dostęp: 28.11.2024] i ChPL Ordspono, [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/ordspono-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/ordspono-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 28.11.2024].

### Podsumowanie:

Zarówno w głównym badaniu rejestracyjnym, jak i w ChPL kryterium rozpoczęcia terapii produktem leczniczym Ordspono był r/r DLBCL po dwóch lub większej liczbie rzutów leczenia systemowego. Kryteria kwalifikacji oraz wykluczenia zostały opisane szerzej w badaniu rejestracyjnym niż w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Z badania Study 1625 zostali wykluczeni m.in. pacjenci z historią leczenia CAR-T i allo-HSCT, wcześniejszą terapią z wykorzystaniem bispecyficznych przeciwciał anti-CD20/CD3, z chłoniakiem OUN lub znanym zajęciem OUN przez NHL, historią chorób neurodegeneracyjnych lub zaburzeń ruchowych OUN, innym nowotworem w ciągu ostatnich 5 lat (z wyjątkami), obniżoną frakcją wyrzutową serca, niekontrolowanym zakażeniem HIV, WZW B, WZWC lub CMW oraz z jakąkolwiek infekcją wymagającą hospitalizacji lub leczenia dożylnymi środkami przeciwwirusowymi.

## 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 zastosowaniem skali NICE dla badań jednoramiennych. Poniżej przedstawiono ocenę jakości głównego badania rejestracyjnego **Study 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:

Jakość badania rejestracyjnego Study 1625 oceniono według narzędzia NICE dla badań jednoramiennych na 8/8 pkt.

### 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 mogłyby stanowić przeciwciała bispecyficzne o podobnym mechanizmie działania, tj. epkorytamab i głofigitamb, refundowane 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 Study 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

- Łącznie, u 30 (21%) pacjentów z kohorty DLCBL doszło do ważnych odchyień od protokołu. Najczęściej występujące odchylenia dotyczyły:
  - uczestnictwa w badaniu, pomimo braku spełnienia kryteriów włączenia do badania (12 [9%] pacjentów);
  - otrzymania nieprawidłowej dawki leku (początkowej, pośredniej, nominalnej dawki QW, lub dawki Q2W w fazie podtrzymującej; 6 [4%] pacjentów).
- Wprowadzono 5 globalnych poprawek w pierwotnym protokole badania. Dotyczyły one m.in. zmian w projekcie badania, w tym liczby i kryteriów doboru kohort, 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.
- Brak informacji odnoszących się do bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu leczniczego Ordspono.

#### 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.
- Drugi schemat dawkowania (0,7/4/20/160 mg) został wprowadzony do badania dopiero po wystąpieniu CRS  $\geq 3$  stopnia u 9% pacjentów z B-NHL, którzy byli leczeni wg schematu 1/20/160 mg.
- Nie wszyscy pacjenci, którzy otrzymali lek Ordspono (FAS – 141 pacjentów) zostali poddani ocenie skuteczności leku (EAS – 127 pacjentów).
- Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS) były drugorzędowymi punktami końcowymi.
- Brak danych dotyczących jakości życia.
- W badaniu nie sformułowano żadnych formalnych hipotez.

- 
- Duży odsetek pacjentów biorących udział w badaniu rejestracyjnym był rasy azjatyckiej (ok. 42 %), co stanowi ograniczenie dotyczące przeniesienia wyników badania w odniesieniu do populacji polskiej.

#### 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.

### 5.6 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Głównym badaniem rejestracyjnym dla technologii lekowej Ordspono było wieloośrodkowe badanie II fazy Study 1625. Głównym ograniczeniem wynikającym z metodyki ww. 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 (0,7/4/20/160 mg). Dodatkowo, u ok. 20% pacjentów zgłoszono istotne odchylenia od protokołu, w tym uczestnictwo w badaniu, pomimo braku spełnienia kryteriów włączenia. Dodatkowym ograniczeniem jest brak danych dotyczących jakości życia. 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.

## 6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

### 6.1 Ocena skuteczności klinicznej

Analizę skuteczności wykonano w oparciu o wyniki jednoramiennego badania rejestracyjnego (Study 1625). Obserwowano łącznie 127 dorosłych pacjentów z r/r DLBCL, z czego 60 otrzymywało odronextamab w schemacie dawkowania 0,7/4/20/160 mg (grupa 0,7/4/20), a 67 w schemacie 1/20/160 mg (grupa 1/20). Mediana czasu obserwacji wszystkich pacjentów wyniosła 32,5 miesiąca (95% CI: 17,4; 36,3) (N=127).

Wyniki uzupełniono o dane z wspierającego badania Study 1333 (badanie I fazy), które miało na celu m.in. określenie dawki oraz ocenę skuteczności odronextamabu w grupie pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby po leczeniu CAR-T. Obserwowano łącznie 60 pacjentów z DLBCL leczonych zgodnie ze schematem 0,7/4/20 mg (N=40) lub schematem 1/20 mg (N=20).

Wyniki poniższych punktów końcowych dla Study 1625 zostały przedstawione dla daty odcięcia danych 20.10.2023 r. (wyniki dotyczą pacjentów, którzy mieli możliwość oceny po 12 tygodniach leczenia).

#### Study 1625

##### Przeżycie całkowite (OS)

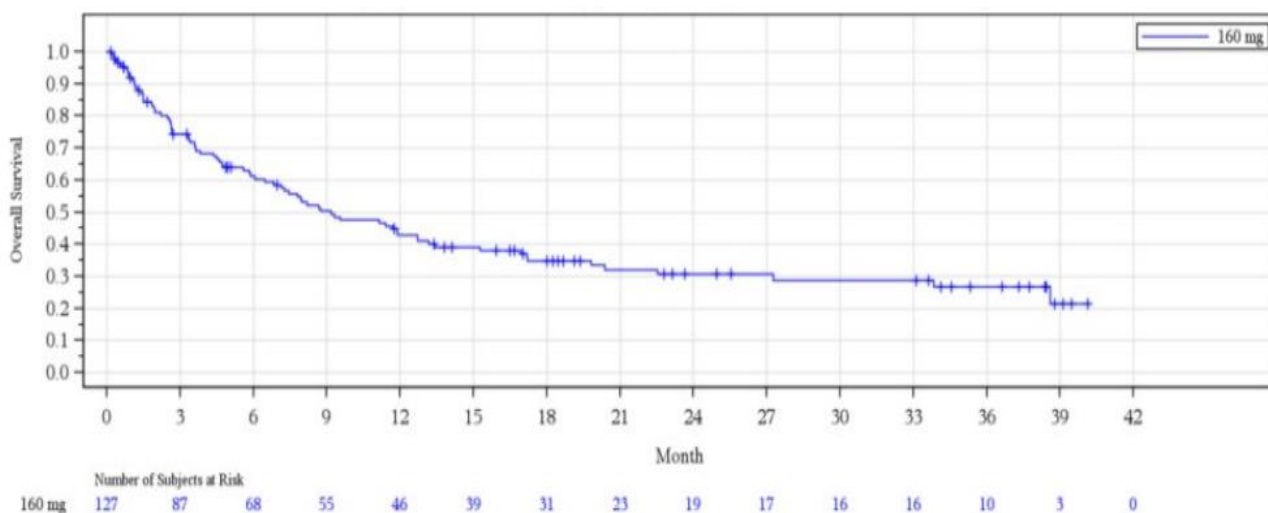
W momencie odcięcia danych (20.10.2023 r.) 63% pacjentów zmarło, a 37% żyło i zostało ocenianych w całej kohorcie DLBCL. Mediana OS była wyższa w grupie 1/20 i wyniosła 9,6 miesiąca (95% CI: 7,1; 19,8), w porównaniu do grupy 0,7/4/20, w której wyniosła 7,9 miesiąca (95% CI: 4,4; 15,3). Dla wszystkich pacjentów z DLBCL łącznie mediana OS wyniosła 9,2 miesiąca (95% CI: 6,5; 12,7). W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie danych dotyczących szacowanego prawdopodobieństwa przeżycia w wybranych punktach czasowych oraz wykres Kaplana-Meiera.

Tabela 12. Podsumowanie wyników dla szacowanego OS u pacjentów z DLBCL

	Schemat 0,7/4/20/160 mg (N=60)	Schemat 1/20/160 mg (N=67)	DLBCL łącznie (N=127)
<b>Szacowany OS, % (95% CI)</b>			
6-miesięczny	58,2 (44,4; 69,7)	64,1 (50,7; 74,7)	61,2 (51,8; 69,4)
12-miesięczny	41,8 (28,9; 54,2)	43,8 (30,7; 56,1)	42,9 (33,7; 51,8)
24-miesięczny	26,0 (13,3; 40,6)	34,0 (21,9; 46,5)	30,7 (21,9; 39,8)
36-miesięczny	NE (NE; NE)	29,7 (18,1; 42,2)	26,8 (17,9; 36,5)
42-miesięczny	NE (NE; NE)	NE (NE; NE)	NE (NE; NE)

NE – nie do oszacowania (ang. *not estimable*)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Ordspono, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ordspono-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ordspono-epar-public-assessment-report_en.pdf), s. 102.



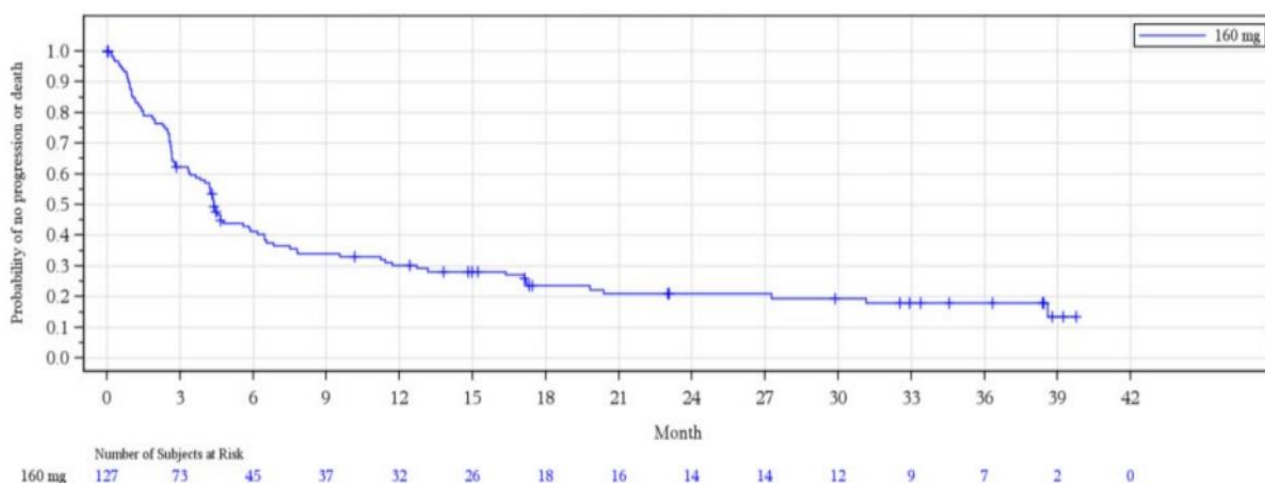
**Rysunek 2. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS (ang. *overall survival*); pacjenci z DLBCL, populacja FAS (N=141)**

FAS – pełny zestaw analityczny (ang. *full analysis set*)

Źródło: EPAR Ordspono, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ordspono-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ordspono-epar-public-assessment-report_en.pdf), s.103.

### **Przeżycie wolne od progresji (PFS)**

Wyniki PFS były ocenzone dla 21,7% pacjentów w grupie 0,7/4/20 oraz 32,8% chorych w grupie 1/20. Mediana PFS była zbliżona między schematami dawkowania 1/20 i 0,7/4/20 i wyniosła kolejno 4,9 miesiąca (95% CI: 3,8; 9,6) oraz 4,3 miesiąca (95% CI: 2,7; 5,8). Z kolei mediana PFS dla wszystkich pacjentów z DLBCL łącznie wyniosła 4,4 miesiąca (95% CI: 3,6; 5,9). Poniżej przedstawiono wykres Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji w kohorcie pacjentów z DLBCL.



**Rysunek 3. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS (ang. *progression-free survival*); pacjenci z DLBCL, populacja FAS (N=141)**

Źródło: EPAR Ordspono, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ordspono-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ordspono-epar-public-assessment-report_en.pdf), s.101.

### **Pierwszorzędowy oraz wybrane drugorzędowe punkty końcowe (ORR, CR, DCR)**

Odsetek obiektywnych odpowiedzi, w ocenie ICR, był zbliżony pomiędzy schematami dawkowania i wyniósł ok. 52%. Osiągnięto zatem założony w hipotezie wynik. Z kolei w ocenie badacza ORR był wyższy w grupie 1/20, w porównaniu do grupy 0,7/4/20 (52,2% vs. 46,7%). Zarówno w ocenie ICR, jak i badacza CR była wyższa w grupie 1/20 niż w grupie 0,7/4/20.

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie wyników dla pierwszorzędowego punktu końcowego ORR oraz wyników dla CR i DCR w kohorcie pacjentów z DLBCL.

**Tabela 13. Podsumowanie najlepszej ogólnej odpowiedzi (BOR) u pacjentów z DLBCL na podstawie oceny ICR (ang. *independent central review*) i badacza**

Kategoria odpowiedzi	ICR			Ocena badacza		
	Schemat 0,7/4/20/160 mg (N=60)	Schemat 1/20/160 mg (N=67)	DLBCL łącznie (N=127)	Schemat 0,7/4/20/160 mg (N=60)	Schemat 1/20/160 mg (N=67)	DLBCL łącznie (N=127)
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i> , ORR) n (%)	31 (51,7)	35 (52,2)	66 (52,0)	28 (46,7)	35 (52,2)	63 (49,6)
95% CI dla ORR	38,4; 64,8	39,7; 64,6	42,9; 60,9	33,7; 60,0	39,7; 64,6	40,6; 58,6
Wskaźnik kontroli choroby (ang. <i>disease control rate</i> , DCR) n (%)	36 (60,0)	40 (59,7)	76 (59,8)	33 (55,0)	38 (56,7)	71 (55,9)
<b>Najlepsza ogólna odpowiedź (ang. <i>best overall response</i>, BOR)</b>						
Odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i> , CR) n (%)	17 (28,3)	23 (34,3)	40 (31,5)	19 (31,7)	30 (44,8)	49 (38,6)
Częściowa odpowiedź (ang. <i>partial response</i> , PR) n (%)	14 (23,3)	12 (17,9)	26 (20,5)	9 (15,0)	5 (7,5)	14 (11,0)
Choroba stabilna (ang. <i>stable disease</i> , SD) n (%)	5 (8,3)	5 (7,5)	10 (7,9)	5 (8,3)	3 (4,5)	8 (6,3)
Progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i> , PD) n (%)	10 (16,7)	13 (19,4)	23 (18,1)	11 (18,3)	15 (22,4)	26 (20,5)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Ordspono, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ordspono-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ordspono-epar-public-assessment-report_en.pdf), s. 93, 96.

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

Dane dla DOR zostały przedstawione dla pacjentów którzy osiągnęli CR lub PR, a w przypadki DOCR dla pacjentów, którzy osiągnęli CR, podczas leczenia lekiem Ordspono. W grupie 1/20 wyższy odsetek pacjentów miał ocenzone wyniki w zakresie DOR, w porównaniu do grupy 0,7/4/20 (45,7% vs. 32,3%). W całej kohorcie DLBCL łącznie ocenzone wyniki 39,4% uczestników, z kolei w zakresie wyników dla DOCR ocenzone wyniki 50% pacjentów. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 14. Podsumowanie czasu trwania odpowiedzi oraz czasu trwania całkowitej odpowiedzi na podstawie oceny ICR (ang. *independent central review*), populacja FAS**

	Ocena ICR		
	Schemat 0,7/4/20/160 mg (N=74)	Schemat 1/20/160 mg (N=67)	DLBCL łącznie (N=141)
<b>Kategoria odpowiedzi</b>			
<b>Czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>, DOR)</b>			
Liczba pacjentów z CR lub PR	31	35	66
Mediana (miesiące)	8,6	17,9	10,5
95%CI dla DOR	3,3; 13,9	5,4; NE	5,0; 24,8
<b>Czas trwania całkowitej odpowiedzi (ang. <i>duration of complete response</i>, DOCR)</b>			
Liczba pacjentów z CR	17	23	40
Mediana (miesiące)	13,9	36,3	17,9
95%CI dla DOCR	4,1; NE	10,2; NE	10,2; NE

NE – nie do oszacowania (ang. *not estimable*)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Ordspono, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ordspono-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ordspono-epar-public-assessment-report_en.pdf), s. 97,98.

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

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie wyników drugorzędowych punktów końcowych (TTR i TTCR) dla kohorty pacjentów z DLBCL.

**Tabela 15. Podsumowanie czasu do odpowiedzi oraz czasu do całkowitej odpowiedzi na podstawie oceny ICR (ang. *independent central review*), populacja FAS**

	Ocena IRC		
	Schemat 0,7/4/20/160 mg (N=74)	Schemat 1/20/160 mg (N=67)	DLBCL łącznie (N=141)
<b>Kategoria odpowiedzi</b>			
<b>Czas do odpowiedzi (ang. <i>time to response</i>, TTR)</b>			
Liczba pacjentów z CR lub PR	31	35	66
Mediana (miesiące)	2,56	2,56	2,56
Zakres (miesiące)	1,1; 6,4	0,8; 4,7	0,8; 4,7
<b>Czas do całkowitej odpowiedzi (ang. <i>time to complete response</i>, TTCR)</b>			
Liczba pacjentów z CR	17	23	40
Mediana (miesiące)	2,63	2,56	2,58
Zakres (miesiące)	2,4; 8,1	1,4; 8,1	1,4; 8,1

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Ordspono, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ordspono-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ordspono-epar-public-assessment-report_en.pdf), s. 99.

## Study 1333

### **Podsumowanie wyników analizy skuteczności**

Na dzień odcięcia danych (22.01.2024 r.) leczenie kontynuowało 2 z 60 pacjentów, którzy otrzymali leczenie w analizowanej populacji FAS (po terapii CAR-T). Mediana czasu obserwacji w badaniu wyniosła 16,2 miesiąca (95% CI: 8,0; 17,6).

Wyniki mediany OS były znacząco wyższe w grupie 0,7/4/20 w porównaniu do grupy 1/20 (10,5 miesiąca vs. 3,7 miesiąca). Z kolei w całej kohorcie DLBCL mediana ta wyniosła 10,2 miesiąca.

Na podstawie oceny ICR stwierdzono, że osiągnięty ORR był wyższy w grupie 0,7/4/20 w porównaniu do grupy 1/20 (52,5% vs. 40,0%). W całej kohorcie DLBCL wyniósł on natomiast 48,3%. Z kolei CR osiągnięto u 32,5% pacjentów w grupie 0,7/4/20 i 30% chorych w grupie 1/20 (w całej kohorcie: 31,7%). Wskaźnik kontroli choroby (DCR) był znacząco wyższy w grupie 0,7/4/20 w porównaniu do grupy 1/20 (72,5% vs. 45,0%).

Mediana PFS w grupie 0,7/4/20 była wyższa niż w grupie 1/20 (4,8 miesiąca vs. 2,7 miesiąca). W całej kohorcie DLBCL mediana ta wyniosła 4,8 miesiąca.

Nie osiągnięto mediany DOR w grupie 1/20 (N=8). Z kolei w grupie 0,7/4/20 mediana ta wyniosła 3,3 miesiąca (95% CI: 2,3; NE) (N=21). W całej kohorcie DLBCL mediana DOR wyniosła 14,8 miesiąca (95% CI: 2,8; NE) (N=29). W żadnej z badanych grup nie osiągnięto mediany DOCR podczas obserwacji pacjentów po 12 tygodniach leczenia (N=19).

Mediana TTR w całej kohorcie DLBCL wyniosła 1,84 miesiąca (zakres: 0,9 – 5,4) (N=29), z kolei mediana TTCR 2,76 miesiąca (zakres: 1,2 – 5,6) (N=19).

## 6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

### **Analiza bezpieczeństwa w badaniu rejestracyjnym na podstawie EPAR**

Dane dotyczące analizy bezpieczeństwa leku Ordspono pochodzą z głównego badania rejestracyjnego Study 1625 oraz wspomaganego badania 1333, w których obserwowano wszystkich pacjentów z DLBCL, którzy zostali włączeni do grupy 160 mg QW i otrzymali co najmniej 1 dawkę odronextamabu (N=219). Chorzy przyjmowali badany lek w dwóch schematach dawkowania 1/20/160 mg (N=101) oraz 0,7/4/20/160 mg (N=118). Mediana czasu ekspozycji na odronextamab wyniosła 14,7 tygodnia w grupie 1/20 oraz 13,3 tygodnia w grupie 0,7/4/20. W całej kohorcie DLBCL mediana ta wyniosła 13,4 tygodnia.

Poniższe wyniki zostały przedstawione dla daty odcięcia danych 20.10.2023 r.

#### Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

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 Study 1625.

**Tabela 16. Ogólny profil bezpieczeństwa**

Kategoria	DLBCL		
	Schemat 1/20/160 mg (N=101) n (%)	Schemat 0,7/4/20/160 mg (N=118) n (%)	Cała kohorta DLBCL (N=219) N (%)
Liczba pacjentów			
Jakiegokolwiek TEAE	101 (100)	117 (99,2)	218 (99,5)
Ciężkie TEAE	66 (65,3)	70 (59,3)	136 (62,1)
TEAE wg. NCI-CTCAE <sup>a</sup> stopnia 3/4/5	87 (86,1)	95 (80,5)	182 (83,1)
TEAE prowadzące do przerwania (ang. <i>interruption</i> ) lub opóźnienia leczenia (ang. <i>delay</i> )	70 (69,3)	76 (64,4)	146 (66,7)
Jakiegokolwiek TEAE prowadzące do śmierci	12 (11,9)	18 (15,3)	30 (13,7)

<sup>a</sup>NCI-CTCAE – wspólne kryteria terminologiczne zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu Raka (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*)

Źródło: EPAR Ordspono, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ordspono-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ordspono-epar-public-assessment-report_en.pdf), s. 142 [dostęp: 16.12.2024].

Najczęściej zgłaszane TEAE w całej kohorcie DLBCL obejmowały: zaburzenia układu odpornościowego i stany towarzyszące nie sklasyfikowane nigdzie indziej (ang. *not elsewhere classified*, NEC) (55,7%) w tym zespół uwalniania cytokin (ang. *cytokine release syndrome*, CRS) (55,3%), gorączkę (41,1%) oraz anemię (39,3%).

Wśród TEAE powyżej 3 stopnia, w całej kohorcie DLBCL, najczęściej wymieniano anemię (22,4%), neutropenię (16,9%), obniżoną liczbę neutrofilii (13,2%), zakażenia dolnych dróg oddechowych i płuc (11,4%), w tym zapalenie płuc (10,0%).

#### Ciężkie zdarzenia niepożądane/zgony/inne istotne zdarzenia

Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia w całej kohorcie DLBCL obejmowały najczęściej zaburzenia układu odpornościowego i stany towarzyszące (21,9%), w tym CRS (21,5%) oraz przypadki zakażeń i zarażeń (32,9%), w tym zapalenia płuc (10,0%) oraz infekcje COVID-19 (7,3%).

W trakcie trwania badań odnotowano łącznie 30 zgonów, powiązanych z TEAE, wśród uczestników leczonych odronextamabem. Wśród przyczyn zgonów najczęściej wymieniano infekcje COVID-19 u 6 (2,7%) pacjentów, zapalenie płuc u 4 (1,8%) chorych oraz sepsę u 3 (1,4%) pacjentów.

Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (ang. *adverse events of special interest*, AESI) obejmowały CRS, reakcje związane z infuzją, ICANS oraz zespół rozpadu guza (ang. *tumour lysis syndrome*, TLS).

#### **Informacje z ChPL**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi u pacjentów leczonych odronextamabem były: zespół uwalniania cytokin (54%), neutropenia (41%), gorączka (39%), niedokrwistość (38%), małopłytkowość (27%), biegunka (24%) i COVID-19 (22%). Z kolei wśród najczęściej występujących ciężkich działań niepożądanych (stopnia  $\geq 3$  wg NCI-CTCAE) zgłaszano neutropenię (34%), niedokrwistość (19%), małopłytkowość (13%), limfopenię (12%) i zapalenie płuc.

Najczęściej występujące ciężkie działania niepożądane obejmowały zespół uwalniania cytokin (14%), zapalenie płuc (9%), COVID-19 (9%) i gorączkę (6%).

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych została oparta na częstości występowania zdarzeń niepożądanych z dowolnej przyczyny, zidentyfikowanych w zbiorczej populacji 372 pacjentów, którzy otrzymywali odronextamab w monoterapii, w dwóch 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.

Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów (ang. *system organ class*, SOC) oraz częstości występowania.

Kategorie częstości definiuje się następująco:

- bardzo często ( $\geq 1/10$ );
- często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ );
- niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ );
- rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ );
- bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ );
- nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W każdej grupie częstość występowania działań niepożądanych jest przedstawiona w kolejności malejącej, według klasyfikacji układów i narządów oraz preferowanego terminu.

**Tabela 17. Działania niepożądane u pacjentów z r/r FL i r/r DLBCL, leczonych produktem leczniczym Ordspono w badaniach Study 1625 i Study 1333 (N=372)**

Klasyfikacja układów i narządów (SOC)	Wszystkie stopnie	Stopień 3 lub 4
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>		
Zakażenie COVID-19 <sup>a</sup>	Bardzo często	Często
Zapalenie płuc <sup>b</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Zakażenie cytomegalowirusem <sup>c</sup>	Bardzo często	Często
Infekcja górnych dróg oddechowych <sup>d</sup>	Bardzo często	Niezbyt często
Zapalenie dróg moczowych	Bardzo często	Często
Zakażenie wirusem opryszczki <sup>e</sup>	Bardzo często	Często
Infekcja dróg oddechowych <sup>f</sup>	Często	Często
Zakażenie grzybicze <sup>g</sup>	Często	Niezbyt często
Zapalenie zatok	Często	Niezbyt często
Posocznica <sup>h</sup>	Często	Często
Bakteriemia	Często	Często
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>		
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
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>		
Zespół uwalniania cytokin <sup>i</sup>	Bardzo często	Często
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>		
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
Zespół rozpadu guza	Niezbyt często	Niezbyt często
<b>Zaburzenia psychiczne</b>		
Bezsenna	Bardzo często	Niezbyt często
Zmiany stanu psychicznego <sup>j</sup>	Często	Często
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>		
Ból głowy	Bardzo często	Niezbyt często
Neuropatia obwodowa	Często	Niezbyt często
Afazja <sup>k</sup>	Niezbyt często	Niezbyt często

Klasyfikacja układów i narządów (SOC)	Wszystkie stopnie	Stopień 3 lub 4
Neurotoksyczność	Niezbyt często	Niezbyt często
ICANS	Niezbyt często	Nie zgłoszono
<b>Zaburzenia serca</b>		
Częstoskurcz	Często	Często
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>		
Niedociśnienie	Bardzo często	Często
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>		
Kaszel	Bardzo często	Nie zgłoszono
Duszność	Bardzo często	Niezbyt często
Śródmiąższowa choroba płuc	Często	Często
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>		
Biegunka	Bardzo często	Często
Nudności	Bardzo często	Niezbyt często
Ból brzucha <sup>m</sup>	Bardzo często	Często
Zaparcia	Bardzo często	Nie zgłoszono
Wymioty	Bardzo często	Niezbyt często
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>		
Wysypka <sup>n</sup>	Bardzo często	Często
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>		
Ból mięśniowo-szkieletowy	Bardzo często	Często
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>		
Gorączka	Bardzo często	Często
Zmęczenie <sup>o</sup>	Bardzo często	Często
Obrzęk <sup>p</sup>	Bardzo często	Często
<b>Badania diagnostyczne</b>		
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
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>		
Reakcje związane z infuzją <sup>i</sup>	Bardzo często	Często

<sup>a</sup> Obejmuje zapalenie płuc wywołane przez COVID-19 i COVID-19.

<sup>b</sup> Obejmuje bakteryjne, grzybicze i wirusowe zapalenie płuc, w tym CMV i PJP.

<sup>c</sup> Obejmuje zakażenia CMV, reaktywacje i wiremę.

<sup>d</sup> Obejmuje zapalenie nosogardzieli, zakażenie górnych dróg oddechowych oraz wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych.

<sup>e</sup> Obejmuje zakażenie wirusem opryszczki i wirusem półpaśca.

<sup>f</sup> Obejmuje zakażenia bakteryjne i wirusowe.

<sup>g</sup> Obejmuje zakażenia ogólnoustrojowe, grzybicze i grzybicze skóry.

<sup>h</sup> Obejmuje posocznicę bakteryjną, posocznicę wywoływaną przez pałeczkę ropy błękitnej, posocznicę i wstrząs septyczny.

<sup>i</sup> 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).

<sup>j</sup> Obejmuje zmiany stanu psychicznego, zaburzenia poznawcze, encefalopatię, senność, stan splątania, zaburzenia uwagi i dezorientację.

<sup>k</sup> Obejmuje afazję i dyzartrię.

<sup>l</sup> Ocena encefalopatii związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICE) nie była przeprowadzana systematycznie.

<sup>m</sup> Obejmuje rozdęcie brzucha, dyskomfort w jamie brzusznej, ból brzucha, ból w dolnej części brzucha i ból w górnej części brzucha.

<sup>n</sup> Obejmuje zapalenie skóry, rumień, wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę ze świądem i toksyczne wykwity skórne.

<sup>o</sup> Obejmuje astenię, zmęczenie, złe samopoczucie i ospałość.

<sup>p</sup> 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](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/ordspono-epar-product-information_pl.pdf), s. 18-20 [dostęp: 16.12.2024].

## **Alerty dotyczące bezpieczeństwa**

---

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)<sup>7</sup>, na dzień 13.01.2025 r. nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Ordspono.

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)<sup>8</sup> na dzień 13.01.2025 r. odnotowano informację na temat bezpieczeństwa stosowania substancji czynnej odronextamab. Wyszukiwanie zawężono do ocenianej populacji, tj. rozlany chłoniak z dużych komórek B (DLBCL). Zidentyfikowano 10 przypadków działań niepożądanych, z czego 10 dotyczyło ciężkich przypadków (w tym 0 zgonów). Najwięcej powikłań dotyczyło:

- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (9),
- infekcji i zarażeń (1).

W bazie EudraVigilance<sup>9</sup> do dnia 13.01.2025 r. nie odnotowano działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem substancji czynnej odronextamab

W bazie VigiAccess<sup>10</sup> prowadzonej przez WHO, w dniu 13.01.2025 r. odnotowano 17 przypadków działań niepożądanych substancji czynnej odronextamab, z czego najwięcej dotyczyło:

- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (7),
- infekcji i zarażeń (6),
- zaburzeń układu nerwowego (2),
- zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (2),
- zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (2).

### 6.3 Podsumowanie siły interwencji

#### Podsumowanie skuteczności

Skuteczność leku Ordspono oceniano w oparciu o wyniki jednoramiennego, głównego badania rejestracyjnego Study 1625 oraz badania wspierającego Study 1333. Wszyscy pacjenci mieli opornego na leczenie lub nawrotowego DLBCL i byli leczeni w schemacie dawkowania 1/20/160 mg lub 0,7/4/20/160 mg.

Mediana OS w badaniu Study 1625 była wyższa w grupie 1/20 i wyniosła 9,6 miesiąca (95% CI: 7,1; 19,8), w porównaniu do grupy 0,7/4/20, w której wyniosła 7,9 miesiąca (95% CI: 4,4; 15,3). Dla wszystkich pacjentów z DLBCL łącznie mediana OS wyniosła 9,2 miesiąca (95% CI: 6,5; 12,7). Mediana PFS była zbliżona między schematami dawkowania 1/20 i 0,7/4/20 – dla wszystkich pacjentów z DLBCL łącznie wyniosła 4,4 miesiąca (95% CI: 3,6; 5,9).

W ocenie ICR, ORR był zbliżony pomiędzy schematami dawkowania i wyniósł ok. 52%. Osiągnięto zatem założony w hipotezie wynik. Podobnie DCR, który wyniósł w obu grupach ok. 60%. Z kolei CR była wyższa w grupie 1/20 niż w grupie 0,7/4/20 (34,3% vs. 28,3%). W całej kohorcie DLBCL CR wyniosła ok. 32%.

Mediana DOR, w ocenie ICR, była wyższa w grupie 1/20 w porównaniu do grupy 0,7/4/20 (17,9 vs. 8,6 miesiąca). W całej kohorcie DLBCL mediana ta wyniosła 10,5 miesiąca. Podobnie w przypadku wyników uzyskanych dla DOCR, stwierdzono wyższą medianę w grupie 1/20 (13,9 miesiąca) w zestawieniu z wynikami w grupie 0,7/4/20 (36,3 miesiąca). Mediana DOCR dla wszystkich pacjentów z DLBCL wyniosła natomiast 17,9 miesiąca. Wyniki TTR i TTCR były spójne pomiędzy grupami, a uzyskana mediana wyniosła ok. 2,6 miesiąca w przypadku obu tych punktów końcowych.

Analiza danych z badania Study 1333 wykazała, że u pacjentów z DLBCL, którzy mieli progresję po CAR-T (N=60), wyniki w zakresie ORR i CR były zbliżone do wyników uzyskanych w całej kohorcie DLBCL badania Study 1625 (kolejno: 48% vs. 52% dla ORR; 32% vs. 31% dla CR). Z kolei mediana DOR w badaniu Study 1333 była wyższa niż w głównym badaniu rejestracyjnym (kolejno: 15 miesięcy vs. 10,5 miesiąca).

Należy zaznaczyć, że w badaniach nie zastosowano komparatora, a porównania dokonywano pomiędzy dwoma schematami dawkowania ocenianej substancji czynnej. Pierwotnie zastosowany schemat dawkowania 1/20 mg, w badaniach 1625 i 1333, wywołał CRS  $\geq 3$  stopnia u 9% pacjentów z B-NHL. W konsekwencji czasowo wstrzymano rekrutację w obu badaniach i wdrożono zwiększoną premedykację oraz zmodyfikowany schemat dawkowania – 0,7/4/20 mg. Ponadto, w trakcie trwania badania wprowadzono poprawki protokołu, które uwzględniały liczne zmiany w projekcie badania, w tym dotyczące liczby i kryteriów doboru kohort, czasu trwania leczenia, wielkości próby oraz analiz statystycznych. W związku z powyższym Study 1625 zostało uznane za

---

<sup>7</sup> <https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-bezpieczenstwa6> [dostęp: 13.01.2025].

<sup>8</sup> <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f71c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 13.01.2025].

<sup>9</sup> <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 13.01.2025].

<sup>10</sup> <https://vigiaccess.org/> [dostęp: 13.01.2025].

badanie eksploracyjne, a na jego podstawie nie można jednoznacznie wnioskować o skuteczności odronextamabu u pacjentów w ocenianym wskazaniu. Obecnie brak jest badania RCT dla technologii lekowej Ordspono.

#### Komentarz analityków

Zgodnie z analizą opcji terapeutycznych zalecanych przez wytyczne kliniczne w przedmiotowym wskazaniu oraz analizą dostępności opcji refundowanych w Polsce, za najbardziej odpowiednie komparatory dla chorych z r/r DLBCL po co najmniej dwóch liniach leczenia ogólnoustrojowego uznano glofitamab (Columvi) oraz epkorytamab (Tepkinly), których mechanizm działania jest zbliżony do mechanizmu ocenianej technologii.

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie wybranych wyników skuteczności ocenianej interwencji oraz wybranych komparatorów. Za najbardziej reprezentatywną w stosunku do badanej populacji grupę uznano całą kohortę DLBCL. Odniesiono się jedynie do wyników przedłożonych przez ICR. Wybrane wyniki związane z terapią glofitamabem uzyskano z EPAR Columvi<sup>11</sup>, natomiast wyniki skuteczności leczenia epkorytamabem pozyskano z EPAR Tepkinly<sup>12</sup>.

**Tabela 18. Wybrane wyniki związane ze skutecznością leczenia odronextamabem oraz glofitamabem i epkorytamabem**

Punkt końcowy	Parametry	Kohorta DLBCL	Kohorta D3	Kohorta DLBCL
Badanie		Study 1625	NP30179	GCT3013-01
Substancja czynna		odronextamab	glofitamab	epkorytamab
Liczba pacjentów		127	108	139
OS	Okres obserwacji [mies.]	Mediana 32,5	Mediana 15	Data odcięcia danych: 30 czerwca 2022 r.
	Mediana [mies.] (95% CI)	9,2 (6,5; 12,7)	8,9 (7,1; 15,3)	18,5 (11,7; NR <sup>a</sup> )
PFS	Okres obserwacji [mies.]	Mediana 32,5	Mediana 9,0	Mediana 10,7
	Mediana [mies.] (95% CI)	4,4 (3,6; 5,9)	3,7 (3,3; 6,8)	4,4 (3,0; 8,2)
ORR	Okres obserwacji [mies.]	Mediana 32,5	Mediana 15	Mediana 10,7
	[%] (95% CI)	52,0 (42,9; 60,9)	50,0 (40,2; 59,8)	61,9 (53,3; 70,0)

<sup>a</sup> NR – nie osiągnięto (ang. not reached)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Wyniki uzyskane dla odronextamabu w powyższych punktach końcowych wydają się zbliżone lub gorsze od wyników tych punktów uzyskanych dla przyjętych komparatorów. Należy zwrócić jednak uwagę na niepewność wnioskowania związaną z ograniczeniami powyższego zestawienia wyników, takimi jak różny czas obserwacji oraz różne kryteria włączenia do badań.

#### Podsumowanie bezpieczeństwa

Dane z oceny bezpieczeństwa stosowania leku Ordspono pochodzą z głównego badania rejestracyjnego Study 1625 oraz wspomagającego badania 1333, w którym obserwowano wszystkich pacjentów z DLBCL, którzy zostali włączeni do grupy dawkowania 160 mg QW i otrzymali co najmniej 1 dawkę odronextamabu. Pacjenci byli leczeni zgodnie z dwoma schematami dawkowania 1/20/160 mg lub 0,7/4/20/160 mg.

Częstość występowania jakichkolwiek TEAEs była zbliżona między grupami i wyniosła 100% w grupie 1/20 i 99,2% w grupie 0,7/4/20. W całej kohorcie DLBCL częstość ta wyniosła 99,5%. Wśród najczęściej występujących TEAEs wśród wszystkich pacjentów z DLBCL wymieniano zaburzenia układu odpornościowego i stany towarzyszące (55,7%), w tym CRS (55,3%), gorączkę (41,1%) oraz anemię (39,3%).

Najczęściej występujące TEAE ≥3 stopnia, w kohorcie DLBCL, obejmowały zaburzenia hematologiczne tj. anemię (22,4%), neutropenię (16,9%) i obniżoną liczbę neutrofilii (13,2%), a także zakażenia dolnych dróg oddechowych i płuc (11,4%).

<sup>11</sup> EPAR Columvi, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/columvi-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/columvi-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 20.01.2025].

<sup>12</sup> EPAR Tepkinly, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tepinkinly-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tepinkinly-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 20.01.2025].

---

Wśród ciężkich TEAEs w kohorcie pacjentów z DLBCL najczęściej wymieniano zaburzenia układu odpornościowego, w tym CRS oraz zakażenia i zarażenia (m.in. zakażenia dolnych dróg oddechowych i płuc oraz infekcje COVID-19).

Odnotowano łącznie 30 zgonów w kohorcie pacjentów z DLBCL, powiązanych z TEAE. Wśród przyczyn zgonów najczęściej wymieniano infekcje COVID-19, zapalenie płuc oraz sepsę. Interpretacja wskaźników śmiertelności z powodu infekcji w badaniach jednoramiennych dotyczących nowotworów hematologicznych jest jednak ograniczona. Co równie istotne, badania te były prowadzone podczas pandemii COVID-19.

---

## 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 farmakoekonomiczny

#### 7.1.1. Metodyka

##### 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, tj. wykres Kaplana-Meiera reprezentujący ramię interwencji obrazujący przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*, PFS), w kohorcie pacjentów z DLBCL.
- 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 związanego z przeżyciem, tj. przeżycie wolne od progresji (PFS). Analiza została przeprowadzona wśród pacjentów z kohorty DLBCL – chorujących na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B.
- W analizie, na etapie rekonstrukcji został odtworzony przebieg krzywych Kaplana-Meiera reprezentujących prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji (PFS) wraz z przedziałami ufności (95% CI).
- Wielkość efektu interwencji 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*<sup>13</sup>. 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*<sup>14</sup>. Do przeprowadzenia ekstrapolacji funkcji przeżycia w celu zapewnienia jak najlepszego dopasowania rozkładu został zastosowany rozkład Log-normalny, o najmniejszej wartości kryterium informacyjnego Akaikego (ang. *Akaike Information Criterion*, AIC).

---

<sup>13</sup> A.Rohatgi, WebPlotDigitizer, Version: 4.6, 09.2022 r. <https://automeris.io/WebPlotDigitizer> [dostęp:28.06.2023].

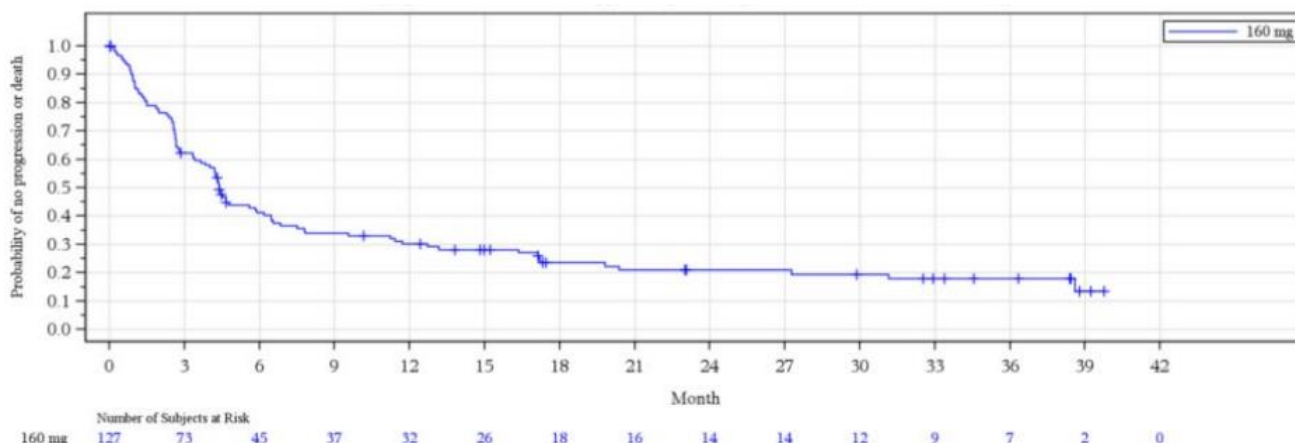
<sup>14</sup> Baio G (2020). “*survHE: Survival Analysis for Health Economic Evaluation and Cost-Effectiveness Modeling.*” *Journal of Statistical Software*, \*95\*(14), 1-47. doi: 10.18637/jss.v095.i14.

### 7.1.2. Założenia

- Na podstawie analizy danych z badania rejestracyjnego Study 1625, przyjęto model oparty na przeżyciu wolnym od progresji (PFS).
- W związku z brakiem komparatora przyjęto założenie, że terapia ta stanowi ostatnią linię leczenia. W grupie hipotetycznego komparatora nieleczonych choroba postępuje w sposób ciągły, czyli PFS wynosi 0. Założono, że okres PFS w grupie leku badanego oznacza czas wstrzymania postępu choroby, co stanowi wartość zysku zdrowotnego. Wobec braku danych przyjęto, że jakość życia w okresie PFS nie jest obniżona w stosunku do populacji generalnej.
- Założono, że w grupie hipotetycznego komparatora nie następuje zatrzymanie choroby – PFS=0 i LY=0.
- Przy takich założeniach PFS=LY.
- Oszacowań dokonano dla horyzontu dożywotniego
- Na podstawie wykresu Kaplana-Meiera z badania rejestracyjnego, przy pomocy pakietu *IPDfromKM* w środowisku R, odczytano prawdopodobieństwo PFS w wybranych punktach czasowych.
- Założono, że różnice pomiędzy populacją badaną i populacją polską nie powinny istotnie wpływać na wyniki oszacowań dotyczących skuteczności leczenia czy utraconych lat życia.
- W ramach analizy wrażliwości oszacowano minimalny i maksymalny koszt terapii, z uwzględnieniem +/- 20% ceny podstawowej ocenianej technologii.
- W modelowaniu nie uwzględniano dyskontowania kosztów.

### 7.1.3. Dane wejściowe

Zgodnie z przyjętymi założeniami, opisanymi w rozdziale 7.1.2, dokonano procedury odczytu i rekonstrukcji danych z wykresu Kaplana-Meiera dla wyników PFS badania rejestracyjnego Study 1625, który został przedstawiony poniżej.



Rysunek 4. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS (ang. *progression free survival*) w populacji FAS (ang. *Full Analysis Set*) chorych na DLBCL badania Study 1625

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Ordspono, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ordspono-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ordspono-epar-public-assessment-report_en.pdf), s.101.

### 7.1.4. Wyniki

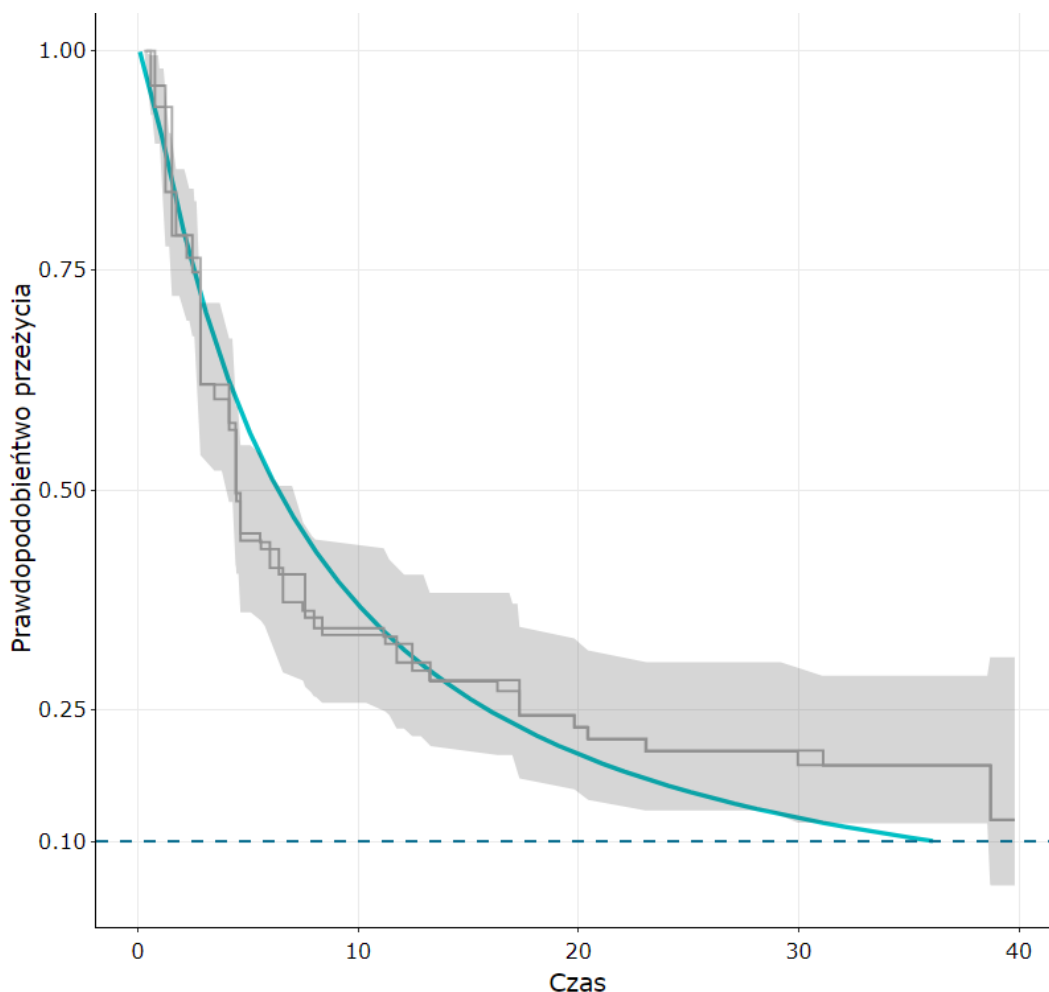
#### Analiza kliniczna

Tabela 19. Wartości RMST oraz LY w horyzoncie dożywotnim ( $\tau=37$ ) przy zastosowaniu rozkładu logN

	RMST	0.95 LCI	0.95 UCI
RMST [msc]	11,88	9,87	14,04
LY [lata]	0,99	0,82	1,17

Źródło: Opracowanie własne na podstawie zrekonstruowanych danych IPD.

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



**Wykres 1. Ekstrapolacja funkcji przeżycia rozkładu log-normalnego**

Źródło: Opracowanie własne na podstawie zrekonstruowanych danych IPD.

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

Brak jest dowodów na wartość dodaną związaną ze stosowaniem ocenianej interwencji względem obecnie refundowanych w Polsce komparatorów (tj. Tepkinly i Columvi).

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

- w wariancie oczekiwanym: **0,99** LY;
- w wariancie optymistycznym: **1,17** LY;
- w wariancie pesymistycznym: **0,82** LY.

Przyjęcie wszystkich wyżej wymienionych założeń będzie przeszacowywać wyniki i należy spodziewać się w warunkach rzeczywistych mniejszej efektywności klinicznej wyrażonej w QALY niż oszacowana w niniejszym modelu (wersja optymistyczna i wyrażona w LY).

Ze względu na brak dowodów naukowych wskazujących na wyższość ocenianej interwencji (główne badanie rejestracyjne Study 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 farmakoekonomicznej dla produktu leczniczego Ordspono we wskazaniu do stosowania w monoterapii u dorosłych pacjentów z nawracającym lub

opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (r/r DLBCL), którzy zostali poddani dwóm lub większej liczbie rzutów leczenia ogólnoustrojowego, przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 3.12.2024 r., a zaktualizowano w dniu 13.01.2025 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 odnaleziono jedną informację o trwającej analizie ekonomicznej dla leku Ordspono.

**Tabela 20. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych**

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
<p>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen IQWiG, 2024, Niemcy</p> <p><a href="#">Link</a></p>	<p>Populacja: Leczenie nawrotowego lub opornego na leczenie DLBCL.</p>	<p>Brak danych</p>	<p>W dniu 1.02.2024 r. Wspólny Komitet Federalny (G-BA) zlecił IQWiG opracowanie koncepcji gromadzenia danych aplikacyjnych dla leku Ordspono (odronextamab) w ocenianym wskazaniu.</p> <p>„W przypadku nowych produktów leczniczych, które zostały wprowadzone do systemu opieki medycznej na podstawie specjalnego pozwolenia lub jako produkty lecznicze stosowane w leczeniu choroby rzadkiej, dane z badań w momencie wydawania pozwolenia zwykle nie mają dużego znaczenia dla wczesnej oceny korzyści. W takich przypadkach G-BA może wymagać od firmy farmaceutycznej zebrania danych podczas składania wniosku, w tym związanej z tym oceny, w celu oceny korzyści. IQWiG opracowuje na zlecenie G-BA koncepcję takiego gromadzenia danych aplikacyjnych.”</p>

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

#### Podsumowanie:

W wyniku przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA odnaleziono jedną trwającą analizę w Niemczech.

### 7.3 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Ordspono (odronextamab) we wskazaniu do stosowania w monoterapii u dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (r/r DLBCL), 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 2.12.2024 r., zaktualizowano w dniu 13.01.2025 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego Ordspono i odronextamab. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 21. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Ordspono**

Organizacja, rok kraj/rejon	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
<b>Zorginstituut Nederland, 2024, Holandia</b>  <a href="#">Link</a>	<p>W monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (r/r DLBCL) po 2 lub więcej liniach leczenia ogólnoustrojowego.</p>	W trakcie	<p>Ordspono znajduje się na liście leków do przeglądu w ramach blokady dla dróg 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.</p>
<b>Gemeinsamer Bundesausschuss, G-BA, 2024, Niemcy</b>  <a href="#">Link</a>	<p>Leczenie dorosłych z nawrotowym lub opornym na leczenie rozlanym chłoniakiem wielkokomórkowym typu B (r/r DLBCL), po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach systemowych.</p>	W trakcie	<p>Na posiedzeniu w dniu 1 lutego 2024 r. Wspólny Komitet Federalny (G-BA) podjął następującą uchwałę:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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 rozlanym chłoniakiem z dużych komórek B (r/r DLBCL) po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach systemowych”.</li> <li>• Podkomitet ds. leków zostaje zobowiązany do przeprowadzenia procedury żądania zbierania danych podczas stosowania leku.</li> <li>• Instytut Jakości i Efektywności Opieki Zdrowotnej (IQWiG) zostaje zobowiązany do opracowania koncepcji zbierania danych podczas stosowania leku.</li> </ul> <p>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.</p>

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

#### Podsumowanie:

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Ordspono 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 refundowanych w Polsce komparatorów (tj. Tepkinly i Columvi).

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

- 
- w wariancie oczekiwanym: **0,99** LY;
  - w wariancie optymistycznym: **1,17** LY;
  - w wariancie pesymistycznym: **0,82** LY.

Ze względu na brak dowodów naukowych wskazujących na wyższość ocenianej interwencji (główne badanie rejestracyjne Study 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 [REDACTED] 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.

---

## 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.
- Drugi schemat dawkowania (0,7/4/20/160 mg) został wprowadzony do badania dopiero po wystąpieniu CRS  $\geq 3$  stopnia u znaczącego odsetka pacjentów z B-NHL, którzy byli leczeni wg schematu 1/20/160 mg.
- Nie wszyscy pacjenci, którzy otrzymali lek Ordspono (FAS – 141 pacjentów) zostali poddani ocenie skuteczności leku (EAS – 127 pacjentów).
- Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS) były drugorzędowymi punktami końcowymi.
- Brak możliwości danych dotyczących jakości życia.
- W badaniu nie sformułowano żadnych formalnych hipotez.
- 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 przeprowadzone w warunkach polskich (pozostałe ośrodki badawcze znajdowały się w: Stanach Zjednoczonych, Australii, Kanadzie, Chinach, Francji, Niemczech, Włoszech, Japonii, Republice Korei, Singapurze, Hiszpanii, Tajwanie i Wielkiej Brytanii).
- Rasa biała stanowiła: 48% (kohorta DLBCL).
- Duży odsetek pacjentów biorących udział w badaniu rejestracyjnym był rasy azjatyckiej (ok. 42 %), co stanowi ograniczenie dotyczące przeniesienia wyników badania w odniesieniu do populacji polskiej.

### 8.3. Niepewność dodatkowych danych

- Ze względu na niewystarczającą liczbę danych oraz poczynione założenia, podana liczba pacjentów (80) w skali roku może być oszacowaniem niedokładnym.

### 8.4. Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego

- Badanie rejestracyjne leku Ordspono jest badaniem jednoramiennym, niedostarczającym danych porównawczych do oceny korzyści wynikających z zastosowania leku.
- 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, odstępiono od oszacowania kosztów terapii.

### 8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

- W modelu uwzględniono prawdopodobieństwa przeżycia w wybranych punktach czasowych, określone w procesie rekonstrukcji danych IPD zgodnie z metodologią opisaną w rozdziale 7.2. Należy brać pod uwagę niepewności związane z odczytem danych w powyższym procesie.
- Nie uwzględniono działań niepożądanych oraz zmian jakości życia w trakcie terapii.

### 8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

- Zidentyfikowane niepewności dotyczące metodyki materiału dowodowego (niska liczebność populacji włączonej do badania rejestracyjnego, otwarta próba, 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 nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL), 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 DLBCL – oczekiwane wartości:

- przeżycie całkowite: mediana OS [miesiące]: 9;
- czas przeżycia wolnego od progresji choroby: mediana PFS [miesiące]: 4;
- całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie: min. ORR [%]: 52;
- wyleczenie w postaci odpowiedzi całkowitej: min. CR [%]: 31;
- wskaźnik kontroli choroby: min. DCR [%]: 59;
- czas trwania odpowiedzi na leczenie: mediana DOR [miesiące]: 10,5;
- czas trwania całkowitej odpowiedzi: mediana DOCR [miesiące]: 17,5;
- czas do odpowiedzi: mediana TTR [miesiące]: 2,5;
- czas do całkowitej odpowiedzi: mediana TTCR [miesiące]: 2,5.

## 10. PIŚMIENICTWO

Badania pierwotne i wtórne	
Clinical Trials NCT03888105	<i>An Open-Label Study to Assess the Anti-Tumor Activity and Safety of REGN1979, an Anti CD20 x Anti-CD3 Bispecific Antibody, in Patients With Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma</i> , <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03888105?cond=Relapsed%20or%20Refractory%20Diffuse%20Large%20B-cell%20Lymphoma&amp;intr=odronextamab&amp;rank=2&amp;tab=table">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03888105?cond=Relapsed%20or%20Refractory%20Diffuse%20Large%20B-cell%20Lymphoma&amp;intr=odronextamab&amp;rank=2&amp;tab=table</a> [dostęp: 25.11.2024].
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
ESMO 2015	European Society for Medical Oncology (ESMO), 2015, Europa, <a href="https://www.annalsofncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2819%2947184-6">https://www.annalsofncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2819%2947184-6</a> [dostęp: 10.01.2025].
G-BA 2024	Gemeinsamer Bundesausschuss, (G-BA), 2024, Niemcy, <a href="https://www.g-ba.de/beschluesse/6460/">https://www.g-ba.de/beschluesse/6460/</a> [dostęp: 10.01.2025].
IQWiG 2024	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2024, Niemcy, <a href="https://www.iqwig.de/projekte/a24-18.html">https://www.iqwig.de/projekte/a24-18.html</a> [dostęp: 10.01.2025].
NCCN 2024	National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2024, Stany Zjednoczone, <a href="https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf">https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf</a> [dostęp: 10.01.2025].
PTOK 2020	Polskie Towarzystwo Onkologii (PTOK), 2020, Polska, <a href="http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.13.Chloniaki_rozlane_z_duzych_komerek_B_20_0520.pdf">http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.13.Chloniaki_rozlane_z_duzych_komerek_B_20_0520.pdf</a> [dostęp: 10.01.2025].
Zorginstituut Nederland 2024	Zorginstituut Nederland, 2024, Holandia, <a href="https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/programmas-en-samenwerkingsverbanden/horizonscan-geneesmiddelen/sluit-voor-dure-geneesmiddelen/overzicht-geneesmiddelen-in-de-sluit">https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/programmas-en-samenwerkingsverbanden/horizonscan-geneesmiddelen/sluit-voor-dure-geneesmiddelen/overzicht-geneesmiddelen-in-de-sluit</a> [dostęp: 10.01.2025].
Pozostałe publikacje	
AOTMiT 149/2020	OP Opinia Prezesa AOTMiT nr 149/2020 z dnia 6 listopada 2020 roku, <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/256/REK/149_2020_Revlimid.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/256/REK/149_2020_Revlimid.pdf</a> .
AOTMiT 17/2020	OP Opinia Prezesa AOTMiT nr 17/2020 z dnia 12 marca 2020 roku, <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/045/REK/Rdtl_17_2020_Pixuvri_MKP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/045/REK/Rdtl_17_2020_Pixuvri_MKP.pdf</a> .
AOTMiT 23/2019	OP Opinia Prezesa Agencji nr 23/2019 z dnia 22 marca 2019 roku, <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/043/REK/Rdtl_23_2019_Imbruvica_KW_chloniak.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/043/REK/Rdtl_23_2019_Imbruvica_KW_chloniak.pdf</a> .
AOTMiT 14/2023	ORP Opinia Rady Przejrzystości nr 14/2023 z dnia 13 lutego 2023 roku, <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/151/ORP/U_7_31_13022023_o_14_lenalidomid_off%20label_zacz_REOPTR.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/151/ORP/U_7_31_13022023_o_14_lenalidomid_off%20label_zacz_REOPTR.pdf</a> .
AOTMiT 25/2022	ORP Opinia Rady Przejrzystości nr 25/2022 z dnia 21 lutego 2022 roku, <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2022/ORP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2022/ORP.pdf</a> .
AOTMiT 10/2022	ORP Opinia Rady Przejrzystości nr 10/2022 z dnia 24 stycznia 2022 roku, <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/006/ORP/U_4_22_24012022_o_10_oxaliplatinum_off%20label.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/006/ORP/U_4_22_24012022_o_10_oxaliplatinum_off%20label.pdf</a> .
AOTMiT 2/2018	ORP Opinia Rady Przejrzystości nr 2/2018 z dnia 8 stycznia 2018 roku, <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/198/ORP/U_2_11_opinia_2_oksalipiatyna_off-label.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/198/ORP/U_2_11_opinia_2_oksalipiatyna_off-label.pdf</a> .
AOTMiT 35/2021	ORP Opinia Rady Przejrzystości nr 35/2021 z dnia 22 lutego 2021 roku, <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/ORP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/ORP.pdf</a> .
AOTMiT 119/2021	ORP Opinia Rady Przejrzystości nr 119/2021 z dnia 23 sierpnia 2021 roku, <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tlk/Opinia_TLK.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tlk/Opinia_TLK.pdf</a> .
AOTMiT 312/2020	ORP Opinia Rady Przejrzystości nr 312/2020 z dnia 16 listopada 2020 roku, <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/271/ORP/U_47_398_16112020_o_312_Keytruda_pembrolizumab_RDTL_zacz.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/271/ORP/U_47_398_16112020_o_312_Keytruda_pembrolizumab_RDTL_zacz.pdf</a> .
AOTMiT 6/2020	ORP Opinia Rady Przejrzystości nr 6/2020 z dnia 13 stycznia 2020 r., <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/303/ORP/U_2_10_200113_o_6_KYMRIAHA_tisagenlecleucel_RDTL.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/303/ORP/U_2_10_200113_o_6_KYMRIAHA_tisagenlecleucel_RDTL.pdf</a> .
AOTMiT 5/2020	ORP Opinia nr 5/2020 z dnia 15 stycznia 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/303/REK/Rdtl_5_2019_Kymriah.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/303/REK/Rdtl_5_2019_Kymriah.pdf</a> .
AOTMiT 155/2021	ORP Opinia Rady Przejrzystości nr 155/2021 z dnia 3 czerwca 2019 r., <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/114/ORP/U_21_202_190603_o_155_peginterferon_alfa_2a_2b_off_label.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/114/ORP/U_21_202_190603_o_155_peginterferon_alfa_2a_2b_off_label.pdf</a> .
AOTMiT 69/2019	ORP Opinia Rady Przejrzystości nr 69/2019 z dnia 18 marca 2019 r., <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/043/ORP/U_11_87_190318_o_69_Imbruvica_ibrutynib_chl_nieziarniczny_RDTL.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/043/ORP/U_11_87_190318_o_69_Imbruvica_ibrutynib_chl_nieziarniczny_RDTL.pdf</a> .
AOTMiT 206/2015	ORP Opinia Rady Przejrzystości nr 206/2015 z dnia 28 września 2015 roku, <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/080/ORP/U_29_321_150928_opinia_206_Mabthera_ryuksymab_31s.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/080/ORP/U_29_321_150928_opinia_206_Mabthera_ryuksymab_31s.pdf</a> .

<b>AOTMiT 115/2015</b>	<b>ORP</b>	Opinia Rady Przejrzystości nr 115/2015 z dnia 31 stycznia 2015 roku, <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/085/SRP/U_26_274_150831_stanowisko_115_Mitoxantron_wspolne_w_ref.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/085/SRP/U_26_274_150831_stanowisko_115_Mitoxantron_wspolne_w_ref.pdf</a> .
<b>AOTMiT 68/2015</b>	<b>ORP</b>	Opinia Prezesa AOTMiT nr 68/2015 z dnia 31 sierpnia 2015 roku, <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/085/REK/RP_68_2015_Mitoxantron_Ebewe.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/085/REK/RP_68_2015_Mitoxantron_Ebewe.pdf</a> .
<b>AOTMiT 65/2024</b>	<b>RP</b>	Rekomendacja nr 65/2024 z dnia 2 lipca 2024 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <a href="https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/041/REK/2024%2007%2002%20BP%20Rekomendacja%20nr%2065%202024%20Zynlonta%20BIP_REOPTR.pdf">https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/041/REK/2024%2007%2002%20BP%20Rekomendacja%20nr%2065%202024%20Zynlonta%20BIP_REOPTR.pdf</a> .
<b>AOTMiT 73/2023</b>	<b>RP</b>	Rekomendacja nr 73/2023 z dnia 3 lipca 2023 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <a href="https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/032/REK/2023_07_03%20BP%20RP%2073_2023%20Polivy%20publikacja%20BIP_REOPTR.pdf">https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/032/REK/2023_07_03%20BP%20RP%2073_2023%20Polivy%20publikacja%20BIP_REOPTR.pdf</a> .
<b>AOTMiT 55/2021</b>	<b>RP</b>	Rekomendacja nr 55/2021 z dnia 28 maja 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/045/REK/2021_05_28_BP_rekomendacja_nr_55_2021_egz_do_wysylki_RTM_zaczerniona_REOPTR.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/045/REK/2021_05_28_BP_rekomendacja_nr_55_2021_egz_do_wysylki_RTM_zaczerniona_REOPTR.pdf</a> .
<b>AOTMiT 27/2021</b>	<b>RP</b>	Rekomendacja nr 27/2021 z dnia 12 marca 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/333/REK/27_2021_Yescarta.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/333/REK/27_2021_Yescarta.pdf</a> .
<b>AOTMiT 11/2021</b>	<b>RP</b>	Rekomendacja nr 11/2021 z dnia 5 lutego 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/237/REK/2021_02_05_BP_Rekomendacja_nr_11_2021_Kymriah_BIP_REOPTR.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/237/REK/2021_02_05_BP_Rekomendacja_nr_11_2021_Kymriah_BIP_REOPTR.pdf</a> .
<b>AOTMiT 72/2023</b>	<b>SRP</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 72/2023 z dnia 3 lipca 2023 roku, <a href="https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/032/SRP/U_26_188_03072023_s_72_Polivy_polatuzumab_um%20vedotinum_w%20ref_zacz.pdf">https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/032/SRP/U_26_188_03072023_s_72_Polivy_polatuzumab_um%20vedotinum_w%20ref_zacz.pdf</a> .
<b>AOTMiT 55/2021</b>	<b>SRP</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 55/2021 z dnia 24 maja 2021 roku, <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/045/SRP/U_22_127_24052021_s_55_Polivy_polatuzumabum_vedotinum_w_ref_zacz_REOPTR.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/045/SRP/U_22_127_24052021_s_55_Polivy_polatuzumabum_vedotinum_w_ref_zacz_REOPTR.pdf</a> .
<b>AOTMiT 27/2021</b>	<b>SRP</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 27/2021 z dnia 8 marca 2021 r., <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/333/SRP/08032021_s_27_Yescarta.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/333/SRP/08032021_s_27_Yescarta.pdf</a> .
<b>AOTMiT 295/2020</b>	<b>SRP</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 295/2020 z dnia 2 listopada 2020 roku, <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/256/ORP/U_45_378_02112020_o_295_Revlimid.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/256/ORP/U_45_378_02112020_o_295_Revlimid.pdf</a> .
<b>AOTMiT 57/2020</b>	<b>SRP</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 57/2020 z dnia 9 marca 2020 roku, <a href="https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/045/ORP/U_10_81_200309_o_57_Pixuvri_piksantron_RD_TL.pdf">https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/045/ORP/U_10_81_200309_o_57_Pixuvri_piksantron_RD_TL.pdf</a> .
<b>AOTMiT 11/2021</b>	<b>SRP</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 11/2021 z dnia 1 lutego 2021 roku, <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/237/SRP/U_5_33_01022021_s_11_Kymriah_tisagenlec_leucelum_w_ref_zacz.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/237/SRP/U_5_33_01022021_s_11_Kymriah_tisagenlec_leucelum_w_ref_zacz.pdf</a> .
<b>AOTMiT 42/2024</b>	<b>RP</b>	Rekomendacja nr 42/2024 z dnia 30 kwietnia 2024 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <a href="https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/019/REK/2024%2004%2003%200P%20nr%2042_2024%20Columvi_BIP_REOPTR.pdf">https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/019/REK/2024%2004%2003%200P%20nr%2042_2024%20Columvi_BIP_REOPTR.pdf</a> .
<b>AOTMiT 40/2024</b>	<b>RP</b>	Rekomendacja nr 40/2024 z dnia 29 kwietnia 2024 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <a href="https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/017/REK/2024%2004%2002%20BP%20Rekomendacja%20nr%2040_2024_Tepkinly_publicacja_REOPTR.pdf">https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/017/REK/2024%2004%2002%20BP%20Rekomendacja%20nr%2040_2024_Tepkinly_publicacja_REOPTR.pdf</a> .
<b>AOTMiT 61/2024</b>	<b>SRP</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 61/2024 z dnia 1 lipca 2024 roku, <a href="https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/041/SRP/U_163_20240701_s_61_Zynlonta_w%20ref_zacz_2_REOPTR.pdf">https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/041/SRP/U_163_20240701_s_61_Zynlonta_w%20ref_zacz_2_REOPTR.pdf</a> .
<b>AOTMiT 38/2024</b>	<b>SRP</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 38/2024 z dnia 22 kwietnia 2024 roku, <a href="https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/017/SRP/U_94_20240422_s_38_Tepkinly_w%20ref_zacz.pdf">https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/017/SRP/U_94_20240422_s_38_Tepkinly_w%20ref_zacz.pdf</a> .
<b>AOTMiT 40/2024</b>	<b>SRP</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 40/2024 z dnia 29 kwietnia 2024 roku, <a href="https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/019/SRP/U_99_20240429_s_40_Columvi_glofitamabum_w_ref_zacz_REOPTR.pdf">https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/019/SRP/U_99_20240429_s_40_Columvi_glofitamabum_w_ref_zacz_REOPTR.pdf</a> .
<b>AWA Columvi</b>		Analiza Weryfikacyjna Agencji „Wniosek o objęcie refundacją leku Columvi (glofitamab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”, <a href="https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/019/AWA/2024_04_17_OT_AWA_Columvi_BIP_REOPTR.pdf">https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/019/AWA/2024_04_17_OT_AWA_Columvi_BIP_REOPTR.pdf</a> [dostęp: 28.01.2025].
<b>AWA Tepkinly</b>		Analiza Weryfikacyjna Agencji „Wniosek o objęcie refundacją leku Tepkinly (epkorytamab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”, <a href="https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/017/AWA/17_AWA_OT.423.1.9.2024_Tepkinly_REOPTR.pdf">https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/017/AWA/17_AWA_OT.423.1.9.2024_Tepkinly_REOPTR.pdf</a> [dostęp: 28.01.2025].
<b>Babio G. 2020</b>		Baio G (2020). „ <i>survHE: Survival Analysis for Health Economic Evaluation and Cost-Effectiveness Modeling.</i> ” <i>Journal of Statistical Software</i> , *95*(14), 1-47. doi: 10.18637/jss.v095.i14

<b>ChPL Columvi</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Columvi, <a href="https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/columvi-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/columvi-epar-product-information_pl.pdf</a> [dostęp: 3.01.2025].
<b>ChPL Ordspono</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ordspono, <a href="https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/ordspono-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/ordspono-epar-product-information_pl.pdf</a> [dostęp: 21.11.2024].
<b>ChPL Tepkinly</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tepkinly, <a href="https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/tepinly-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/tepinly-epar-product-information_pl.pdf</a> [dostęp: 3.01.2025].
<b>Clinical Trials</b>	Clinical Trials, <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/home">https://clinicaltrials.gov/ct2/home</a> [dostęp: 25.11.2024].
<b>EPAR Ordspono</b>	EPAR Ordspono, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ordspono-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ordspono-epar-public-assessment-report_en.pdf</a> [dostęp: 21.11.2024].
<b>EudraVigilance</b>	EudraVigilance Database, <a href="https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html">https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html</a> [dostęp: 13.01.2025].
<b>FDA</b>	Baza FDA Adverse Event Reporting System (FAERS), <a href="https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis">https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis</a> [dostęp: 13.01.2025].
<b>M. Kesireddy 2022</b>	M. Kesireddy, M.A. Lunning, <i>Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: „Dazed and Confused”</i> , <i>Oncology (Williston Park)</i> 2022, 36(6):366-375. doi: 10.46883/2022.25920963.
<b>NCT02290951</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02290951?cond=Diffuse%20Large%20BCell%20Lymphoma&amp;intr=odronextamab&amp;rank=5&amp;tab=table">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02290951?cond=Diffuse%20Large%20BCell%20Lymphoma&amp;intr=odronextamab&amp;rank=5&amp;tab=table</a> [dostęp: 20.01.2025].
<b>NCT05338892</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05338892?cond=Diffuse%20Large%20BCell%20Lymphoma&amp;intr=Odronektamab&amp;rank=4&amp;tab=table">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05338892?cond=Diffuse%20Large%20BCell%20Lymphoma&amp;intr=Odronektamab&amp;rank=4&amp;tab=table</a> [dostęp: 20.01.2025].
<b>NCT06230224</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06230224?term=olympia-4&amp;rank=1&amp;tab=table">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06230224?term=olympia-4&amp;rank=1&amp;tab=table</a> [dostęp: 20.01.2025].
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18.12.2024 r. <a href="https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r">https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r</a> [dostęp: 3.01.2025].
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, <a href="https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-bezpieczenstwa6">https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-bezpieczenstwa6</a> [dostęp: 13.01.2025].
<b>WHO</b>	WHO VigiAccess Database, <a href="https://vigiaccess.org/">https://vigiaccess.org/</a> [dostęp: 13.01.2025].
<b>Wykaz TLI 2023</b>	Wykaz Technologii o Wysokim Poziomie Innowacyjności z 2023 roku, <a href="https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2023/2023%2003%2031%20BP.425.1.2023%20Wykaz%20TLI.pdf">https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2023/2023%2003%2031%20BP.425.1.2023%20Wykaz%20TLI.pdf</a> .

---

## 11. ZAŁĄCZNIKI

### 11.1. Fragmenty EPAR

#### Epidemiology and risk factors

*DLBCL is the most common lymphoma, accounting for approximately 30% of all cases of NHL (Chihara, 2022). The median age at diagnosis of DLBCL is 65 years. A family history of lymphoma, autoimmune disease, HIV infection, hepatitis C virus seropositivity, a high body mass as a young adult and some occupational exposures have been identified as risk factors of DLBCL (ESMO guidelines 2015).*

#### Clinical presentation, diagnosis and stage/prognosis

*Patients often present with rapidly enlarging lymph nodes or extranodal sites and B symptoms (unexplained fever > 38°C, drenching night sweats, > 10% weight loss over 6 months). Large B-cell lymphoma (LBCL) is a fast growing, aggressive subtype of NHL with a median survival of less than 1 year if left untreated.*

*Molecular markers have been identified that are known to confer a poor prognosis, in particular MYC, BCL 2, and BCL-6 rearrangements, as well as molecular prognostic characteristics defined by gene expression profiling (Schmitz, 2018). With the current standard of care, approximately 60% of patients with DLBCL can be cured (He, 2021). Patients with r/r DLBCL after 2 or more lines of therapy have a poor prognosis, often with CR-rates between approximately 30-50% reported from different treatment options. A median OS of approximately 6 months in the third- or later lines setting of r/r DLBCL are observed (Radford, 2019).*

#### Management

*Patients with relapsed or refractory disease are often treated with chemoimmunotherapy regimens (including R-ICE [rituximab, ifosfamide, carboplatin, etoposide phosphate] or R-DHAP [rituximab, dexamethasone, cytarabine, cisplatin]) followed by autologous stem cell transplantation (ASCT) if the disease is chemotherapy sensitive and if the patient can tolerate the aggressive treatment. However, patients with chemotherapy-insensitive disease (approximately 35%) and/or are ineligible for ASCT (approximately 50%) have poor prognosis with a median OS of 4 months reported (Friedberg, 2011).*

*Recently, 2 CAR-T products were approved for use in patients with DLBCL who relapsed within 12 months after or primary refractory to first-line treatment (Yescarta and Breyanzi). The progression-free survival (PFS) for these therapies is approximately 15 months, indicating that there is still an unmet medical need for novel therapies, as stated by the applicant. The use of CAR-T therapy might not be feasible for patients with comorbidities or for patients with progressive disease during CAR-T manufacture that precludes administration of this therapy. In patients who are ineligible for ASCT or CAR-T, regimens such as gemcitabine and oxaliplatin, or polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab are treatment options in 2nd line. In addition, the CD19-directed antibody tafasitamab has a conditional approval in the EU since 2021, in combination with lenalidomide for adult patients with relapsed or refractory (R/R) DLBCL who are not eligible for ASCT. For patients with r/r DLBCL after 2 or more lines of therapy, three anti-CD19 CAR-T therapies (Yescarta, Breyanzi, Kymriah) have marketing approvals in the EU. However, as stated by the applicant, the prognosis for patients who achieve less than a complete response after CAR-T therapy is poor. In addition, as CAR-T products are also approved in 2nd line, there are more limited options for patients in the third line setting. Loncastuximab tesirine, a CD19-directed antibody and alkylating agent conjugate, was granted a conditional approval in the EU for r/r DLBCL after 2 or more lines of therapy, with ORR of 48%, CR of 25%, and median DoR of 13 months.*

*Recently, the CD20/CD3 bispecific antibodies glofitamab (ORR 50%, CR 35%, mDoR 14 months) and epcoritamab (ORR 62%, CR 39%, mDoR 16 months) were granted conditional marketing authorisation in the EU. Confirmatory studies are awaited.*

## 11.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Tabela 22. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (r/r DLBCL), którzy zostali poddani dwóm lub większej liczbie rzutów leczenia ogólnoustrojowego

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
<p><b>Polskie Towarzystwo Onkologii PTOK 2020</b> Polska</p> <p><a href="http://onkologia.zaleceniamed.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.13.Chloniakirozlane_z_duzych_komorek_B_200520.pdf">http://onkologia.zaleceniamed.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.13.Chloniakirozlane_z_duzych_komorek_B_200520.pdf</a></p>	<p><u>Wytyczne dotyczące postępowania u pacjentów z opornym na leczenie lub nawrotowym DLBCL:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy kwalifikujący się do transplantacji powinni otrzymać leczenie ratunkowe oparte na chemioterapii niewykazującej krzyżowej oporności wobec wcześniej stosowanych leków, a po uzyskaniu CR należy przeprowadzić wysokodawkowaną chemioterapię wspomaganą przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>autologous hematopoietic stem cell transplantation</i>, auto-HSCT) (IA);</li> <li>• pacjenci uzyskujący PR po leczeniu ratunkowym powinni otrzymać chemioterapię kolejnej linii, a w przypadku uzyskania CR — konsolidację za pomocą auto-HSCT; auto-HSCT należy także rozważyć u osób uzyskujących PR (IIB);</li> <li>• w przypadku lokoregionalnych nawrotów choroby, zwłaszcza będących zmianami PET(+) po zakończeniu leczenia ratunkowego, należy rozważyć przeprowadzenie okołotransplantacyjnej radioterapii (IIB);</li> <li>• niektórzy pacjenci z nawrotem choroby po auto-HSCT mogą być potencjalnymi kandydatami do leczenia ratunkowego kolejnej linii i procedury przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i>, allo-HSCT) (IIB).</li> </ul> <p><u>Nawrotowy/oporny DLBCL, po wykazaniu nieskuteczności co najmniej dwóch linii wcześniejszego leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• udział w badaniach klinicznych;</li> <li>• u chorych niekwalifikujących się do auto-HSCT wartościową opcją terapeutyczną jest zastosowanie polatuzumabu wedotyny, zwłaszcza w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem;</li> <li>• piksantron.</li> </ul> <p><i>Jakość dowodów naukowych:</i></p> <p><i>I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją.</i></p> <p><i>II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru).</i></p> <p><i>III — Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych.</i></p> <p><i>IV — Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów.</i></p> <p><i>Kategorie rekomendacji:</i></p> <p><i>A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce.</i></p> <p><i>B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce.</i></p> <p><i>C — Wskazania określone indywidualnie.</i></p>
<p><b>European Society for Medical Oncology ESMO 2015</b> Europa</p> <p><a href="https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2819%2947184-6">https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2819%2947184-6</a></p>	<p><u>Treatment recommendations for patients with DLBCL, &gt;2 relapse/progress:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Eligible for transplant:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <i>allogeneic transplantation (allo-SCT);</i></li> <li>○ <i>clinical trials with novel drugs.</i></li> </ul> </li> <li>• <i>Not eligible for transplant:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <i>clinical trials with novel drugs;</i></li> <li>○ <i>palliative care.</i></li> </ul> </li> </ul> <p><i>Level of evidence:</i></p> <p><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></p> <p><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></p> <p><i>III — Prospective cohort studies.</i></p> <p><i>Grades of recommendation:</i></p> <p><i>A — Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended.</i></p> <p><i>B — Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended.</i></p>

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
<p style="text-align: center;"> <b>National Comprehensive Cancer Network NCCN 2024 Stany Zjednoczone</b>  <a href="https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf">https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf</a> </p>	<p><u>Recommendations in case of relapse or refractory disease (DLBCL):</u>  <i>Third-line and subsequent therapy:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>T-Cell-Mediated Therapy:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <i>Anti-CD19 CAR T-cell therapy (if not previously given) (in alphabetical order):</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>Axicabtagene ciloleucel;</i></li> <li>– <i>Lisocabtagene maraleucel;</i></li> <li>– <i>Tisagenlecleucel.</i></li> </ul> </li> <li>○ <i>Bispecific T-cell engager therapy (only after at least two lines of systemic therapy; including patients with disease progression after transplant or CAR T-cell therapy):</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>Epcoritamab-bysp;</i></li> <li>– <i>Glofitamab-gxbm.</i></li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• <i>Non-T-Cell-Mediated Therapy</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <i>Loncastuximab tesirine-lpylm;</i></li> <li>○ <i>Selinexor (including patients with disease progression after transplant or CAR T-cell therapy.</i></li> </ul> </li> <li>• <i>If CR/PR, consider allogeneic hematopoietic cell transplant (HCT) in selected cases ± involved-site radiation therapy (ISRT).</i></li> <li>• <i>Participation in trials.</i></li> <li>• <i>Palliative care (ISRT).</i></li> </ul> <p><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></p>

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

### 11.3. Opinie ekspertów klinicznych/organizacji pacjenckich

Upzejmie proszę o udzielenie odpowiedzi na poniższe pytania.

#### Informacje podstawowe

Lp.	Pytanie	Odpowiedź
1.	Proszę podać nazwę organizacji.	Stowarzyszenie Przyjaciół Chorych na Chłoniaki „Przebiśniew”
2.	Proszę o podanie obszarów zdrowotnych, których dotyczy działalność organizacji.	Stowarzyszenie Przyjaciół Chorych na Chłoniaki „Przebiśniew” 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 rozlanym z dużych komórek B (ang. relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma, r/r DLBCL)

Lp.	Pytanie	Odpowiedź
1.	Jak r/r DLBCL 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).	Najczęściej pacjenci wskazują na dolegliwości związane z typowymi objawami chłoniaków tzn. powiększonymi, niebolesnymi węzłami chłonnymi wyczuwalnymi na szyi, pod pachami, w pachwinach lub w innych okolicach ciała, a także na ogólne objawy ogólnej choroby, m.in. gorączka, nocne poty czy utrata masy ciała. Poza powiększeniem węzłów chłonnych pacjenci odczuwają stany podgorączkowe lub gorączkę, pojawiające się w różnych porach dnia, osłabienie, złe poty nocne, chudnięcie, swędzenie skóry, bóle kości, kaszel i infekcje górnych dróg oddechowych oraz płuc, duszność, nietolerancję wysiłku, powiększenie wątroby i śledziona oraz dolegliwości ze strony układu pokarmowego. Świadomość choroby budzi ogromne obawy co do skuteczności leczenia oraz dalszego samodzielnego funkcjonowania. W przypadku młodych pacjentów i młodych dorosłych dochodzą obawy osób towarzyszących oraz rodziny.
2.	Proszę o wskazanie pacjentów najbardziej dotkniętych jednostką chorobową (np. mężczyźni/kobiety, dzieci, grupy etniczne).	Choroba najczęściej diagnozowana jest u pacjentów w wieku od 65. do 74. roku życia, jednak może występować także u znacznie młodszych osób, w tym dzieci i młodych dorosłych. Najbardziej dotknięta jest grupa pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby (ok 25% chorych) czy też brak skuteczności, oporność na leczenie obserwowana u 10-15% chorych.
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 DLBCL (np.	Chłoniak DLBCL jako chłoniak agresywny zazwyczaj rozrasta się szybko i w związku z tym wymaga leczenia natychmiast po

dostępność do rehabilitacji, wsparcia psychologicznego, leczenia bólu, wsparcia żywieniowego, itp.).	rozpoznaniu. 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: <ul style="list-style-type: none"> <li>• rodzaj chłoniaka,</li> <li>• stadium zaawansowania,</li> <li>• informacje o lokalizacji nowotworu,</li> <li>• ogólny stan zdrowia,</li> <li>• stan Żyl pacjenta,</li> <li>• wiek pacjenta.</li> </ul>
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 stosowanych terapii.	j.w.
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 Orspono w leczeniu r/r DL BCL**

Lp.	Pytanie	Odpowiedź
1.	Dla osób bez doświadczenia w stosowaniu Orspono, 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: <ul style="list-style-type: none"> <li>• przebiegu choroby,</li> <li>• objawów,</li> <li>• bólu,</li> <li>• stopnia niepełnosprawności,</li> <li>• zdrowia psychicznego,</li> <li>• jakości życia,</li> <li>• łatwości stosowania,</li> <li>• miejsca terapii,</li> <li>• innych aspektów.</li> </ul>	Pacjenci od każdej nowej technologii oczekują poprawy wyników leczenia, jakości życia, zmniejszenia lub ustąpienia objawów niepożądanych związanych ze stosowaną dotychczas terapią. Niektórzy pacjenci podkreślają, że ważnym dla nich aspektem jest łatwość stosowania terapii oraz możliwość uniknięcia hospitalizacji.
3.	Proszę wymienić obawy/zagrożenia odczuwane przez pacjentów, związane z zastosowaniem ocenianej technologii w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aspektów choroby, dla których oceniane leczenie jest nieskuteczne lub leczenie może skutkować pogorszeniem przebiegu choroby;</li> <li>• Wszelkich trudności związanych z przyjmowaniem leczenia (np. zastrzyki zamiast tabletek, wszelkie szkolenia potrzebne do korzystania z urządzeń medycznych, ryzyko związane z nieprawidłowym stosowaniem);</li> <li>• Wszelkich działań niepożądanych (ich rodzaj i liczba, jak często występują, jak długo trwają, jak poważne są). Proszę opisać, jakie działania niepożądane osoby chore są skłonne zaakceptować lub tolerować, a które byłyby trudne do zaakceptowania</li> </ul>	Ze względu na brak doświadczenia pacjentów z ocenianą technologią, nie możemy udzielić szczegółowej odpowiedzi na to pytanie.

Lp.	Pytanie	Odpowiedź
	lub tolerowania i dlaczego; <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wszelkich skutków finansowych dla chorych lub ich rodzin (np. koszty dojazdów do szpitala, koszty zatrudnienia opiekuna, itp.);</li> <li>• Innych obaw niewymienionych powyżej.</li> </ul>	

#### **Doświadczenie z ocenianą technologią medyczną Ordspono w leczeniu r/r DLBCL**

Proszę wymienić pozytywne i negatywne skutki stosowania leczenia, zgłaszane przez pacjentów przyjmujących Ordspono (odronextamab).

Ze względu na brak doświadczenia pacjentów z ocenianą technologią, nie możemy udzielić szczegółowej odpowiedzi na to pytanie.

#### **Dodatkowe informacje**

Proszę o podanie wszelkich dodatkowych informacji, które mogą być pomocne dla analityków Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Uważamy, że oceniana terapia zasługuje na wprowadzenie nowego schematu leczenia u dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (ang. relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma, r/r DLBCL), którzy zostali poddani dwóm lub większej liczbie rzutów leczenia ogólnoustrojowego.

Zgodnie z dostępnymi informacjami chłoniaki DLBCL są najczęściej występującymi u dorosłych stanowiącymi 30-40% wszystkich przypadków zachorowań i około 80% spośród tak zwanych chłoniaków agresywnych. Choroba występuje w każdej grupie wiekowej, lecz częstość występowania wzrasta wraz z wiekiem. U około 20-30% chorych z DLBCL występuje nawrót choroby, a u 10-15% chorych występuje pierwotna oporność na leczenie. Dlatego każda nowa terapia w tej grupie pacjentów stwarza nadzieję dla chorych na poprawę wyników 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.

Przewodnicząca Zarządu  
Stowarzyszenia Przebiśnięg  
  
Maria Szuba

## 11.4. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych

Tabela 23. 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	An Open-Label Study to Assess the Anti-Tumor Activity and Safety of REGN1979, an Anti CD20 x Anti-CD3 Bispecific Antibody, in Patients With Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. (NCT03888105)	II	Rekrutuje	Trzecia i każda kolejna linia	13.11.2019 r.	25.08.2028 r.	21.12.2029 r.	576	<a href="#">Link</a>	Brak
Nie	An Open-Label, Multi-Center Phase 1 Study to Investigate the Safety and Tolerability of REGN1979, an Anti-CD20 x Anti-CD3 Bispecific Monoclonal Antibody, in Patients With CD20+ B-Cell Malignancies Previously Treated With CD20-Directed Antibody Therapy (ELM-1). (NCT02290951)	I	Aktywny, nie rekrutuje	Kolejna	9.01.2015 r.	30.09.2025 r.	30.09.2025 r.	200	<a href="#">Link</a>	Brak
Nie	Outcomes in Patients With Relapse/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With Systemic Therapy From Real-World Experience (ORCHID). (NCT05338892)	-	Ukończone	Trzecia i każda kolejna	22.06.2022 r.	5.10.2023 r.	5.10.2023 r.	595	<a href="#">Link</a>	Brak
Nie	A Phase 3, Randomized, Open Label Study Evaluating the Efficacy and Safety of Odronextamab (REGN1979), an Anti-CD20 x Anti-CD3 Bispecific Antibody, Versus Standard of Care Therapy in Participants With Relapsed/Refractory Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (OLYMPIA-4). (NCT06230224)	III	Rekrutuje	Kolejna	15.02.2024 r.	14.05.2027 r.	14.05.2027 r.	216	<a href="#">Link</a>	Brak

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>, [dostęp: 25.11.2024].

## 11.5. Strategie wyszukiwania

**Tabela 24. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Ordspono w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 14.01.2025 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"	2 225 826
#2	Ordspono OR odronextamab	27
#3	diffuse large B-cell lymphoma* OR DLCBL OR Diffuse Large-Cell Lymphoma* OR Diffuse Large Cell Lymphoma* OR B-cell non-Hodgkin lymphoma*	47 968
#4	relapse OR refractory	936 627
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	6

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

**Tabela 25. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Ordspono w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 14.01.2025 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	Ordspono OR odronextamab	18
#3	diffuse large B-cell lymphoma* OR DLCBL OR Diffuse Large-Cell Lymphoma* OR Diffuse Large Cell Lymphoma* OR B-cell non-Hodgkin lymphoma*	7 471
#4	relapse OR refractory	60 795
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	11

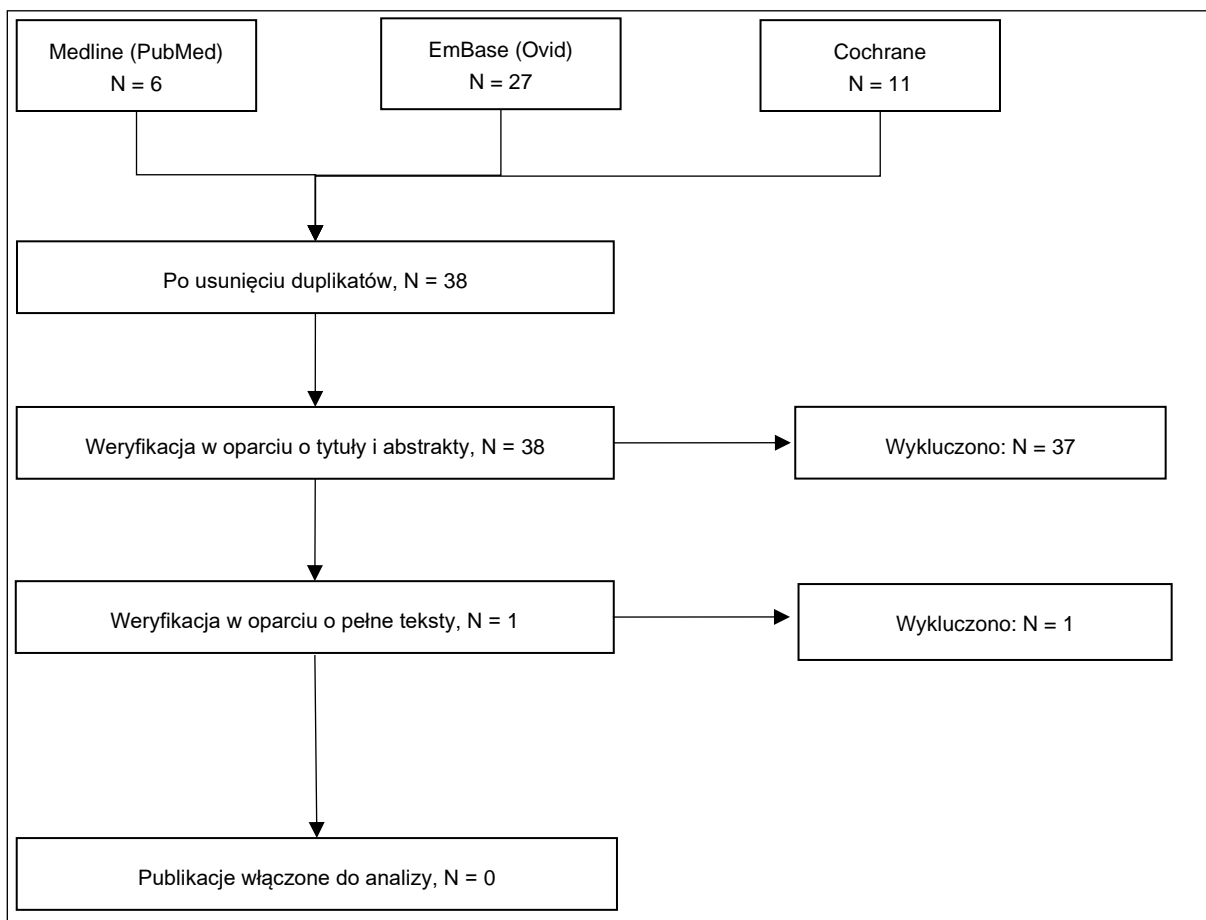
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

**Tabela 26. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Ordspono w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 14.01.2025 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"random*".af.	2 431 687
#2	randomized controlled trial.af.	1 156 084
#3	controlled clinical trial.af.	474 148
#4	placebo.af.	548 894
#5	clinical trials.af.	556 314
#6	(Ordspono or odronextamab).af.	182
#7	(diffuse large B-cell lymphoma* or DLCBL or Diffuse Large-Cell Lymphoma* or Diffuse Large Cell Lymphoma* or B-cell non-Hodgkin lymphoma*).af.	52 895
#8	(relapse or refractory).af.	634 848
#9	1 or 2 or 3 or 4 or 5	3 175 368
#10	6 and 7 and 8 and 9	27

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

## 11.6. Diagram selekcji publikacji



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

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

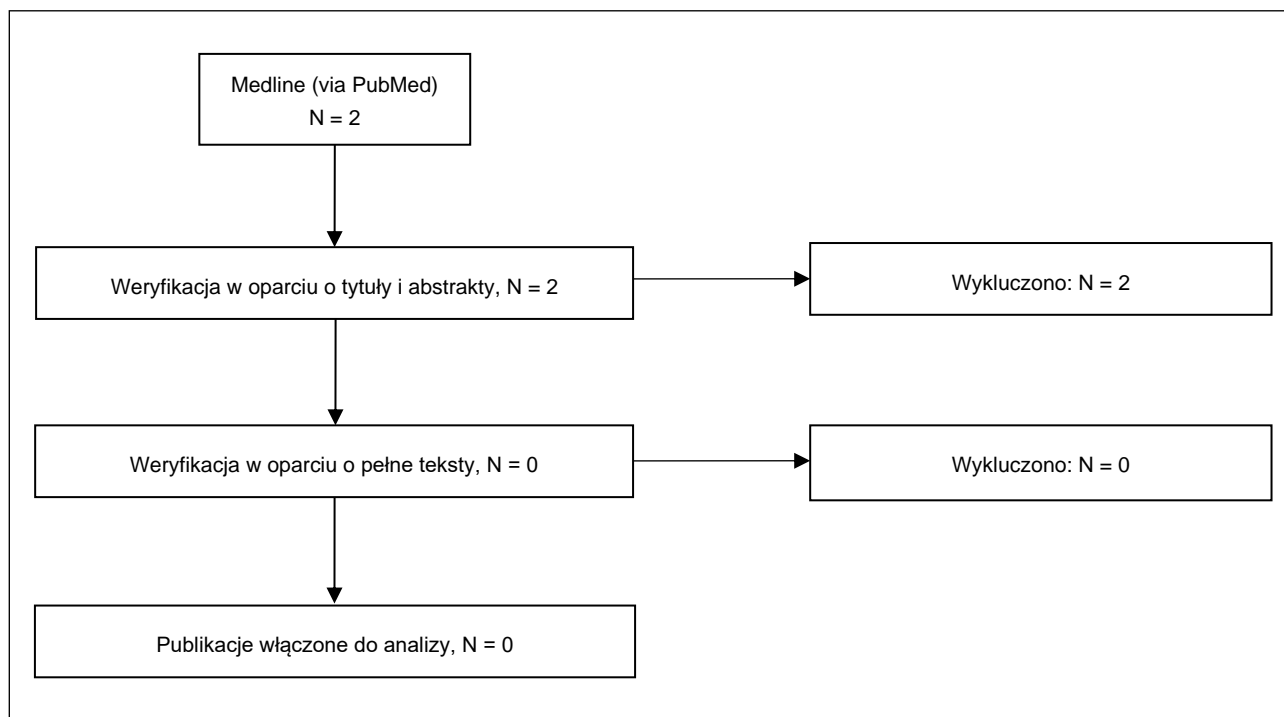
## 11.7. Strategia wyszukiwania HTA

Tabela 27. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline via PubMed dla leku Ordspono [data ostatniego wyszukiwania: 13.01.2025]

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)	1 864 218
#2	odronextamab OR Ordspono	27
#3	#1 AND #2	2

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

## 11.8. Diagram selekcji HTA



**Rysunek 6. Diagram selekcji publikacji dla analiz ekonomicznych dla leku Ordospono**

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.