



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Columvi (glofitamab)
w ramach programu lekowego
„Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe
(ICD-10: C82, C83, C85)”

Analiza weryfikacyjna

nr OT.423.1.10.2024

Data ukończenia: 16.04.2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Roche Polska sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Roche Polska sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Gilead Sciences Poland sp. z o.o., Servier Polska sp. z o.o., Incyte Biosciences Distribution B.V., Novartis Poland sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Gilead Sciences Poland sp. z o.o., Servier Polska sp. z o.o., Incyte Biosciences Distribution B.V., Novartis Poland sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1)

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
APD	analiza problemu decyzyjnego
AR	analiza racjonalizacyjna
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AXI-CEL / CAR-T AX	akcykaptagen cytoleucel
bd	brak danych
BR	bendamustyna + rytuksymab
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CAR-T	terapia limfocytami T z chimerycznymi receptorami antygenowymi (z ang. Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy)
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (ang. cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (ang. cost effectiveness ratio)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
DLBCL	chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. diffuse large B-cell lymphoma)
DOR	czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. duration of response)
ECOG	skala Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
G-BA	Der Gemeinsamer Bundesausschuss
GOL	golimumab
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
ITT	analiza zgodna z zamiarem leczenia (ang. intention-to-treat analysis)
IV	dożylnie (ang. intravenous)

LEN	lenalidomid
LY	lata życia (ang. life years)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N/O	nie osiągnięto
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	metaanaliza sieciowa (ang. network metaanalysis)
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
OBI	obinutuzumab
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
ORR	odpowiedź na leczenie (ORR, ang. overall response rate)
PIX	piksantron
PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
POLA	polatuzumab wedotyny
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
R/R DLBCL	nawrotowy lub oporny chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. Relapsed-Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2023 r., poz. 545)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2023 r., poz. 2345)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SAE	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	błąd standardowy (ang. standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
TAFA	tafasytamab
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

TIS / CAR-T TIS	tisagenlecleucel
UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji (UoR)	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826 z późn. zmian.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146).
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	11
3.2. Problem zdrowotny	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	13
3.3.1. Zapadalność wg KRN	13
3.3.2. Liczebność populacji wg danych NFZ	13
3.3.3. Opinie ekspertów klinicznych	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	18
3.5. Refundowane technologie medyczne	19
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	19
4. Ocena analizy klinicznej	20
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	20
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	20
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	21
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	21
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	22
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	26
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	26
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	26
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	31
4.2.1.3. Wyniki porównania pośredniego (MAIC/PSA)	32
4.2.1.4. Wyniki analizy RWE	35
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	37
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	37

5. Ocena analizy ekonomicznej	41
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	41
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	41
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	41
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	42
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	42
5.2.2. Wyniki analizy progowej	43
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości.....	43
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	44
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	44
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu.....	44
5.3.3. Ocena walidacji.....	45
5.3.4. Obliczenia własne Agencji	45
6. Ocena analizy wpływu na budżet	47
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	47
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	47
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	47
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	48
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	49
6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy	50
6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości.....	51
6.3.3. Obliczenia własne Agencji	52
7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	53
8. Uwagi do zapisów programu lekowego	54
9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych	55
10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach	57
11. Kluczowe informacje i wnioski	58
12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	63
13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	64
14. Źródła	65
15. Załączniki	67

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 23.02.2024 r.
PLR.4500.2358.2023.23.PRU
PLR.4500.2359.2023.23.PRU

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Columvi (glofitamab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg, 1 fiol. 10 ml, GTIN 07613326068468
 - Columvi (glofitamab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2,5 mg, 1 fiol. 2,5 ml, GTIN 07613326068871
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

- Proponowana cena zbytu netto:

Columvi (glofitamab), 10 mg, 1 fiol. 10 ml, kod GTIN: 07613326068468 - [REDACTED]

Columvi (glofitamab) 2,5 mg, 1 fiol. 2,5 ml, kod GTIN: 07613326068871 - [REDACTED]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny:

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Niemcy

Wnioskodawca:

Roche Polska sp. z o.o.
ul. Domaniewska 28
02-672 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 23.02.2024 r., znak PLR.4500.2358.2023.23.PRU, PLR.4500.2359.2023.23.PRU (data wpływu do AOTMiT 23.02.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych Columvi (glofitamab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg, 1 fiol. 10 ml, GTIN 07613326068468 oraz Columvi (glofitamab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2,5 mg, 1 fiol. 2,5 ml, kod GTIN: 07613326068871, we wskazaniu: leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10 C82, C83, C85).

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 14 marca 2024 r., znak OT.423.1.10.2024.8.KW. Wnioskodawca przekazał uzupełnienia w dniu 25.03.2024 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. Columvi (glofitamab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym, wersja 1.0, Aestimo s.c., Kraków 2024
- Analiza kliniczna. Columvi (glofitamab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym, wersja 1.0, Aestimo s.c., Kraków 2024
- Analiza ekonomiczna Columvi (glofitamab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym, wersja 1.0, Aestimo s.c., Kraków 2024
- Analiza wpływu na budżet Columvi (glofitamab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym, wersja 1.0, Aestimo s.c., Kraków 2024

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	Columvi (glofitamab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg, 1 fiol. 10 ml, kod GTIN: 07613326068468, Columvi (glofitamab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2,5 mg, 1 fiol. 2,5 ml, kod GTIN: 07613326068871,																						
Kod ATC	L01FX28 (leki przeciwnowotworowe; inne przeciwciała monoklonalne i przeciwciała skoniugowane z lekami przeciwnowotworowymi)																						
Substancja czynna	glofitamab																						
Droga podania	dożylna																						
Dawkowanie	<p>Dawkowanie produktu leczniczego Columvi rozpoczyna się od schematu stopniowego zwiększania dawki (co ma na celu zmniejszenie ryzyka CRS), prowadząc do zalecanej dawki 30 mg.</p> <p>Produkt leczniczy Columvi należy podawać w infuzji dożylniej zgodnie ze schematem stopniowego zwiększania dawki, prowadzącym do zalecanej dawki 30 mg (jak przedstawiono w tabeli), po zakończeniu fazy leczenia wstępnego z zastosowaniem obinutuzumabu w dniu 1. cyklu 1. Każdy cykl trwa 21 dni.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Cykl leczenia, dzień</th> <th>Dawka Columvi</th> <th>Czas trwania infuzji</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Cykl 1. (faza leczenia wstępnego i stopniowego zwiększania dawki)</td> <td>Dzień 1.</td> <td colspan="2">Leczenie wstępne z zastosowaniem obinutuzumabu</td> </tr> <tr> <td>Dzień 8.</td> <td>2,5 mg</td> <td rowspan="2">4 godziny</td> </tr> <tr> <td>Dzień 15.</td> <td>10 mg</td> </tr> <tr> <td>Cykl 2.</td> <td>Dzień 1.</td> <td>30 mg</td> <td rowspan="2">2 godziny</td> </tr> <tr> <td>Cykle 3. do 12.</td> <td>Dzień 1.</td> <td>30 mg</td> </tr> </tbody> </table>			Cykl leczenia, dzień		Dawka Columvi	Czas trwania infuzji	Cykl 1. (faza leczenia wstępnego i stopniowego zwiększania dawki)	Dzień 1.	Leczenie wstępne z zastosowaniem obinutuzumabu		Dzień 8.	2,5 mg	4 godziny	Dzień 15.	10 mg	Cykl 2.	Dzień 1.	30 mg	2 godziny	Cykle 3. do 12.	Dzień 1.	30 mg
Cykl leczenia, dzień		Dawka Columvi	Czas trwania infuzji																				
Cykl 1. (faza leczenia wstępnego i stopniowego zwiększania dawki)	Dzień 1.	Leczenie wstępne z zastosowaniem obinutuzumabu																					
	Dzień 8.	2,5 mg	4 godziny																				
	Dzień 15.	10 mg																					
Cykl 2.	Dzień 1.	30 mg	2 godziny																				
Cykle 3. do 12.	Dzień 1.	30 mg																					
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Glofitamab jest bispecyficznym przeciwciałem monoklonalnym, które łączy się dwuwaleńtnie z CD20 na powierzchni limfocytów B i jednowaleńtnie z CD3 w kompleksie receptora limfocytów T na powierzchni limfocytów T. Poprzez jednoczesne wiązanie z CD20 na limfocycie B i CD3 na limfocycie T, glofitamab pośredniczy w tworzeniu synapsy immunologicznej z następującą po nim aktywacją i proliferacją limfocytów T, wydzielaniem cytokin i uwalnianiem białek cytolitycznych, co prowadzi do lizy limfocytów B wykazujących ekspresję CD20.																						
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL)																						
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) potwierdzony histologicznie chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL); 2) wiek 18 lat i powyżej; 3) stan sprawności 0-2 według skali ECOG; 4) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; 5) brak nadwrażliwości na którykolwiek lek lub białka mysie lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku; 6) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń; 7) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie, aktualne Charakterystyki Produktu Leczniczego; 8) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 9) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 10) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego. <p>1.4. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii w 3. lub kolejnych liniach leczenia</p> <p>1.4.1. glofitamab w monoterapii</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nawrót lub oporność na wcześniejsze leczenie; 																						

	2) zastosowanie wcześniej co najmniej 2 linii leczenia układowego.
Dawkowanie	Każdy cykl trwa 21 dni (3 tygodnie). Cykl 1: Leczenie wstępne w dniu 1. cyklu 1. prowadzone jest zgodnie z zapisami w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego dla glofitamabu. Glofitamab podawany jest dożylnie w dawce: 2,5 mg w dniu 8. cyklu 1., a następnie w dawce 10 mg w dniu 15. cyklu 1. Cykle 2-12: Glofitamab od 2. cyklu podawany jest dożylnie w dawce 30 mg w dniu 1. każdego cyklu.

Źródło: ChPL Columvi; projekt programu lekowego będący załącznikiem do zlecenia MZ

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 7 lipca 2023 roku.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Columvi w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (ang. diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym.
Status leku sierocego	TAK
Warunki dopuszczenia do obrotu	Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.

Źródło: ChPL Columvi

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Columvi nie był przedmiotem oceny Agencji w omawianym wskazaniu.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Columvi (glofitamab), 10 mg, 1 fiol. 10 ml, kod GTIN: 07613326068468 [redacted] Columvi (glofitamab) 2,5 mg, 1 fiol. 2,5 ml, kod GTIN: 07613326068871 [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek dostępny w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	nowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Treść wskazania jest zgodna z ostatecznie zweryfikowanymi analizami. Kategoria refundacyjna, przynależność do grupy limitowej oraz poziom odpłatności prawidłowe.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B (DLBCL, ang. diffuse large B-cell lymphoma) należące do grupy chłoniaków nieziarnicznych (NHL, ang. non-Hodking lymphoma) stanowią dużą grupę nowotworów hematologicznych wywodzącą się z dojrzałych obwodowych limfocytów B. Klonalny rozrost komórek limfoidalnych charakteryzuje się wysoką heterogenicznością i agresywnością.

Etiologia i patogenez

Etiologia większości DLBCL pozostaje niewyjaśniona. Istnieje wiele czynników, w tym środowiskowe, infekcyjne, immunologiczne i jatrogenne, o udowodnionym związku przyczynowym z zachorowaniem. Wzrost zachorowalności odnotowuje się u osób narażonych na zanieczyszczenia chemiczne, tj. pracowników przemysłu chemicznego (zwłaszcza gumowego oraz petrochemicznego), rolników (kontakt z herbicydami i pestycydami), a także wśród osób narażonych na kontakt z benzenem, azbestem oraz promieniowaniem jonizującym, u strażaków oraz u osób mających częsty kontakt z farbami do włosów. Ponadto, wykazano wpływ zakażeń wirusowych (wirusami HTLV-1, EBV, HIV, HHV-8, HCV) na częstość występowania określonych podtypów chłoniaków nie-Hodgkina. Wśród czynników ryzyka NHL wymienia się również zakażenia bakteryjne i choroby autoimmunologiczne, które rozwijają się w tkance limfatycznej błon śluzowych przewodu pokarmowego i gruczołów wydzielania zewnętrznego (ang. mucosa-associated lymphoid tissue – MALT), dróg oddechowych (ang. bronchus-associated lymphoid tissue – BALT) i skóry (ang. skin-associated lymphoid tissue – SALT). Wśród bakteryjnych czynników etiologicznych MALT najczęściej będą to zakażenia *Helicobacter pylori*, w przypadku chłoniaków pozawęzłowych skórnych – *Borrelia burgdorferi*, jelitowych – *Campylobacter jejuni*, a okolicach oczodołu – *Chlamydia psittaci*. Wśród chorób autoimmunologicznych predysponujących do powstania chłoniaków MALT zalicza się chorobę Hashimoto, zespół Sjorgena, toczeń rumieniowaty, reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), wrodzone lub nabyte niedobory odporności (też immunosupresja po przeszczepieniu narządu lub komórek krwiotwórczych). Grupa ryzyka zachorowania na NHL obejmuje także osoby, które z powodu choroby nowotworowej zostały poddane chemioterapii, zwłaszcza w skojarzeniu z radioterapią.

Obraz kliniczny

Najczęstszymi objawami DLBCL jest powiększenie węzłów chłonnych, obecność guza w obszarze pozawęzłowym oraz ze względu na obecność objawów ogólnych choroby, m.in. gorączka, nocne poty, czy utrata masy ciała. Pozostałe objawy kliniczne mogą zależeć od zajęcia procesem chorobowym innych niż obwodowe węzły chłonne narządów limfatycznych i pozalimfatycznych, w tym wątroby, śledziony, szpiku kostnego, pierścienia Waldeyera, przewodu pokarmowego, układu oddechowego, ośrodkowego układu nerwowego (OUN), skóry, gruczołów wydzielania zewnętrznego (tarczyca, ślinianka) oraz, rzadziej, serca wraz z osierdziem, nerek i nadnerczy, narządów rozrodczych i gruczołów piersiowych.

Epidemiologia

Chłoniaki DLBCL są najczęściej występującymi u dorosłych, stanowiącymi 30-40% wszystkich przypadków zachorowań i około 80% spośród tak zwanych chłoniaków agresywnych. W Europie częstość występowania DLBCL szacuje się na kilkanaście przypadków na 100 tys. ogólnej populacji na rok i wzrasta z wiekiem: od 2 na 100 tys. w wieku 20-24 lat, 45 na 100 tys. w wieku 60–64 lat i do 112 na 100 tys. w wieku 80-84 lat. U około 20-30% chorych z DLBCL występuje nawrót choroby, a u 10-15% chorych występuje pierwotna oporność na leczenie.

Rokowanie

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B należą do chłoniaków agresywnych, w przebiegu których przeżycie chorych bez leczenia wynosi od kilku do kilkunastu miesięcy. Cechuje je znaczna wrażliwość na immunochemioterapię i radioterapię, dlatego też u chorych na DLBCL leczenie powinno być wdrożone jak najwcześniej, a u zdecydowanej większości zasadniczym celem terapeutycznym powinno być uzyskanie całkowitej remisji i wyleczenia. Rokowanie u chorych na DLBCL zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania choroby i czynników rokowniczych.

Źródło: raport AOTMiT nr OT.423.1.14.2023, Interna Szczeklika 2023

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

3.3.1. Zapadalność wg KRN

Poniżej przedstawiono dane dotyczące zachorowań na chłoniaki nieziarnicze rozlane (ICD-10 C83) w latach 2015 – 2021 zaczerpnięte z KRN (Krajowego Rejestru Nowotworów).

Tabela 4. Zachorowania na chłoniaki nieziarnicze rozlane w latach 2015-2020

Rok	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Kobiety	794	728	769	814	776	708	839
Mężczyźni	876	794	867	858	851	794	954
Łącznie	1670	1522	1636	1672	1627	1502	1793

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie KRN: <http://onkologia.org.pl/> [dostęp: 15.04.2024].

3.3.2. Liczebność populacji wg danych NFZ

Według danych NFZ liczba dorosłych pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem ICD-10 C83.3 wyniosła 206 w 2017 r. i wzrastała do poziomu 837 pacjentów w roku 2023. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej. Dodatkowo przedstawiono liczbę pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C83 w latach 2017-2023, dla których nie przypisano szczegółowych podkodów. Nie jest pewne, jaki odsetek z nich to pacjenci z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL).

W oparciu o przedstawione dane nie jest możliwe oszacowanie populacji docelowej ze względu na fakt, że proponowany program lekowy dodatkowo zawęża populację kryteriami włączenia/wyłączenia.

Tabela 5 Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C83 oraz C83.3 wg danych NFZ

Rozpoznanie ICD-10	Lata						
	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
C83	6 411	5 844	5 659	5 060	4 977	4 782	3221
C83.3	206	251	339	407	600	868	837

C83 Chłoniak nieziarniczy rozlany; C83.3 Z dużych komórek (rozlany);

Liczebność populacji w programie lekowym B.12.FM w podziale na substancje czynne

W programie leczenia chłoniaków rozlanych z dużych komórek B (DLBCL, ang. diffuse large B-cell lymphoma) do końca 2021 roku dostępny był jedynie piksantron. Na przestrzeni lat 2022-2024 do refundacji w ramach programu lekowego (PL) zostały włączone polatuzumab wedotyny (POLA), tafasytamab (TAFA) oraz terapia CAR-T, tj. aksykabtagen cyloleucel (AXI-CEL) oraz tisagenlecleucel (TIS). Poniżej przedstawiono liczbę pacjentów z rozpoznaniem DLBCL (unikalne numery PESEL) leczonych w ramach PL B.12.FM (przed 1 stycznia 2023 PL B.93), w podziale na substancje czynne, na podstawie bazy SWIAD.

Tabela 6. Liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) leczonych w ramach PL B.12.FM (wcześniej B.93) z rozpoznaniem DLBCL, w podziale na substancje czynne, na podstawie bazy SWIAD

Opcje terapeutyczne	2019	2020	2021	2022	2023
piksantron (PIX)	67	51	64	31	10
polatuzumab wedotyny (POLA)	-	-	-	127	147
aksykabtagen cyloleucel (AXI-CEL)	-	-	-	7	15
tisagenlecleucel (TIS)	-	-	-	17	19
tafasytamab (TAFA)	-	-	-	-	13

W ostatnich dwóch latach nastąpiło rozszerzenie programu lekowego o nowe 4 substancje czynne. Poniżej, na podstawie bazy SWIAD ww. technologie zestawiono z kosztami ich refundacji.

Tabela 7. Liczba pacjentów leczonych w ramach PL B.12.FM oraz koszty leków w programie B.12, wg bazy SWIAD

Opcje terapeutyczne		2022		2023	
		Liczba pacjentów	Koszt refundacji [mln zł]	Liczba pacjentów	Koszt refundacji [mln zł]
PIX		31	1,0	10	0,18
POLA		127	10,7	147	10,0
CAR-T	AXI-CEL	7	9,6	15	20,0
	TIS	17	23,4	19	24,7
TAFa		-	-	13	0,36

PIX – piksantron; POLA - polatuzumab wedotyny; AXI-CEL - aksykabtagen cyloleucel; TIS – tisagenlecleucel; TAFa – tafasytamab

3.3.3. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac analitycznych wystąpiono z prośbą o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano dwie odpowiedzi, w których odniesiono się do liczebności populacji wnioskowanej.

Ekspertki wskazują, że technologia wnioskowana, tj. glofitamab, w wyniku refundacji mogłaby być stosowana u ok. 20% do nawet 30-40% populacji z R/R DLBCL. Prof. Brzeźniakiewicz-Janus sugeruje, że obecna liczba chorych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu to blisko 300 osób a rokrocznie odnotowuje się ok. 200 nowych przypadków z R/R DLBCL po co najmniej 2 liniach leczenia systemowego.

Tabela 8. Podsumowanie opinii eksperckich w zakresie liczebności populacji wnioskowanej

Ekspert kliniczny	Obecna liczba chorych we wnioskowanym wskazaniu, w Polsce	Zapadalność	Pacjenci, u których GLO byłby stosowany w wyniku refundacji	Źródło informacji
prof. dr hab. n. med. Katarzyna Brzeźniakiewicz-Janus KW w dz. hematologii	300	200	30-40%	Szacunki własne
prof. dr hab. n. med. Joanna Góra-Tybor KW w dz. hematologii	Ok. 30% pacjentów DLBCL wykazuje oporność lub nawraca po 1 linii leczenia	1100-1200 przypadków DLBCL	20%	Szacunki własne

KW, konsultant wojewódzki/a

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Trip DataBase (<https://www.tripdatabase.com/>)
- 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/>).

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: *diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL, guidelines, management, recommendations, consensus, statement, treatment*. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 27.03.2024 r.

Do analizy włączono wytyczne praktyki klinicznej trzech towarzystw naukowych: PTOK 2020, NCCN 2024 oraz ESMO 2015/2018/2020. Rekomendacje polskie (PTOK 2020) i europejskie (ESMO 2015/2018/2020) nie uwzględniają wnioskowanej technologii – glofitamabu. Należy podkreślić, że dokumenty te zostały opublikowane przed datą dopuszczenia do obrotu przez EMA ocenianego produktu leczniczego.

Jednak wytyczne amerykańskie NCCN 2024 odnoszą się do glofitamabu rekomendując jego zastosowanie w leczeniu opornego i nawrotowego DLBCL po co najmniej 2 liniach leczenia systemowego, w tym u pacjentów z progresją po przeszczepie lub terapii CAR-T. Wśród terapii bispecyficznych angażujących komórki T, NCCN rekomenduje również eporitamab (terapia ta została warunkowo dopuszczona do obrotu przez EMA, jednak nie jest dostępna i refundowana w Polsce). Zalecana jest również immunoterapia CAR-T we wnioskowanym wskazaniu (NCCN 2024).

Możliwości terapeutyczne pacjentów z nawrotem lub progresją po II linii leczenia DLBCL są ograniczone i nie ma konsensusu co do optymalnego leczenia. W przypadku polskich wytycznych zalecanym postępowaniem u chorych niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych (≥ 3 linii leczenia) jest zastosowanie polatuzumabu wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem bądź piksantron (PTOK 2020). PTOK dodaje również, że w związku ze złym rokowaniem pacjentów nieodpowiadających na II linii leczenia należy rozważyć inne terapie najlepiej w ramach badań klinicznych nad nowymi cząstkami. Wytyczne europejskie nadal podkreślają znaczenie kolejnych schematów chemioterapeutycznych jak np. terapie ratunkowe R-DHAP, R-ICE, R-GemOx (ESMO 2015/2018/2020). Oprócz ww. schematów zaleca się również terapię CAR-T (oporny DLBCL) czy chemioterapię wysokodawkową HDC z ASCT (nawrotowy DLBCL).

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NCCN 2024 (USA)	<p>Zalecenia dotyczą pacjentów z opornym/nawrotowym chłoniakiem z rozlanych komórek B (DLBCL):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Terapie III i kolejnej linii:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Preferowane terapie angażujące komórki T: <ul style="list-style-type: none"> ▪ CAR-T anty-CD19 (preferowane jeśli nie były wcześniej zastosowane): aksykabtagen ciloleucel; lisocabtagene maraleucel, tisagenlecleucel; ▪ terapie bispecyficzne (po ≥ 2 liniach leczenia systemowego, w tym u pacjentów z progresją choroby po przeszczepie lub terapii CAR-T): eporitamab; glofitamab; ○ Inne rekomendowane terapie: <ul style="list-style-type: none"> ▪ lonkastuksymabu tezyryna; ▪ selineksor (+ u pacjentów z progresją choroby po przeszczepie lub terapii CAR-T). ○ Kolejne opcje leczenia systemowego mogą obejmować schematy leczenia II linii, które nie były wcześniej stosowane (poniżej wymieniono tylko opcje preferowane): <ul style="list-style-type: none"> ▪ terapie II linii, u chorych niekwalifikujących się do przeszczepienia: terapie CAR-T– lisocabtagene maraleucel; polatuzumab wedotyny \pm bendamustyna \pm rytuksymab; tafasytamab \pm lenalidomid; ▪ terapie II linii, u chorych kwalifikujących się do przeszczepienia: DHA (deksametazon, cytarabina) + pochodna platyny (karboplatyna, cisplatyna lub oksaliplatyna) \pm rytuksymab; GDP (gemcytabina, deksametazon, cisplatyna) \pm rytuksymab lub (gemcytabina, deksametazon, karboplatyna) \pm rytuksymab; ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd) \pm rytuksymab;

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ terapie II linii w przypadku, gdy nawrót nastąpił po <12 miesiącach lub stwierdzenia oporności pierwotnej: terapie CAR-T – aksykabtagen ciloleuceł; lisocabtagene maraleuceł (<i>kategoria 1</i>). <p><i>Wszystkie rekomendacje są oznaczone kategorią 2A, chyba, że zaznaczono inaczej.</i></p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <p><i>1 – oparta na dowodach wysokiej jakości, jednolity konsensus NCCN co do zasadności rekomendacji; 2A – oparta na dowodach niższej jakości, jednolity konsensus NCCN co do zasadności rekomendacji; 2B – oparta na dowodach niższej jakości, zasadność rekomendacji oparta na konsensusie NCCN; 3 – oparta na dowodach o dowolnym poziomie, brak zgodności NCCN co do zasadności rekomendacji.</i></p>
<p>PTOK 2020 (Polska)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • W każdym przypadku podejrzenia nawrotu DLBCL zaleca się biopsję potwierdzającą (IA). • Chorzy kwalifikujący się do transplantacji powinni otrzymać leczenie ratunkowe oparte na chemioterapii niewykazującej krzyżowej oporności wobec wcześniej stosowanych leków, a po uzyskaniu całkowitej remisji (CR) należy przeprowadzić auto-HSCT (IA). • Pacjenci uzyskujący częściową remisję (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). • Przed auto-HSCT zaleca się przeprowadzenie badania PET (IIB). • W przypadku lokoregionalnych nawrotów choroby, zwłaszcza będących zmianami PET(+) po zakończeniu leczenia ratunkowego, należy rozważyć okolo transplantacyjną radioterapię (IIB). • Nie ma jednoznacznych wytycznych stosowania procedury allo-HSCT zamiast auto-HSCT, mimo to opcję tę należy rozważyć w przypadku chorych młodszych wysokiego ryzyka, niemających wystarczającej liczby autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych do auto-HSCT (IIC). • Niektórzy pacjenci z nawrotem choroby po auto-HSCT mogą być potencjalnymi kandydatami do leczenia ratunkowego kolejnej linii i procedury allo-HSCT (IIB). • Rokowanie u chorych na DLBCL, którzy nie odpowiedzieli na leczenie II linii, jest złe – odsetki 1–3-letnich OS nie przekraczają 10%. W takim przypadku pacjenci powinni być kwalifikowani do leczenia kolejnej linii, najlepiej w ramach badań klinicznych nad nowymi cząstkami. U chorych z nawrotowym/opornym DLBCL, niekwalifikujących się do auto-HSCT, wartościową opcją terapeutyczną jest polatuzumab wedotyny (przeciwciało anti-CD79b sprzężone z lekiem antymitotycznym – aurystatyną E), zwłaszcza w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem. Inną opcją terapeutyczną dla chorych z nawrotowym/opornym DLBCL może być piksantron po wykazaniu nieskuteczności co najmniej dwóch linii wcześniejszego leczenia. <p><u>Jakość dowodów naukowych:</u></p> <p><i>I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją; II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru); III — Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych; IV — Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów</i></p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <p><i>A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce; B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce; C — Wskazania określone indywidualnie</i></p>
<p>ESMO 2015/2018/2020 (Europa)</p>	<p><u>Zalecenia ESMO 2015 w zakresie postępowania w diagnostyce, leczeniu i późniejszej obserwacji pacjentów z DLBCL:</u></p> <p><i>Dotyczy pacjentów po odpowiedniej terapii I linii z rytuksymabem i antracyklinami w nawrotowym/opornym DLBCL</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów w wieku <65-70 lat w dobrym stanie sprawności bez dużych dysfunkcji narządów zalecana jest terapia ratunkowa rytuksymabem i chemioterapią, a następnie w przypadku odpowiedzi chemioterapia wysokodawkowa (HDC) i ASCT tj. autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych. [II, A] • Schematy ratunkowe takie jak R-DHAP (rytuksymab, cisplatyna, cytarabina, deksametazon) lub R-ICE (rytuksymab, ifosfamid, karboplatyna, etopozyd), wydają się dawać podobne wyniki. [I, A] • Schemat R-GDP (rytuksymab, cisplatyna, gemcytabina, deksametazon) wykazał podobną skuteczność, ale mniejszą toksyczność niż R-DHAP. [I, A] • Sugeruje się możliwą przewagę R-DHAP w chłoniakach z profilem ekspresji genów komórek B ośrodków rozmnażania grudek chłonnych (GCB), ale wymaga to potwierdzenia. [IV, C] • Terapia BEAM (karmustyna, etopozyd, cytarabina i melfalan) jest najczęściej stosowanym schematem HDC. [II, B] • Można zastosować dodatkową radioterapię pól zajętych (IFRT) lub tzw. <i>iceberg radiation</i>, szczególnie w nielicznych przypadkach z ograniczonym zajęciem choroby, ale nie zostało to ocenione w badaniach z grupą kontrolną. [IV, C] • Nie jest zalecane leczenie podtrzymujące rytuksymabem. [I, E] • Allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych od rodzeństwa lub dopasowanego, niespokrewnionego dawcy może być rozważony u pacjentów z chorobą oporną, wczesnym nawrotem lub nawrotem po auto-HSCT. [III, B]

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci niekwalifikujący się do HDC mogą być leczeni tymi samymi lub innymi schematami terapii ratunkowej jak R-GemOx (rytuksymab, gemcytabina, oksaliplatyna). [III, B] • Piksanton wykazał pewną skuteczność u pacjentów intensywnie leczonych [II, C]. Natomiast ci pacjenci powinni być w pierwszej kolejności włączani do badań klinicznych, w których ocenia się aktywność nowych leków. • W przypadku pierwszego nawrotu lub progresji DLBCL u pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych zaleca się chemioterapię ratunkową opartą na związkach platyny i/lub gemcytabinie lub udział w badaniach klinicznych, w których ocenia się aktywność nowych leków. • W przypadku kolejnych nawrotów (>2) lub progresji choroby przy niemożności przeprowadzenia przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych zaleca się udział w badaniach klinicznych lub terapię paliatywną. <p><u>Zalecenia ESMO 2018 w zakresie postępowania z chłoniakami złośliwymi, w tym DLBCL u osób starszych w przypadku nawrotu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku nawrotu choroby u pacjentów fit (tj. brak dysfunkcji narządowej, PS 0-1, brak chorób współistniejących) i kwalifikujących się do przeszczepu wskazane jest odpowiednie leczenie ratunkowe za pomocą R-DHAP, R-ESHAP, R-ICE lub R-GDP. W przypadku właściwej odpowiedzi zaleca się ASCT. [II A] • U pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych zaleca się schemat R-DHAP, R-ESHAP lub R-ICE (w zmniejszonych dawkach), bądź schemat o mniejszej intensywności np. R-GemOx. [III, B] • U pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych można również rozważyć chemioterapię jednoskładnikową tj. np. bendamustynę [II, C] lub piksanton [I, C]. • U pacjentów z nawrotowym DLBCL powinno się rozważyć udział w badaniach klinicznych nad nowymi cząsteczkami, nowe metody immunoterapii lub strategię podtrzymujące (na podstawie ostatnich doniesień o lenalidomidzie). • W przypadku pacjentów z pierwotnie oporną chorobą rokowanie jest bardzo złe, ale możliwe jest rozważenie uczestnictwa odpowiednich pacjentów w badaniach klinicznych. <p><u>Zalecenia ESMO 2020 w zakresie dostosowania rekomendacji do sytuacji pandemicznej COVID-19:</u></p> <p><i>Pacjenci z wysokim priorytetem (stan pacjenta jest bezpośrednio zagrażający życiu, niestabilny klinicznie i/lub oczekiwana korzyść kwalifikuje interwencję jako priorytet)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia CAR-T jest zalecana w opornym na leczenie DLBCL. • HDC z ASCT jest zalecane w nawrotowym DLBCL. • Zaleca się kontynuację leczenia w ramach badań klinicznych. <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p><i>I - Dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby; dobra jakość metodologiczna (niski potencjał błędów) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności; II - Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędów (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy tych badań lub badań z wykazaną heterogenicznością; III - Prospektywne badania kohortowe; IV - Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</i></p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p><i>A - Silne dowody na skuteczność przy istotnej korzyści klinicznej, zdecydowanie zalecane; B - Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonym obrazem klinicznym korzyści, ogólnie zalecane; C - Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższające ryzyka lub wady (zdarzenia niepożądane, koszty itp.)</i></p>

allo-HSCT, allogeniczna transplantacja komórek macierzystych; anti-CD20, przeciwciało monoklonalne anti-CD20 (rytuksymab); auto-HSCT, autologiczna transplantacja komórek macierzystych; BEAM, schemat leczenia z zastosowaniem karmustyny, etopozydu, cytarabiny i melfalanu; CAR-T, komórki T z chimerowym receptorem antygenowym; CD30+, ekspersja cząsteczki będącej markerem powierzchniowym komórek Hodgkina i Reed-Sternberga; CEOP, schemat cyklofosfamid, etopozyd, winkrystyna, prednizon; CEPP, schemat cyklofosfamid, etopozyd, prednizon, prokarbazyn; CR, odpowiedź całkowita; DA-EPOCH, schemat z zastosowaniem dostosowanej dawki etopozydu, prednizonu, winkrystyny, cyklofosfamidu, doksorubicyny; DLBCL, chłoniak rozlany z dużych komórek B; ESMO, European Society for Medical Oncology; GCB, fenotyp komórek pochodzących z ośrodków rozmnażania (germinal center B-cell); GDP, schemat gemcytabina, deksametazon, karboplatyna/cisplatyna; GemOX, schemat z zastosowaniem gemcytabiny i oksaliplatyna; HDC, chemioterapia wysokodawkowa; HGBL, chłoniaki z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (High-Grade B-Cell Lymphomas); IFRT, radioterapia pól zajętych; i.v., dożylnie; NCCN, National Comprehensive Cancer Network; non-GCB DLBCL, typ chłoniaka rozlanego z dużych komórek B niebędący typem pochodzącym z komórek B ośrodków rozmnażania; OS, przeżycie całkowite; PET(+), dodatni wynik pozytonowej tomografii emisyjnej; PFS, przeżycie wolne od progresji; p.o., doustnie; PTOK, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; R-CHOP, schemat rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon; R-DHAP, schemat z zastosowaniem rytuksymabu, cisplatyny, deksametazonu, cytarabiny; R-GDP, schemat rytuksymab, gemcytabina, deksametazon, karboplatyna/cisplatyna; R-GemOX, schemat terapii z zastosowaniem rytuksymabu, gemcytabiny i oksaliplatyna; R-ICE, schemat leczenia z zastosowaniem rytuksymabu, ifosfamidu, karboplatyny, etopozydu

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono z prośbą o opinię do pięciu ekspertów klinicznych. Otrzymano dwie odpowiedzi, w których odniesiono się do rekomendowanych technologii w przedmiotowym wskazaniu.

Ekspertki zgodnie wskazują, że technologia wnioskowana, tj. glofitamab (GLO), jako przeciwciała bispecyficzne jest skuteczną opcją leczenia pacjentów z R/R DLBCL po nieskutecznej 2 linii leczenia systemowego, w szczególności gdy pacjent nie może zostać zakwalifikowany do terapii CAR-T lub wymagana jest natychmiastowa interwencja ze względu na bardzo szybką progresję choroby. Szacują jednak, że udział pacjentów w terapii CAR-T w wyniku refundacji GLO nie ulegnie zmianie. Jedyne w przypadku chemioimmunoterapii/chemioterapii klasycznej oraz terapii celowanej POLA+BR odsetek pacjentów może ulegać zmianie. Prof. Góra-Tybor dodaje również, że w treści aktualnego projektu programu lekowego brakuje odniesienia do premedykacji pacjentów leczonych GLO – obinutuzumabem. Kwestia ta powinna zostać uzupełniona zgodnie z treścią badania rejestracyjnego GLO oraz ChPL.

Tabela 10. Podsumowanie opinii eksperckich w zakresie rekomendowanych technologii medycznych

Ekspert kliniczny	Podsumowanie opinii
<p>prof. dr hab. n. med. Katarzyna Brzeźniakiewicz-Janus KW w dz. hematologii</p>	<p>Aktualnie skuteczność stosowanego leczenia jest ograniczona: schematy POLA+BR lub Tafa+LEN – ok. 10%; terapie CAR-T – ok. 40% (bardzo drogie, a sposób produkcji powoduje ograniczenie dostępu); podczas gdy przeciwciała bispecyficzne – ok. 30%.</p> <p>Obecnie stosowane w Polsce technologie opcjonalne do wnioskowanej, w leczeniu III linii, po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej 2 linii leczenia układowego to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia CAR-T: u ok. 39% pacjentów (technologia najskuteczniejsza); • terapie celowane (POLA+BR, Tafa+LEN): u ok. 43% pacjentów; • chemioterapia „klasyczna”: u ok. 18% pacjentów (technologia najtańsza). <p>KW wskazuje, że odsetek leczonych pacjentów, po objęciu refundacją GLO, w przypadku terapii CAR-T nie ulegnie zmianie, natomiast w przypadku pozostałych opcji leczenia zmniejszy się (POLA+BR / Tafa+LEN do 30%; chemioterapia do 15%).</p> <p>Dodatkowo, chorzy z DLBCL z negatywną ekspresją CD20 mogą odnosić mniejszą korzyść z leczenia GLO w porównaniu z pacjentami z DLBCL z pozytywną ekspresją CD20.</p>
<p>prof. dr hab. n. med. Joanna Góra-Tybor KW w dz. hematologii</p>	<p>Spośród terapii 3-linii najskuteczniejsze jest leczenie za pomocą CAR-T, natomiast nie wszyscy pacjenci kwalifikują się do takiej terapii (przeciwwskazania wg ChPL) a część chorych z uwagi na bardzo szybką progresję choroby wymaga natychmiastowego włączenia leczenia (bez oczekiwania na przygotowanie limfocytów do terapii CAR-T). Dla tej grupy chorych najlepszym wyborem są przeciwciała bispecyficzne, tj. epkorytamab czy GLO. Jest to jedyna terapia dająca szansę na wydłużenie przeżycia u pacjentów po niepowodzeniu terapii CAR-T. W przypadku uzyskania CR/PR mogą być terapią pomostową do allogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych.</p> <p>Obecnie stosowane w Polsce technologie opcjonalne do wnioskowanej, w leczeniu III linii, po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej 2 linii leczenia układowego to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chemioimmunoterapia [np. R-DHAP (rytuksymab + deksametazon + cytarabina + cisplatyna) R-ICE (rytuksymab + ifosfamid + karboplatyna + etopozyd); R-GDP: (rytuksymab + gemcytabina + deksametazon + cisplatyna)]; u ok. 20% pacjentów (technologia najtańsza); • POLA+BR: u ok. 20% pacjentów; • Tafa+LEN: u ok. 10% pacjentów; • terapia CAR-T: u ok. 45% pacjentów (technologia najskuteczniejsza); • lenalidomid + rytuksymab (LEN+R): u ok. 5% pacjentów. <p>KW wskazuje, że odsetek leczonych pacjentów, po objęciu refundacją GLO, w przypadku terapii CAR-T, Tafa+LEN oraz LEN+R nie ulegnie zmianie, natomiast w przypadku terapii POLA+BR i chemioimmunoterapii zmniejszy się o połowę.</p> <p>KW zaznacza, że w obecnym projekcie programu lekowego nie uwzględniono stosowania obinutuzumabu (OBI). W badaniu rejestracyjnym wszyscy pacjenci otrzymywali pojedynczą dawkę 1000 mg OBI jako leczenie wstępne w dniu 1. cyklu 1. (7 dni przed rozpoczęciem leczenia Columvi) w celu zmniejszenia liczby krążących limfocytów B krążących i zredukowania objawów niepożądanych leku. Również w ChPL jest takie zalecenie, a zatem powinno znaleźć się w zapisie programu lekowego.</p>

KW, konsultant wojewódzki/a

3.5. Refundowane technologie medyczne

W obowiązującym programie lekowym B.12.FM leczeniu chorych na DLBCL refundowane są polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (w I linii), polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem, tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem (w II linii), a także terapie CAR-T z zastosowaniem aksykabtagenu cyloleucelu albo tisagenlecleucelu. W leczeniu chorych na chłoniaki złośliwe w programie B.12.FM dostępny jest także piksantron.

W ramach chemioterapii katalog C w leczeniu chłoniaka nieziarniczego rozlanego ICD-10 C83 (wraz z podkodami): bendamustyna, siarczan bleomycyny, karboplatyna, chlorambucyl, cisplatyna, kładrybina, cyklofosamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna, epirubicyna, etopozyd, fludarabina, gemcytabina, hydroksykarbamid, ifosfamid, lenalidomid (w przypadku: leczenia w skojarzeniu z tafasytamabem dorosłych pacjentów z nawrotową albo oporną na leczenie postacią DLBCL, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych), melfalan, merkaptopuryna, metotreksat, oksaliplatyna, pegaspasaza, tioguanina, winkrystyna, pleryksafor, rytuksymab;

Aktualne obwieszczenie MZ zawierające ceny refundowanych leków znajduje się w rozdziale 15.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<ul style="list-style-type: none"> • chemioterapia/immunochemioterapia: <ul style="list-style-type: none"> ○ bendamustyna w skojarzeniu z rytuksymabem (BR); ○ piksantron (PIX); ○ lenalidomid (LEN); • polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (POLA + BR); • tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem (Tafa + LEN); • terapia CAR-T: <ul style="list-style-type: none"> ○ aksykabtagen cyloleucel (AXI-CEL); ○ tisagenlecleucel (TIS). 	<p>Wnioskodawca wybrał dane technologie alternatywne mając na uwadze dostępność wskazywanych w wytycznych klinicznych terapii i rzeczywistą możliwość ich zastosowania u polskich pacjentów ([redacted]).</p> <p>[redacted]</p>	<p>Biorąc pod uwagę mnogość schematów chemioterapeutycznych wskazane przez wnioskodawcę najczęściej stosowane w ramach praktyki klinicznej komparatory uznaje się za prawidłowe. Należy mieć jednak na uwadze, że eksperci poproszeni o opinię przez Agencję wskazują na odmienny wpływ refundacji ocenianej technologii na aktualnie dostępne opcje leczenia. Dokładne wyjaśnienie – komentarz Analityków poniżej.</p>

Komentarz Analityków:

Eksperti kliniczni poproszeni przez Agencję o opinię do wnioskowanej technologii wśród potencjalnych komparatorów wskazywali chemioimmunoterapię [np. R-DHAP (rytuksymab + deksametazon + cytarabina + cisplatyna) R-ICE (rytuksymab + ifosfamid + karboplatyna + etopozyd); R-GDP: (rytuksymab + gemcytabina + deksametazon + cisplatyna)] lub chemioterapię „klasyczną”, POLA + BR, Tafa + LEN oraz terapię CAR-T. Jedna z ekspertek wyróżniła również skojarzenie lenalidomidu z rytuksymabem. Natomiast żaden z ekspertów nie wskazał LEN w monoterapii jako opcji leczenia, a zgodnie z Obwieszczeniem MZ terapia LEN nie jest refundowana we wnioskowanym wskazaniu.

Zgodnie z opinią ww. ekspertów w zakresie zmiany odsetków pacjentów stosujących dane opcje leczenia w przypadku objęcia refundacją glofitamabu udział terapii CAR-T pozostanie na tym samym poziomie, natomiast zmniejszy się w przypadku terapii celowanej POLA+BR lub Tafa+LEN (w przypadku POLA+BR nawet o połowę) oraz chemioterapii/immunochemioterapii.

Eksperti podkreślają również, że pomimo znacznego kosztu i ograniczonego dostępu do terapii CAR-T pozostaje ona nadal najskuteczniejszą formą leczenia w 3-linii. Dodają również, że nie wszyscy pacjenci kwalifikują się do ww. terapii a ze względu na bardzo szybką progresję DLBCL wymagane jest natychmiastowe leczenie, bez oczekiwania na przygotowanie limfocytów do terapii CAR-T. Dla tej grupy chorych oraz osób z niepowodzeniem terapii CAR-T najlepszym wyborem wydają się być przeciwciała bispecyficzne (tj. glofitamab).

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych oraz wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> potwierdzony histologicznie DLBCL wiek 18 lat i powyżej stan sprawności 0-2 według skali ECOG nawrót lub oporność na wcześniejsze leczenie zastosowanie wcześniej co najmniej 2 linii leczenia 	<ul style="list-style-type: none"> nowo zdiagnozowani pacjenci lub chorzy leczeni <2 terapiami układowymi dzieci i młodzież w wieku <18 lat obecność przeciwwskazań do stosowania leku wg ChPL 	-
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> glofitamab w monoterapii w zalecanym dawkowaniu (po leczeniu wstępnym OBI, celem zmniejszenia liczby limfocytów B krążących oraz znajdujących się w naczyniach limfatycznych i w ten sposób łagodzenia zespołu uwalniania cytokin) 	<ul style="list-style-type: none"> glofitamab w skojarzeniu inne niż obecnie zalecane w ChPL dawkowanie glofitamabu 	-
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> chemioterapia/immunochemioterapia (piksantron, monoterapia lub skojarzenia – lenalidomid, bendamustyna, rytuksymab i inne) polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem terapia CAR-T (akcykabtagen cyloleucel) terapia CAR-T (tisagenlecleucel) 	<ul style="list-style-type: none"> inne terapie stosowane w leczeniu DLBCL 	-
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS) przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) odpowiedź na leczenie jakość życia bezpieczeństwo 	<ul style="list-style-type: none"> farmakokinetyka i farmakodynamika parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej ani bezpieczeństwa) 	-
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> RCTs, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych dostarczające dodatkowe dane do publikacji pełnotekstowych w ramach porównania pośredniego: porównania pośrednie vs wybrane komparatory opublikowane w formie pełnotekstowej lub w postaci doniesień konferencyjnych 	<ul style="list-style-type: none"> badania in vitro, badania na zwierzętach, opisy przypadków abstrakty doniesień konferencyjnych do badań innych niż włączone w formie pełnotekstowej, lub nie prezentujące porównania pośredniego ocenianej interwencji z wybranymi komparatorami 	-

ChPL, Charakterystyka Produktu Leczniczego; DLBCL, chłoniak rozlany z dużych komórek B; OBI, obinutuzumab; OS, przeżycie całkowite; PFS, przeżycie wolne od progresji choroby; RCTs, randomizowane kontrolowane badania kliniczne

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dla porównania bezpośredniego, dokonano przeszukania w bazach MEDLINE, EMBASE oraz Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), jak również The Cochrane Library (w zakresie opracowań wtórnych). Dodatkowo przeszukano strony American Society of Hematology (ASH), American Society of Clinical Oncology (ASCO), European Hematology Association (EHA), American Association for Cancer Research (AACR), European Society for Medical Oncology (ESMO) oraz rejestry badań klinicznych (National Institutes of Health, EU Clinical Trials Register). Przeszukano też odniesienia bibliograficzne odnalezionych badań. Jako datę wyszukiwania podano 25 stycznia 2024 r. Wnioskodawca nie uściśla daty wyszukiwania badań/danych do porównania pośredniego, jednak mając na uwadze datę utworzenia nieopublikowanej analizy MAIC, dowody są aktualne na czerwiec 2023 r.

Analicyści Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazie MEDLINE (via PubMed). Przeszukiwanie zostało przeprowadzone 5 kwietnia 2024 r. W wyniku wyszukiwań własnych nie odnaleziono publikacji wpływających na zmianę wnioskowania przedstawionego w przeglądzie wnioskodawcy.

- Odnaleziono jedno badanie wieloośrodkowe w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej Hsu 2024 (dot. populacji chińskiej, Tajwan, n=34, data odcięcia: 10.2022 r.). Na podstawie dostępnego abstraktu stwierdzono, że w badanej kohorcie GLO wykazywał skuteczność porównywalną z wynikami dotychczas przeprowadzonych badań klinicznych, bez nadmiernych przypadków CRS i nowych AEs wpływających na bezpieczeństwo terapii. Dla mediany obserwacji 15,9 mies. uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie (CR) u 23% pacjentów a roczny PFS dla całej populacji badanej wyniósł 33% (mediana PFS: 3,2 mies.). W przypadku osób z CR, PFS był wyższy i wynosił 60%, natomiast mediana PFS wyniosła 16,9 mies. w stosunku do osób, które nie odpowiedziały na terapię (1,8 mies.).

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej wnioskodawca odnalazł cztery badania pierwotne, w tym dwa retrospektywne prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE) dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa glofitamabu (GLO) we wnioskowanym wskazaniu. Głównym przedmiotem analizy było jednoramienne badanie rejestracyjne GLO. Nie odnaleziono randomizowanych badań z grupą kontrolną, jak również opracowań wtórnych, które spełniałyby kryteria włączenia do analizy (oprócz danych z porównania pośredniego Locke 2023 – abstrakt konferencyjny oraz publikacji Messori 2022, wykorzystanych w ramach MAIC/PSA wnioskodawcy).

W ramach przedmiotowej analizy w zakresie porównania bezpośredniego do przeglądu wnioskodawcy włączono:

- 2 badania pierwotne:
 - **Dickinson 2022**, tj. główne badanie rejestracyjne, jednoramienne II fazy, dot. oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa GLO w monoterapii (po leczeniu wstępnym OBI), u pacjentów z nawrotowym lub opornym DLBCL (R/R DLBCL) po ≥ 2 wcześniejszych terapiach systemowych (+ abstrakty konferencyjne Hutchings 2023, Hutchings 2023a, Hutchings 2023b);
 - **Song 2023**, tj. jednoramienne badanie I fazy dot. oceny farmakokinetyki, skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa GLO w populacji chińskiej z R/R DLBCL, po ≥ 2 wcześniejszych liniach terapii, w tym ≥ 1 zawierającą anty-CD20 oraz ≥ 1 schemat zawierający antracyklinę;
- 2 RWE dot. oceny efektów terapii GLO u pacjentów z R/R DLBCL (dokładny opis – *rozdz. 4.2.1.4*):
 - **Birtas Atesoglu 2023**, tj. wieloośrodkowe RWE (Turcja);
 - **Rentsch 2022**, tj. jednoośrodkowe RWE (Szwajcaria).

W ramach przeszukania do porównania pośredniego MAIC/PSA wykorzystano dane pochodzące z technicznego, nieopublikowanego raportu Roche 2023, doniesienia konferencyjnego prezentującego wyniki analizy MAIC Locke 2023 (GLO vs terapie CAR-T) oraz publikacji Messori 2022 (prezentującej niekorygowane proste zestawienie wyników skuteczności GLO vs inne terapie w R/R DLBCL). Ostatecznie badania wykorzystane w analizie MAIC i PSA po stronie komparatorów to:

- ZUMA-1 (Jacobson 2021) dla AXI-CEL
- JULIET (Schuster 2019) dla TIS

- L-MIND (Duell 2021) dla TAF+LEN
- Hong 2018 dla BR
- RE-MIND (Broccoli 2019) dla LEN
- Eyre 2016 dla PIX
- oraz indywidualne dane pacjentów z badania GO29635 (sponsorowane przez Roche) dla BR oraz POLA+BR.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Dickinson 2022 – główne badanie rejestracyjne (NCT03075696; Hutchings 2021 – faza 1; aktualizacje: Hutchings 2023, Hutchings 2023a, Hutchings 2023b)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Hoffmann-La Roche</p>	<p>Typ: Jednoramienna, otwarta próba prowadzona bez randomizacji i bez zaślepienia, wielośrodkowa; fazy 2</p> <p>Liczba ośrodków: 41 ośrodków (w Europie, Ameryce Północnej, Azji i Australii, w tym 3 w Polsce)</p> <p>Randomizacja: nd</p> <p>Zaślepienie: nd</p> <p>Typ hipotezy: nd</p> <p>Interwencja: <u>Leczenie wstępne:</u> OBI i.v. 1000 mg 7 dni przed pierwszą dawką GLO (premedykacja celem łagodzenia objawów zespołu uwalniania cytokin - tocilizumabem)</p> <p><u>Leczenie właściwe:</u> GLO i.v. 2,5 mg (8 dzień) i 10mg w dniu 15 pierwszego cyklu a następnie po 30 mg w 1 dniu każdego cyklu (2-12 cykl) (schemat zwiększania dawki); max. 12 cykli po 21 dni</p> <p>Komparator: nd</p> <p>Mediana follow up dla badania: 12,6 mies. (dla CR Dickinson 2022) 20,1 mies. (Hutchings 2023) 21,2 mies. (Hutchings 2023a) 32,1 mies. (Hutchings 2023b)</p> <p>Liczba pacjentów: <u>Kohorta główna:</u> N=155, ale 154 chorych otrzymało ≥ 1 dawkę badanego leku (pacjent który nie spełniał kryteriów został jednak uwzględniony w populacji ITT w ramach oceny skuteczności klinicznej, ale nie w ocenie bezpieczeństwa terapii): <u>Kohorta kluczowa</u> (pacjenci wśród których oceniano kluczowe punkty w zakresie skuteczności): N=108, ale 107 chorych leczonych GLO/OBI <u>Kohorta wspierająca:</u> N=101</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 r.ż.; • rozpoznany R/R DLBCL; • nawrót po leczeniu lub brak odpowiedzi na ≥ 2 liniami terapii (w tym stosowanie antracykliny w ≥ 1 wcześniejszej linii leczenia oraz stosowanie leczenia celowanego anty-CD20 w ≥ 1 wcześniejszej linii leczenia); • choroba mierzalna: ≥ 1 zmiana węzła mierzalna w ≥ 2 wymiarach (najdłuższy wymiar $> 1,5$ cm) lub ≥ 1 pozawęzłowa zmiana mierzalna w ≥ 2 wymiarach (najdłuższy wymiar $> 1,0$ cm); • ECOG 0-1; • spodziewana długość życia > 12 tygodni (wg badacza); • wymagano, aby wszystkie AEs wywołane wcześniejszym leczeniem przeciwnowotworowym zmniejszyły nasilenie do ≤ 1 stopnia; • prawidłowa czynność wątroby, krwiotwórcza i nerek; • ujemny wynik testu ciążyowego w ciągu 7 dni przed leczeniem; • ujemny wynik testu serologicznego lub PCR na obecność ostrego lub przewlekłego zakażenia wirusem HBV, HCV i HIV; • abstynencja seksualna lub stosowanie 2 skutecznych metod antykoncepcji. <p>Szczegółowe kryteria w rozdz. 5.2.1. AKL wnioskodawcy (Tabela 7.)</p> <p>Kryteria wykluczenia: Patrz rozdz. 5.2.1. AKL wnioskodawcy (Tabela 7.)</p>	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek odpowiedzi całkowitych (CR) w ocenie niezależnej komisji (IRC); <p>Kluczowe drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CR wg oceny badacza; • ogólny odsetek odpowiedzi (ORR); • czas trwania odpowiedzi (DOR); • czas trwania odpowiedzi całkowitej (DoCR); • czas wolny od progresji (PFS); • przeżycie całkowite (OS); • oraz dodatkowo profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Song 2023 (NCT04657302)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Hoffmann-La Roche</p>	<p>Typ: otwarta jednoramienną próbą prowadzona bez randomizacji i bez zaślepienia, wielośrodkowa, fazy 1</p> <p>Liczba ośrodków: 5 ośrodków (Chiny)</p> <p>Randomizacja: nd</p> <p>Zaślepienie: nd</p> <p>Typ hipotezy: nd</p> <p>Interwencja: <u>Leczenie wstępne:</u> OBI i.v. 1000 mg 7 dni przed pierwszą dawką GLO (jeśli potrzeba premedykacja celem łagodzenia objawów zespołu uwalniania cytokin – tocilizumabem) <u>Leczenie właściwe:</u> GLO i.v. 2,5 mg (8 dzień) i 10mg w dniu 15 pierwszego cyklu a następnie po 30 mg w 1 dniu każdego cyklu (2-12 cykl) (schemat zwiększania dawki); max. 12 cykli po 21 dni</p> <p>Komparator: nd</p> <p>Mediana follow up: 15 mies.</p> <p>Liczba pacjentów: N=30 (27 pacjentów otrzymało co najmniej 1 dawkę GLO a 3 pacjentów otrzymało tylko OBI)</p>	<p><u>Komentarz analityka:</u> Wnioskodawca nie przedstawia wszystkich kryteriów włączenia i wykluczenia z badania. Uzupełniono dane informacje zgodnie z clinicaltrials.gov dla danego badania.</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 r.ż.; rozpoznany R/R DLBCL; nawrót po leczeniu lub brak odpowiedzi na ≥ 2 liniami terapii (w tym stosowanie antracykliny w ≥ 1 wcześniejszej linii leczenia oraz stosowanie leczenia celowanego anti-CD20 w ≥ 1 wcześniejszej linii leczenia); choroba mierzalna: ≥ 1 zmiana węzłowa mierzalna w ≥ 2 wymiarach (najdłuższy wymiar $> 1,5$ cm) lub ≥ 1 pozawęzłowa zmiana mierzalna w ≥ 2 wymiarach (najdłuższy wymiar $> 1,0$ cm); ECOG 0-1; AEs związane z wcześniejszą terapią przeciwnowotworową musiały zmniejszyć nasilenie do ≤ 1 stopnia; prawidłowa czynność wątroby, hematologiczna i nerek; ujemny wynik testu ciążowego w ciągu 7 dni przed leczeniem; abstynencja seksualna lub stosowanie skutecznych metod antykoncepcji zgodnie z protokołem (+ zgoda na powstrzymanie się od oddawania komórek jajowych w okresie leczenia i przez co najmniej 18 mies. po przyjęciu ostatniej dawki OBI, 2 mies. po ostatniej dawce GLO i 3 mies. po ostatniej dawce tocilizumabu w przypadku kobiet; u mężczyzn powstrzymanie się od oddawania nasienia w trakcie leczenia i po 3 mies. od ostatniej dawki OBI, 4 mies. – GLO i 2 mies. – tocilizumabu, jeśli dotyczy); status rezydenta Chińskiej Republiki Ludowej. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> transformacja Richtera; aktywna infekcja w momencie włączenia do badania lub w ciągu 4 tyg. przed leczeniem; gruźlica; HIV/HCV/HBV (+); zakażenie wirusem Epsteina-Barra; HLH; wcześniejsze leczenie ogólnoustrojowymi środkami immunoterapeutycznymi; historia AEs o podłożu immunologicznym, związanych z wcześniejszym leczeniem; udokumentowana oporność na schemat zawierający OBI; leczenie stand. radioterapią, dowolnym środkiem chemioterapeutycznym, w tym terapią CAR-T; wcześniejszy przeszczep narządu litego lub allo-SCT; auto-SCT w ciągu 100 dni przed wlewem OBI; choroby OUN, w tym chłoniaki (obecnie lub w historii) lub kolejny nowotwór złośliwy w ciągu ostatnich 2 lat; 	<p><u>Komentarz analityka:</u> Przedstawiono jedynie punkty odnoszące się do skuteczności i profilu bezpieczeństwa interwencji</p> <p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> profil bezpieczeństwa; CR wg IRC; <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> CR wg oceny badacza; ORR; DOR; PFS; OS.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • aktywna leczona choroba autoimmunologiczna; • poważny zabieg chirurgiczny lub uraz <28 dni przed wlewem OBI (z wyl. biopsji) lub przewidywana konieczność przeprowadzenia zabiegu w trakcie leczenia; • ciężka choroba układu krążenia; • podanie żywej, atenuowanej szczepionki w ciągu 4 tyg. przed wlewem OBI lub przewidywanie, że będzie ona wymagana w trakcie badania; • ogólnoustrojowe leki immunosupresyjne. 	

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocena jakości badań pierwotnych

Wnioskodawca dokonał oceny wiarygodności oraz jakości metodologicznej badań jednoramiennych Dickinson 2022 i Song 2023 oraz badań w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej Birtas Atesoglu 2023 i Rentsch 2022 zgodnie ze skalą NICE do oceny badań bez grupy kontrolnej.

Wiarygodność badań Dickinson 2022 i Song 2023 oceniono na 7 w 8-punktowej skali NICE. W przypadku Song 2023 jednego punktu nie przyznano ze względu na brak konsekwentnego włączania pacjentów do badania.

W przypadku RWE oceniono je na 6 punktów w ramach ww. skali. W obu badaniach nie przyznano punktu ze względu na ich retrospektywny charakter a dodatkowy punkt odjęto z powodu braku konsekwentnego włączania pacjentów do badania Birtas Atesoglu 2023 czy realizacji badania Rentsch 2022 tylko w jednym ośrodku.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy

- Badanie Song 2023 było próbą kliniczną I fazy, prowadzoną bez randomizacji i zaślepienia w populacji chińskiej, co utrudnia odniesienie wyników tej próby do wyników pozostałych badań, prowadzonych w ogólnej populacji; ponadto, badanie to było bardzo małą próbą i objęło jedynie 30 pacjentów, co dodatkowo ogranicza uzyskane wyniki.
- Badania prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (Birtas Atesoglu 2023, Rentsch 2022) również były małymi, retrospektywnymi próbami (odpowiednio 43 i jedynie 9 pacjentów), które prowadzono tylko w pojedynczych krajach (odpowiednio Turcji i Szwajcarii), co również ogranicza możliwość uogólnienia tych wyników na pełną populację chorych kwalifikowanych do leczenia glofitamabem.
- W badaniu Birtas Atesoglu 2023 uwzględniono także chorych w gorszym stadium sprawności ECOG 3 (3/43 [7,0%]), niż dopuszczone w programie lekowym. Autorzy odnotowali gorsze wyniki u pacjentów z ECOG 3 vs 0-2, zatem ogólne wyniki tego badania należy traktować jako konserwatywne.
- W programie lekowym uwzględniono pacjentów ze stopniem sprawności 0-2, podczas gdy w rejestracyjnym badaniu klinicznym Dickinson 2022 włączono pacjentów ze stopniem sprawności ECOG 0-1, niemniej pacjenci z ECOG 2 byli uwzględnieni w innych badaniach dla glofitamabu (np. Birtas Atesoglu 2023, gdzie jak wspomniano włączano nawet chorych z ECOG 3, autorzy przeprowadzili ocenę wpływu ECOG na wyniki, obserwując ich istotne pogorszenie od ECOG 3).

Dodatkowe uwagi analityków Agencji

Do analizy badania Dickinson 2022 wnioskodawca nie załączył szczegółowych informacji nt. oceny wiarygodności badania w skali NICE. Według analityków agencji, podobnie jak w przypadku badania Song 2023, jeden punkt został odjęty za brak informacji o włączeniu pacjentów w sposób konsekwentny.

Ograniczenia syntezy według wnioskodawcy

- Wnioskodawca podkreśla, że glofitamab (GLO) posiada status stosunkowo nowego leku sierocego.
- Nie było możliwe wykonanie porównania bezpośredniego lub klasycznego pośredniego z wybranymi komparatorami. Badania dotyczące GLO to jednoramienne eksperymentalne próby kliniczne bez randomizacji lub jednoramienne badania w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

- Z uwagi na brak badań z grupą kontrolną, porównanie z komparatorami oparto na dostarczonych przez Podmiot Odpowiedzialny porównaniach pośrednich korygowanych charakterystykami populacji MAIC (ang. matching-adjusted indirect comparison) oraz metodą analizy wskaźników propensity [pownowactwa, skłonności; (PSA, ang. propensity score analysis)], z użyciem dopasowania skłonnością do partycypacji w grupie interwencji (ang. propensity score matching) lub ważeniem odwrotnym prawdopodobieństwem otrzymania leczenia (IPTW, ang. inverse probability of treatment weighting). Do analizy włączono także opublikowaną w formie doniesienia konferencyjnego analizę MAIC (Locke 2023), ponadto w ramach badania Dickinson 2022 wykazano, że odpowiedź całkowita była istotnie wyższa, niż odnotowana w historycznej kohorcie kontrolnej ($p < 0,001$). W analizie informacyjnie opisano także publikację Messori 2022, ale było to proste zestawienie wyników poszczególnych badań, bez żadnej korekty.
- W ramach przeglądu dostępnych danych odnośnie ocenianego leku, nie zidentyfikowano żadnych przeglądów systematycznych spełniających przyjęte kryteria włączenia do raportu, co ograniczało możliwość weryfikacji przeprowadzonego wyszukiwania i wniosków.

Komentarz analityków Agencji

Główne ograniczenie analizy klinicznej wnioskodawcy stanowi brak randomizowanych badań bezpośrednich porównujących wnioskowaną technologię lekową z wybranymi komparatorami. W ramach przeglądu systematycznego włączono jedynie dwa badania jednoramienne (fazy I/II, w tym jedno dotyczące populacji chińskiej) oraz dwa badania RWE dot. oceny skuteczności i bezpieczeństwa glofitamabu.

Dodatkowym ograniczeniem jest nieliczna populacja badanych oraz fakt, że przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS) były drugorzędowymi punktami końcowymi w ww. badaniach jednoramiennych.

Ponadto, populacja pacjentów w badaniu rejestracyjnym Dickinson 2022 była wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności (ECOG 0-1) i chorób współistniejących, a zatem istnieje ryzyko, że może nie być reprezentatywną dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. W praktyce R/R DLBCL, szczególnie w zaawansowanym stadium (III/IV wg kryteriów Ann Arbor), jest chorobą szybko postępującą i wyniszczającą organizm chorego, dlatego ważne wydaje się uwzględnienie badań w populacji z gorszym stanem sprawności.

Warto dodać, że przedmiotowa analiza nie odnosi się do punktów końcowych dot. jakości życia chorych z R/R DLBCL.

Porównanie pośrednie

Porównanie pośrednie zawsze wiąże się niższą wiarygodnością uzyskanych wyników. Wynika to z metodyki porównania oraz heterogeniczności uwzględnionych prób klinicznych. W analizowanym przypadku wnioskodawca wykorzystał metodę MAIC, która może być m.in. stosowana do badań jednoramiennych lub bez wspólnego komparatora i jest często jedynym sposobem dostosowania różnic między próbami w takich sytuacjach jak chociażby choroby nowotworowe o złym rokowaniu czy choroby rzadkie. Jednak brak wspólnego ramienia referencyjnego jest istotnym ograniczeniem, gdyż walidacja dopasowania czy zastosowanie względnych miar efektu nie będą możliwe.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Badania jednoramienne Dickinson 2022 i Song 2023

Poniżej przedstawiono kluczowe wyniki analizy skuteczności klinicznej w oparciu o otwarte, jednoramienne badania kliniczne Dickinson 2022 i Song 2023, dotyczące leczenia glofitamabem (GLO) w monoterapii (premedykacja obinutuzumabem – OBI) w populacji z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (R/R DLBCL), po ≥ 2 wcześniejszych liniach leczenia.

Wyniki istotne statystycznie zaznaczono **pogrubioną czcionką**.

Charakterystyka populacji

Dickinson 2022 (badanie rejestracyjne)

Do września 2021 r. zakwalifikowano łącznie 155 pacjentów (kohorta główna, ang. main cohort; populacja ITT) do otrzymywania GLO (zwiększane dawki 2,5 mg i 10 mg w 1 cyklu, a następnie 30 mg w 1. dniu cykli od 2 do 12). Jeden pacjent został omyłkowo zakwalifikowany do badania, nie otrzymał żadnego leczenia. Łącznie 154 pacjentów otrzymało co najmniej 1 dawkę GLO lub OBI (analiza główna) i dla tej populacji oceniano głównie punkty dotyczące profilu bezpieczeństwa terapii. Wśród tych 154 osób, 40 osób (26%) przyjmowało obligatoryjnie premedykację deksametazonem a 114 kortykosteroidami (74%). Mediana wieku to 66 lat, a ok. 60% pacjentów przyjęło ≥ 3 wcześniejszych terapii (100% leczonych przeciwciałami anti-CD20, ok. 97% antracyklinami, ok. 33% CAR-T, u ok. 18% przeszczep autologicznych komórek macierzystych). U ponad 90% odnotowano oporność na którąkolwiek z zastosowanych terapii. Blisko 55% pacjentów miało stan sprawności ECOG = 1, natomiast ponad połowa chorych charakteryzowała się zaawansowanym stadium choroby (IV stopień wg kryteriów Ann Arbor).

Pośród pacjentów leczonych wcześniej kortykosteroidami ($n=114$), 108 z nich stanowiło tzw. kohortę kluczową (ang. pivotal cohort; 1 pacjent niewłaściwie przydzielony do grupy), z czego 107 przyjmującą leczenie GLO/OBI (wielkość próby zapewniająca wystarczającą moc statystyczną do oceny głównego punktu końcowego badania – całkowitej odpowiedzi na leczenie ocenianej przez niezależną komisję IRC). Pozostałych 7 osób to pacjenci przechodzący z pierwszej fazy badania (eskalacji dawki leku).

Oprócz głównej analizy, w badaniu oceniono również osobno tzw. kohortę wspierającą (ang. supporting cohort) uwzględniającą 101 pacjentów. Dla tej kohorty oceniano czas trwania całkowitej odpowiedzi po leczeniu GLO dawkami niższymi niż 30 mg (tj. pojedynczy krok zwiększania dawki wynosił 10 mg, a następnie 16 mg; lub stosowano dwa kroki wynoszące 2,5 mg i 10 mg, a następnie 16 mg, czas trwania leczenia 8-12 cykli). Analizę wykonano u pacjentów spełniających te same kryteria włączenia i wykluczenia, co pacjenci w głównej analizie.

Song 2023

Do grudnia 2022 r. włączono 30 pacjentów pięciu chińskich ośrodków, 90% z nich otrzymało ≥ 1 dawkę GLO ($n=27$) a 10% tylko OBI ($n=3$, zostali uwzględnieni w ocenie bezpieczeństwa). Mediana wieku to 57,5 lat. Większość chorych (ok. 80%) charakteryzowała się zaawansowanym stadium choroby (IV stopień wg kryteriów Ann Arbor). Natomiast stan sprawności ECOG 0-1 rozkładał się równomiernie w całej próbie. Mediana liczby wcześniejszych linii leczenia wynosiła 2. Podobnie jak w badaniu Dickinson 2022, większość pacjentów (ponad 93%) była oporna na wcześniejszą terapię. Ok. 20% było leczonych wcześniej terapią CAR-T ($n=6$) a u 10% badanych wykonano wcześniej przeszczep autologicznych komórek macierzystych ($n=3$).

Wśród 12 (40%) pacjentów oceniano parametry farmakokinetyczne, a u pozostałych 18 (60%) chorych – skuteczność i bezpieczeństwo terapii.

Skuteczność kliniczna

W ramach przedmiotowej analizy przedstawiono poniżej wyniki dla wybranych, kluczowych punktów końcowych uwzględnionych w badaniach Dickinson 2022 i Song 2023, tj. pierwszorzędownego punktu – odsetek odpowiedzi całkowitych (CR) oraz drugorzędowych punktów, tj. ogólny odsetek odpowiedzi (ORR), czas trwania odpowiedzi (DOR), przeżycie wolne od progresji (PFS) i przeżycie całkowite (OS). Należy podkreślić, że punkty takie jak CR oraz PFS zostały również wskazane jako istotne przez ekspertów klinicznych poproszonych przez Agencję o opinię do danego tematu.

Szczegółowe wyniki przedstawione zostały w AKL wnioskodawcy, *rozdz. 5.4* oraz *6.4*.

Pierwszorzędowy punkt końcowy – CR wg oceny IRC

Zarówno w badaniu Dickinson 2022, jak i Song 2023 głównym punktem końcowym był odsetek odpowiedzi całkowitych (CR) w ocenie niezależnej komisji (IRC). W przypadku badania Dickinson 2022 wyniki w zakresie CR podano zarówno dla głównej populacji ITT (n=155), jak i dla badanej kohorty kluczowej (n=107) oraz kohorty wspierającej (n=101). Przedstawiono również wyniki CR w podgrupach w ramach analizy głównej.

W analizie głównej Dickinson 2022 (n=155) mediana okresu obserwacji dla oceny CR wynosiła 12,6 mies. W ocenie IRC 39% pacjentów uzyskało odpowiedź całkowitą (95%CI: 32-48%). Odsetek pacjentów z uzyskaną CR utrzymywał się w czasie dalszej obserwacji na podobnym poziomie, osiągając 40% (95%CI: 32,2-42,8%) dla mediany obserwacji 29,6 mies. Mediana czasu trwania CR wyniosła 26,9 mies. (95%CI: 19,8; n/o). W badaniu Song 2023 (n=27) uzyskany odsetek był wyższy, bo wynosił 51,9% (95%CI: 32-71,3%) dla mediany obserwacji 15 mies., natomiast liczebność badanych była znacząco niższa niż w analizie głównej Dickinson 2022. Mediana czasu trwania CR nie została osiągnięta w badaniu Song 2023.

W zakresie kohorty kluczowej (n=108) badania Dickinson 2022, uzyskany odsetek CR wynosił ponad 35% (95%CI: 26,2-45,0%) dla mediany okresu obserwacji 9 mies. Jak podkreślają autorzy badania, wynik ten był istotnie wyższy niż 20% odnotowane w historycznej kohorcie kontrolnej (p<0,001), określone na podstawie metaanalizy 19 badań.

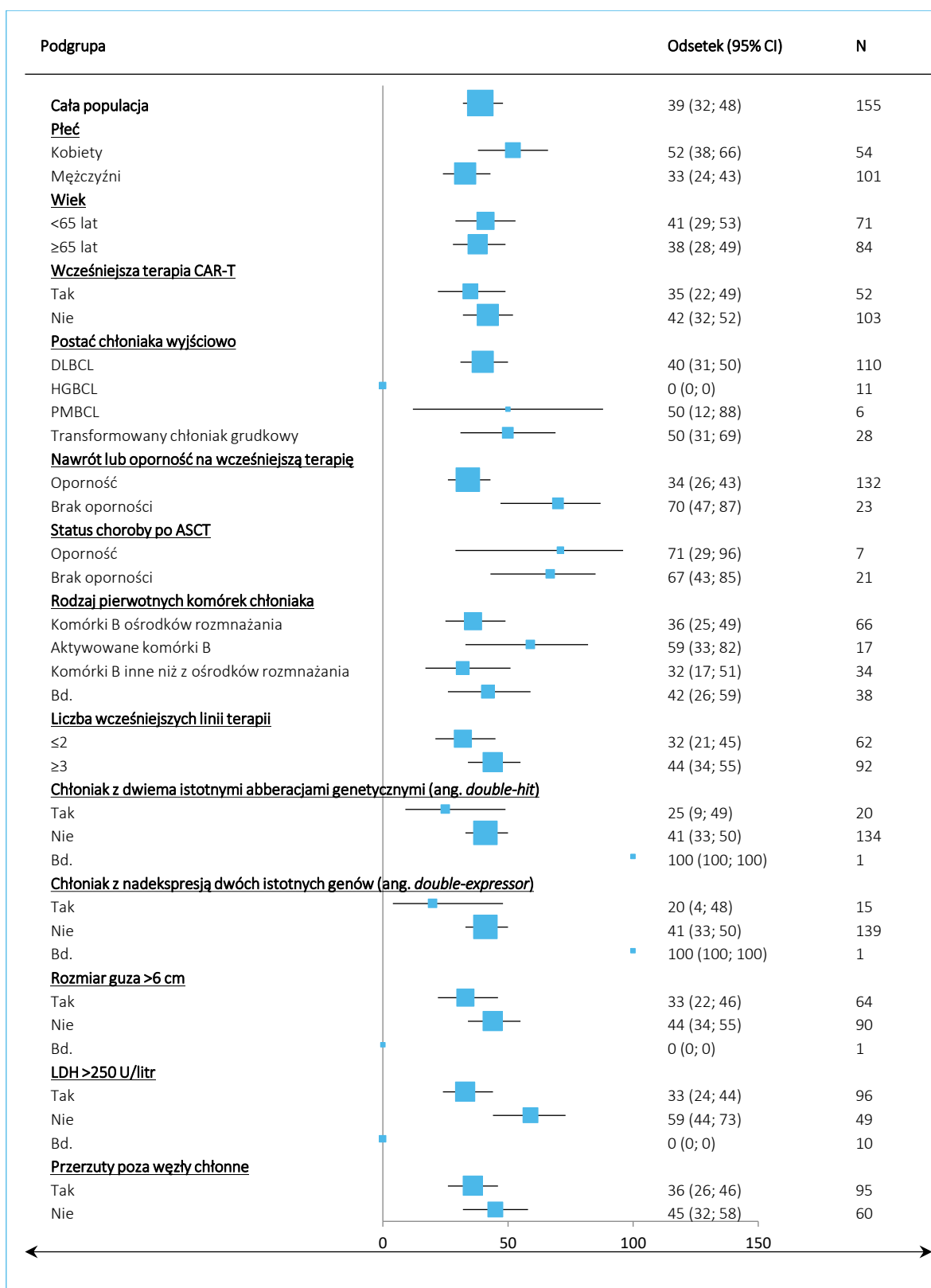
Podobne odsetki CR jak dla kohorty kluczowej badania Dickinson 2022 odnotowano dla kohorty wspierającej, tj. leczonych dawkami GLO ≥ 10 mg, ale niższymi niż dawka 30 mg stosowana w 2 fazie badania. W dalszym okresie obserwacji (32 mies.) mimo że mediana czasu trwania CR nie została osiągnięta (95%CI: 17,9; n/o) odnotowano, że blisko 63% pacjentów pozostawało w remisji (Hutchings 2023a). Szczegółowe informacje – AKL wnioskodawcy, rozdz. 5.4.3.

Tabela 14. Odsetek odpowiedzi całkowitych wg oceny IRC, w badaniach Dickinson 2022 i Song 2023

Parametr	Badanie	Data odcięcia (cut-off)	Mediana obserwacji (zakres) [mies.]	Glofitamab		
				n	% (95% CI)	N
CR	populacja ITT (analiza/kohorta główna)					
	Dickinson 2022	14.03.2022	12,6 (0,1-22,1)	61	39 (32-48)	155 ^d
		10.10.2022 ^a	18,3 (0-30)	~62	40 (bd)	154
		16.01.2023 ^b	18,2 (0-33)	62	40 (32,2-48,2)	155 ^d
		04.09.2023 ^c	29,6 (0-39)	62	40 (32,2-48,2)	155 ^d
	Song 2023	02.12.2022	15,0 (0-23)	14	51,9 (32-71,3)	27
	kohorta kluczowa					
	Dickinson 2022	14.09.2021	9,0 (0,1-16,0)	38	35,2 (26,2-45,0)	108 ^d
	kohorta wspierająca					
	Dickinson 2022	14.03.2022	bd	35	35 (bd)	101

a) aktualizacja Hutchings 2023; b) aktualizacja Hutchings 2023a; c) aktualizacja Hutchings 2023b; d) 1 pacjent nie otrzymał żadnego leczenia
bd, brak danych; CR, odpowiedź całkowita na leczenie

Na rysunku poniżej przedstawiono wyniki dla CR wg IRC w analizowanych podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk ocenianych pacjentów dla kohorty głównej badania Dickinson 2022. Nie wykazano znaczących różnic między chorymi przyjmującymi wcześniej CAR-T a nieprzyjmującymi (odpowiednio 35% vs 42%). Odnotowano istotnie większy odsetek pacjentów uzyskujących CR u pacjentów z chorobą nawrotową w porównaniu do opornego DLBCL (odpowiednio 70% vs 34%). Osiągnięcie CR było stwierdzane u wszystkich chorych niezależnie od postaci nowotworu, z wyjątkiem niewielkiej podgrupy (n=11) z chłoniakiem z dużych komórek B o wysokim stopniu złośliwości (HGBCL), gdzie tylko u 2 pacjentów odnotowano częściową odpowiedź. Zbliżone wyniki odnotowano dla kohorty kluczowej analizowanej w badaniu. Szczegółowe informacje znajdują się w AKL wnioskodawcy, rozdz. 5.4.2.1 *Analizy w podgrupach*.



Rysunek 1. Wyniki dla odpowiedzi całkowitej wg IRC w analizowanych podgrupach (populacja ITT – analiza główna) w badaniu Dickinson 2022

Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe

- *Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) i czas trwania odpowiedzi (DOR)*

W analizie głównej badania Dickinson 2022, 80 pacjentów, tj. 52% (95%CI: 43-60%), osiągnęło ORR (CR+PR; data odcięcia 14.03.2022). W dalszych okresach obserwacji odsetek chorych z ORR utrzymywał się na podobnym poziomie – 52% (mediana czasu obserwacji 32 mies.; data odcięcia 04.09.2023). Mediana DOR wg IRC wyniosła 18,4 mies. ([95%CI: 13,7; n/o], Dickinson 2022).

W badaniu Song 2023, podobnie jak w przypadku CR, odsetek pacjentów z ORR był wyższy i wynosił 66,7% (95%CI: 46-83,5%), tj. odnotowano osiągnięcie ORR dla 18 z 27 chorych. Mediana DOR wyniosła 14,4 mies. (95%CI: 6,2; n/o). We wszystkich analizowanych przypadkach mediana DOR nie osiągnięto górnego CI.

- *Przeżycie wolne od progresji (PFS) oraz przeżycie całkowite (OS)*

W analizie głównej Dickinson 2022, 12-miesięczne PFS wyniosło 37% (95%CI: 28-46%). Mediana PFS wg IRC to 4,9 mies. (95%CI: 3,4; 8,1). Wyniki w ocenie badacza (INV) były zbliżone. Mediana OS to 11,5 mies. (95%CI: 7,9; 15,7) a oszacowane 12-mies. i 18-mies. OS wyniosło odpowiednio 50% (95%CI: 41-58%) oraz 41% (95%CI: 32,1-49,3%). W przypadku kohorty kluczowej wyodrębnionej z analizy głównej zarówno PFS, jak i OS oscylowały wokół podobnych wartości – PFS wg IRC wyniosło 34,3% z medianą 3,7 mies., natomiast OS wyniósł 45,6% z osiągniętą medianą 8,9 mies.

W badaniu Song 2023, mediana PFS wg IRC osiągnęła 8,6 mies., natomiast 12-miesięczny PFS był zbliżony do oszacowań Dickinson 2022 i wyniósł 41,5% (95%CI: 22,3-60,8%). W przypadku OS mediana nie została osiągnięta, natomiast 15-mies. OS wyniósł 61,3% (95%CI: 42,5-80,1%). Szczegółowe wyniki znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 15. Wskaźniki PFS i OS w badaniach Dickinson 2022 i Song 2023

Parametr	Badanie	Data odcięcia (cut-off)	Glofitamab				N
			mediana (95% CI) [mies.]	wskaźnik 12-mies. % (95% CI)	wskaźnik 15-mies. % (95% CI)	wskaźnik 18-mies. % (95% CI)	
PFS wg IRC	populacja ITT (analiza/kohorta główna)						
	Dickinson 2022	14.03.2022	4,9 (3,4; 8,1)	37 (29-46)	ND	ND	155 ^a
	Song 2023	02.12.2022	8,6 (3,3; 15,6)	41,5 (22,3-60,8)	36,3 (17-55,7)	ND	27
	kohorta kluczowa						
	Dickinson 2022	14.09.2021	3,7 (3,3; 5,7)	34,3 (24,8-43,8)	ND	ND	108 ^a
OS wg INV	populacja ITT (analiza/kohorta główna)						
	Dickinson 2022	14.03.2022	11,5 (7,9; 15,7)	50 (41-58)	ND	41 (32,1-49,3)	155 ^a
	Song 2023	02.12.2022	n/o (9,5; n/o)	ND	61,3 (42,5-80,1)	ND	27
	kohorta kluczowa						
	Dickinson 2022	14.09.2021	8,9 (7,1; 15,3)	45,6 (35,9-55,4)	ND	ND	108 ^a

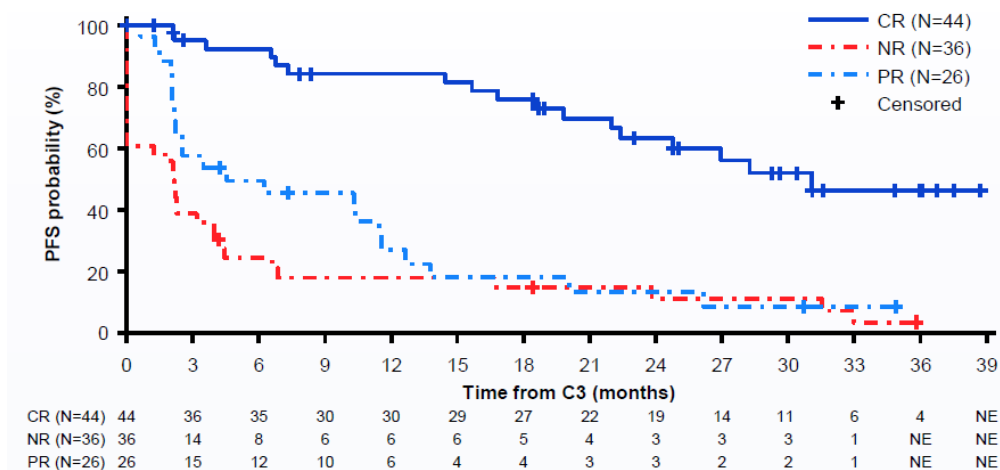
a) 1 pacjent nie otrzymał żadnego leczenia, n=107

INV, w ocenie badacza; IRC, w ocenie niezależnej komisji centralnej; ND, nie dotyczy; n/o, nie osiągnięto

Dodatkowo w załączonym przez wnioskodawcę abstrakcie konferencyjnym Hutchings 2023b (data odcięcia: 04.09.2023, aktualizacja badania Dickinson 2022), dane w zakresie PFS oraz OS zostały przedstawione w postaci analizy najważniejszych momentów badania (ang. landmark analysis), które mogą wpłynąć na realny obraz praktyki klinicznej w danym wskazaniu. Oceniano ww. punkty końcowe wśród pacjentów uzyskujących CR po 3 cyklach leczenia (C3, n=44), a także wśród pacjentów uzyskujących CR na końcu leczenia (EOT, n =45). W przypadku pacjentów C3, mediana PFS wynosiła 31,1 mies. (95%CI: 22,4; n/o) a 24-mies. PFS wynosiło 63,5%

(95%CI: 47,5-79,6%), natomiast mediana OS nie została osiągnięta a 24-mies. OS wynosiło 73,4% (95%CI: 59,9-87%). Szczegółowe informacje w postaci krzywych Kaplana-Meiera zostały przedstawione na wykresach poniżej.

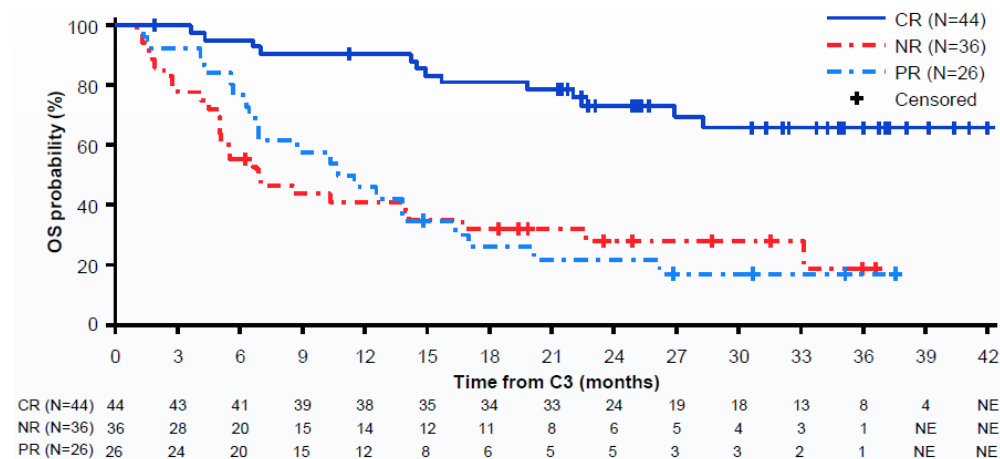
Z kolei, wśród chorych EOT mediana PFS wynosiła 24 mies. (95%CI: 19,1; n/o) a 18-mies. PFS wynosiło 66,6% (95%CI: 51-82,2%), natomiast mediana OS również nie została osiągnięta a 18-mies. OS wyniosło 80,7% (95%CI: 68,6-92,8%).



Rysunek 2. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS wśród pacjentów uzyskujących CR po 3 cyklach leczenia (C3, n=44)

Wykres pozyskano z: Hutchings 2023b

CR, odpowiedź całkowita na leczenie; NR, brak odpowiedzi; PR, odpowiedź częściowa na leczenie; PFS, przeżycie wolne od progresji



Rysunek 3. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS wśród pacjentów uzyskujących CR po 3 cyklach leczenia (C3, n=44)

Wykres pozyskano z: Hutchings 2023b

CR, odpowiedź całkowita na leczenie; NR, brak odpowiedzi; PR, odpowiedź częściowa na leczenie; OS, przeżycie całkowite

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Badania jednoramienne Dickinson 2022 (rejestracyjne) i Song 2023

W analizowanych badaniach Dickinson 2022 (analiza główna) i Song 2023 nie odnotowano żadnych zgonów spowodowanych ocenianym leczeniem. Częstość zdarzeń niepożądanych (AEs) związanych z leczeniem GLO była podobna w obu badaniach (90-91%). Zarówno w badaniu Dickinson 2022, jak i Song 2023 odnotowano AEs związane z wnioskowaną terapią, które prowadziły do zaprzestania leczenia, odpowiednio wśród 3% i 7% chorych. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs) występowały na zbliżonym poziomie (47% w Dickinson 2022 i 43% w Song 2023). Jedynie w badaniu Song 2023 odnotowano 10 przypadków SAEs związanych z leczeniem GLO w badanej próbie (33%). Wyniki w zakresie bezpieczeństwa terapii w kohorcie kluczowej badania Dickinson 2022 były zbliżone do wyników analizy głównej badania.

Szczegółowe informacje znajdują się w tabeli poniżej oraz AKL wnioskodawcy, rozdz. 5.5 i 6.5.

Tabela 16. Wyniki analizy bezpieczeństwa glofitamabu (GLO) dla zdarzeń niepożądanych ogółem w badaniach Dickinson 2022 (analiza główna) i Song 2023

Zdarzenia niepożądane		Dickinson 2022 ^a (N=154)	Song 2023 ^b (N=30)
		n (%)	n (%)
AEs ogółem		152 (99)	30 (100)
	związane z leczeniem GLO	140 (91)	27 (90)
	prowadzące do przerwania leczenia	14 (9)	2 (7)
	związane z GLO prowadzące do przerwania leczenia	5 (3)	2 (7)
AEs ≥ 3 stopnia		87 (56)	23 (77)
	związane z leczeniem GLO	64 (42)	17 (57)
SAEs		73 (47)	13 (43)
	związane z leczeniem GLO	bd	10 (33)
Zgony	związane z AEs 5 stopnia	8 (5) ^c	0
	związane z leczeniem GLO	0	0

a) data odcięcia: 14.03.2022; b) data odcięcia: 02.12.2022; c) zgony spowodowane powikłaniami związanymi z COVID-19 (n=5); sepsą (n=2), delirium (n=1), niezwiązane z progresją choroby i leczeniem

AEs, zdarzenia niepożądane; bd, brak danych; GLO, glofitamab; SAEs, ciężkie zdarzenia niepożądane

W wyniku analizy aktualnych doniesień konferencyjnych dot. otwartego badania Dickinson 2022 (data odcięcia: 04.09.2023, Hutchings 2023b) stwierdzono, że ogółem profil bezpieczeństwa był podobny do tego, który obserwowano w ramach wcześniejszej analizy z 2022 r. Nie zaobserwowano nowych przypadków AEs związanych z ocenianym leczeniem. Zgon z powodu AEs odnotowano u 11 (7%) pacjentów, ale żaden z nich nie był związany z GLO.

Zarówno w populacji badania Dickinson 2022, jak i Song 2023 do najczęstszych AEs należał zespół uwalniania cytokin (CRS, ok. 63% w obu grupach, głównie o łagodnym/umiarkowanym nasileniu). Oprócz tego odnotowywano również przypadki neutropenii, anemii, małopłytkowości w obu badaniach, ale też zmniejszonej liczby białych krwinek w badaniu Song 2023.

Tabela 17. Najczęściej zgłaszane, kluczowe zdarzenia niepożądane (≥20% pacjentów) w badaniach Dickinson 2022 (analiza główna) i Song 2023

Zdarzenia niepożądane	Dickinson 2022 ^a (N=154)	Song 2023 ^b (N=30)
	n (%)	n (%)
CRS wg kryteriów ASTCT	97 (63)	19 (63)
CRS wg kryteriów Lee	101 (66)	-
Neutropenia	58 (38)	15 (50)
Anemia	47 (31)	17 (57)
Małopłytkowość	38 (25)	15 (50)
Zmniejszona liczba białych krwinek	-	16 (53)

a) data odcięcia: 14.03.2022; b) data odcięcia: 02.12.2022

ASTCT, American Society for Transplantation and Cellular Therapy; CRS, zespół uwalniania cytokin; GLO, glofitamab

Do najczęstszych SAEs wymienianych w ww. badaniach (powyżej 5% pacjentów) należały CRS – 21% w badaniu Dickinson 2022 (analiza główna) oraz 10% w badaniu Song 2023. Należy mieć na uwadze, że w badaniu

Dickinson 2022 jedno ze zdarzeń CRS doprowadziło do przerwania leczenia GLO a 7 pacjentów trafiło na oddział intensywnej terapii z powodu CRS.

Wśród pozostałych częstych SAEs wymieniano m.in. sepsę (4%), zaostrzenie objawów choroby nowotworowej (ang. tumor flare, 3%), zapalenie płuc w przebiegu COVID-19 oraz samą chorobę COVID-19 (po 3%) w badaniu Dickinson 2022 oraz półpasiec (7%) i anemię (7%) w badaniu Song 2023.

Jak wskazują wyniki badania Dickinson 2022, premedykacja w kohorcie pacjentów otrzymujących obowiązkowy deksametazon (n=40) prowadziła do mniejszej częstości występowania CRS dowolnego stopnia w porównaniu z leczeniem jakimkolwiek glikokortykosteroidem (n=114). CRS ≥ 2 stopnia (u 10% pacjentów) wystąpił w tej kohorcie tuż po pierwszym wlewie a u pacjentów po 2 i kolejnych dawkach GLO nie obserwowano żadnych przypadków CRS ww. stopnia.

4.2.1.3. Wyniki porównania pośredniego (MAIC/PSA)

Ze względu na brak bezpośrednich porównań glofitamabu (GLO) z analizowanymi komparatorami, wnioskodawca przedstawił porównanie pośrednie (Roche 2023):

- metodą korygowania charakterystykami populacji MAIC (ang. matching-adjusted indirect comparison) dla CAR-T (AXI-CEL, TIS), Tafa + LEN, BR, LEN oraz PIX;
- analizą wskaźników powinowactwa (skłonności) PSA (ang. propensity score analysis) dla BR oraz POLA + BR.

W ramach porównania GLO z BR lub POLA + BR wykorzystano indywidualne dane pacjentów (IPD), którymi dysponował wnioskodawca po obu stronach porównania, tj. jednostkowe dane z badania GO29365 i Dickinson 2022. Dodatkowo wnioskodawca przedstawił wyniki MAIC z doniesienia konferencyjnego Locke 2023 odnoszącego się do porównania GLO z terapią CAR-T, tj. AXI-CEL, które zestawił z wynikami analizy Roche 2023.

Ponadto, wnioskodawca odniósł się do wyników prostego zestawienia badań Messori 2022 dot. oceny dostępnych technologii w leczeniu R/R DLBCL, w zakresie OS (bez dodatkowego dopasowania ocenianych kohort). Porównywano w nim GLO, Tafa+LEN, polatuzumab wedotyiny (POLA), lonkastuksymab tezyryny oraz selineksor na podstawie odtworzonych IPD biorących udział w badaniach klinicznych. Wnioskodawca zwrócił jednak uwagę, że dane porównanie może być mocno zaburzone przez różnice w charakterystykach wyjściowych pacjentów.

Skuteczność kliniczna

Najważniejsze skorygowane wyniki porównania pośredniego metodą MAIC z uwzględnieniem modelu B1, tj. analizy z dopasowaniem, z przedziałami ufności wyznaczonymi na podstawie percentyli próby bootstrap w wariacie podstawowym dla GLO vs AXI-CEL (+ wyniki Locke 2023), TIS, Tafa + LEN, BR, LEN oraz PIX oraz wyniki PSA dla porównania GLO vs POLA + BR przedstawiono poniżej. Wyniki porównania GLO z POLA+BR przedstawione w niniejszej AWA zostały uzyskane przy zastosowaniu metody IPTW (ang. inverse probability of treatment weighting) służącej dopasowaniu populacji z badania do populacji docelowej poprzez dobór wag dla kluczowych czynników prognostycznych, ustalonych w oparciu o przegląd doniesień naukowych i opinie ekspertów.

Wyniki istotne statystycznie zostały pogrubione. Szczegółowe dane dotyczące pozostałych modeli i metod dopasowania oraz analiz wrażliwości zostały uwzględnione w AKL wnioskodawcy, rozdz. 8.1.1, 8.1.2 oraz 8.2.

- **GLO vs AXI-CEL**

W analizowanym wariacie podstawowym dla porównania GLO vs AXI-CEL osiągnięto istotny statystycznie HR dla OS (1,645 [95%CI: 1,200; 2,199]) w analizie wnioskodawcy (Roche 2023). W przypadku PFS osiągnięto istotny statystycznie wynik w obliczeniach własnych wnioskodawcy na podstawie danych z doniesienia Locke 2023 – HR: 1,61 (95%CI: 1,04; 2,50). Szansa wystąpienia ORR (Roche 2023, Locke 2023) i CR (Roche 2023) podczas terapii GLO w porównaniu z AXI-CEL była istotnie statystycznie niższa dla obu parametrów.

Tabela 18. Wyniki porównania pośredniego (MAIC) glofitamabu (GLO) z aksykabtagenem cyloleucelu (AXI-CEL)

Parametr	Analiza MAIC - źródło	ESS	GLO vs AXI-CEL	
			HR (95% CI) skorygowany	OR (95% CI) skorygowany
PFS	Roche 2023	34	1,263 (0,862; 1,741)	-
	Locke 2023*	32	1,61 (1,04; 2,50)	-
OS	Roche 2023	34	1,645 (1,200; 2,199)	-
	Locke 2023*	32	1,43 (0,85; 2,38)	-
ORR	Roche 2023	34	-	0,331 (0,209; 0,517)
	Locke 2023*	32	-	0,43 (0,19; 0,99)
DOR	Roche 2023	34	0,722 (0,197; 1,348)	-
	Locke 2023*	32	1,39 (0,68; 2,86)	-
CR	Roche 2023	34	-	0,585 (0,366; 0,881)
	Locke 2023*	32	-	-

* obliczenia własne wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych w analizie Locke 2023 (szczegółowe dane – AKL wnioskodawcy rozdz. 8.2)

CR, całkowita odpowiedź na leczenie; DOR, czas trwania odpowiedzi na leczenie; ESS, efektywna wielkość próby; HR, wielkość hazardu; PFS, przeżycie wolne od progresji; OR, iloraz szans; ORR, ogólna odpowiedź na leczenie; OS, przeżycie całkowite

- GLO vs TIS

W analizowanym wariancie podstawowym dla porównania GLO vs TIS nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami.

Tabela 19. Wyniki porównania pośredniego (MAIC) glofitamabu (GLO) z tisagenlecleucelem (TIS)

Parametr	Analiza MAIC - źródło	ESS	GLO vs TIS	
			HR (95% CI) skorygowany	OR (95% CI) skorygowany
PFS	Roche 2023	34	0,705 (0,506; 1,012)	-
OS	Roche 2023	34	0,697 (0,453; 1,154)	-
ORR	Roche 2023	34	-	1,491 (0,723; 2,501)
DOR	Roche 2023	34	0,958 (0,346; 1,777)	-
CR	Roche 2023	34	-	2,020 (0,810; 3,344)

CR, całkowita odpowiedź na leczenie; DOR, czas trwania odpowiedzi na leczenie; ESS, efektywna wielkość próby; HR, wielkość hazardu; PFS, przeżycie wolne od progresji; OR, iloraz szans; ORR, ogólna odpowiedź na leczenie; OS, przeżycie całkowite

- GLO vs TAF+LEN

W analizowanym wariancie podstawowym dla porównania GLO vs TAF+LEN nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami.

Tabela 20. Wyniki porównania pośredniego (MAIC) glofitamabu (GLO) z tafaksymabem w skojarzeniu z lenalidomidem (TAF+LEN)

Parametr	Analiza MAIC - źródło	ESS	GLO vs TAF+LEN	
			HR (95% CI) skorygowany	OR (95% CI) skorygowany
PFS	Roche 2023	34	0,905 (0,597; 1,857)	-
OS	Roche 2023	34	1,060 (0,748; 1,865)	-
ORR	Roche 2023	34	-	1,728 (0,608; 3,452)
DOR	Roche 2023	34	1,079 (0,508; 2,237)	-
CR	Roche 2023	34	-	2,022 (0,772; 3,622)

CR, całkowita odpowiedź na leczenie; DOR, czas trwania odpowiedzi na leczenie; ESS, efektywna wielkość próby; HR, wielkość hazardu; PFS, przeżycie wolne od progresji; OR, iloraz szans; ORR, ogólna odpowiedź na leczenie; OS, przeżycie całkowite

- *GLO vs BR*

W zakresie danego porównania wnioskodawca wykorzystał dwie analizy, tj. MAIC oraz PSA. Poniżej przedstawiono jedynie wyniki pochodzące z MAIC, gdyż w zakresie PSA nie uzyskano wystarczająco dobrego dopasowania ocenianych kohort a efektywna wielkość próbki po stronie komparatora okazała się nieakceptowalnie mała (ESS = 8,1).

W analizowanym wariancie podstawowym metodą MAIC dla porównania GLO vs BR osiągnięto istotne statystycznie wyniki w zakresie wszystkich mierzonych parametrów, tj. PFS, OS, ORR oraz CR. We wszystkich analizowanych przypadkach odnotowano wyniki na korzyść GLO.

Tabela 21. Wyniki porównania pośredniego (MAIC) glofitamabu (GLO) z bendamustyna + rytuksymab (BR)

Parametr	Analiza MAIC - źródło	ESS	GLO vs BR	
			HR (95% CI) skorygowany	OR (95% CI) skorygowany
PFS	Roche 2023	34	0,644 (0,486; 0,839)	-
OS	Roche 2023	34	0,573 (0,436; 0,742)	-
ORR	Roche 2023	34	-	1,515 (1,054; 2,340)
DOR	Roche 2023	34	-	-
CR	Roche 2023	34	-	1,556 (1,019; 2,284)

CR, całkowita odpowiedź na leczenie; DOR, czas trwania odpowiedzi na leczenie; ESS, efektywna wielkość próby; HR, wielkość hazardu; PFS, przeżycie wolne od progresji; OR, iloraz szans; ORR, ogólna odpowiedź na leczenie; OS, przeżycie całkowite

- *GLO vs LEN*

W analizowanym wariancie podstawowym dla porównania GLO vs LEN nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie wskaźników przeżycia, tj. OS i PFS. Istotne statystycznie różnice odnotowano natomiast dla parametrów związanych z osiągnięciem odpowiedzi na leczenie, tj. ORR [OR: 2,628 (95%CI: 1,305; 5,514)] oraz CR [OR: 4,375 (95%CI: 2,584; 8,101)]. Czas trwania ogólnej odpowiedzi na leczenie (DOR) był istotnie statystycznie dłuższy w przypadku zastosowania GLO [HR: 0,470 (95%CI: 0,147; 0,856)].

Tabela 22. Wyniki porównania pośredniego (MAIC) glofitamabu (GLO) z lenalidomidem (LEN)

Parametr	Analiza MAIC - źródło	ESS	GLO vs LEN	
			HR (95% CI) skorygowany	OR (95% CI) skorygowany
PFS	Roche 2023	34	0,664 (0,394; 1,011)	-
OS	Roche 2023	34	0,846 (0,509; 1,192)	-
ORR	Roche 2023	34	-	2,628 (1,305; 5,514)
DOR	Roche 2023	34	0,470 (0,147; 0,856)	-
CR	Roche 2023	34	-	4,375 (2,584; 8,101)

CR, całkowita odpowiedź na leczenie; DOR, czas trwania odpowiedzi na leczenie; ESS, efektywna wielkość próby; HR, wielkość hazardu; PFS, przeżycie wolne od progresji; OR, iloraz szans; ORR, ogólna odpowiedź na leczenie; OS, przeżycie całkowite

- *GLO vs PIX*

W analizowanym wariancie podstawowym dla porównania GLO vs PIX zaobserwowano istotne statystycznie różnice w zakresie wskaźników przeżycia, ale i parametrów odpowiedzi na leczenie. Podobnie jak w porównaniu z BR, uzyskane wyniki wskazywały na znaczną korzyść GLO w stosunku do PIX.

Tabela 23. Wyniki porównania pośredniego (MAIC) glofitamabu (GLO) z piksantronem (PIX)

Parametr	Analiza MAIC - źródło	ESS	GLO vs PIX	
			HR (95% CI) skorygowany	OR (95% CI) skorygowany
PFS	Roche 2023	34	0,446 (0,300; 0,675)	-
OS	Roche 2023	34	0,379 (0,239; 0,585)	-
ORR	Roche 2023	34	-	4,599 (2,607; 8,651)
DOR	Roche 2023	34	-	-
CR	Roche 2023	34	-	6,161 (2,820; 10,048)

CR, całkowita odpowiedź na leczenie; DOR, czas trwania odpowiedzi na leczenie; ESS, efektywna wielkość próby; HR, wielkość hazardu; PFS, przeżycie wolne od progresji; OR, iloraz szans; ORR, ogólna odpowiedź na leczenie; OS, przeżycie całkowite

- *GLO vs POLA + BR*

W analizowanym modelu PSA z dopasowaniem metodą IPTW dla porównania GLO vs POLA+BR nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami.

Tabela 24. Wyniki porównania pośredniego (PSA) glofitamabu (GLO) z polatuzumabem wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (POLA + BR)

Parametr	Analiza PSA - źródło	GLO vs POLA+BR	
		HR (95% CI) skorygowany	OR (95% CI) skorygowany
PFS	Roche 2023 (IPD)	0,91 (0,64; 1,28)	-
OS	Roche 2023 (IPD)	0,84 (0,57; 1,26)	-
ORR	Roche 2023 (IPD)	-	1,20 (0,58; 2,41)
DOR	Roche 2023 (IPD)	0,79 (0,43; 1,50)	-
CR	Roche 2023 (IPD)	-	1,11 (0,54; 2,26)

CR, całkowita odpowiedź na leczenie; DOR, czas trwania odpowiedzi na leczenie; ESS, efektywna wielkość próby; HR, wielkość hazardu; IPD, indywidualne dane pacjentów; PFS, przeżycie wolne od progresji; OR, iloraz szans; ORR, ogólna odpowiedź na leczenie; OS, przeżycie całkowite

- *TAF+LEN vs GLO wg Messori 2022*

Terapia GLO nie wykazała znaczącej przewagi w zakresie OS w porównaniu z innymi badanymi terapiami. Istotne statystycznie wyniki dotyczyły terapii TAF+LEN, gdzie HR w porównaniu z GLO wyniósł 0,514 (95%CI: 0,341; 0,776; p=0,0015), co wskazywało na istotnie lepsze przeżycie całkowite w przypadku zastosowania TAF+LEN.

Bezpieczeństwo

W zakresie oceny bezpieczeństwa wnioskodawca przedstawił dostępne dane dla kilku porównań. W przypadku analizy MAIC (Roche 2023) rozpatrywano AEs prowadzące do zakończenia leczenia dla porównań GLO z TAF+LEN, POLA+BR oraz LEN. Szansa na przerwanie terapii z powodu AEs była istotnie statystycznie niższa w grupie GLO w porównaniu z leczeniem TAF+LEN [OR: 0,293 (95%CI: 0,015; 0,959)]. W przypadku pozostałych ww. porównań nie odnotowano wyników istotnych statystycznie mimo że liczbowo efekt był korzystny dla GLO.

W analizie MAIC na podstawie doniesienia konferencyjnego Locke 2023 rozpatrywano z kolei występowanie AEs dla porównania GLO i terapii CAR-T (AXI-CEL). Zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie szansy wystąpienia CRS ≥ 3 stopnia (OR: 0,20; 95%CI: 0,06; 0,70) oraz zdarzeń neurologicznych ≥ 3 stopnia (OR: 0,04; 95%CI: 0,01; 0,14) po stronie GLO w porównaniu z AXI-CEL.

4.2.1.4. Wyniki analizy RWE

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy odnalaziono 2 badania kliniczne prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej: Birtas Atesoglu 2023 (realizowane w 20 ośrodkach) oraz Rentsch 2022 (jednoośrodkowe). Badanie Rentsch 2022 nie było finansowane ze środków zewnętrznych, co do drugiego badania – brak informacji.

Birtas Atesoglu 2023

Badanie dotyczyło pacjentów z R/R DLBCL po wcześniejszych ≥ 3 liniach leczenia (n=43), którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę ocenianej terapii GLO. Większość stanowili mężczyźni (~65%) z medianą wieku 54 lata oraz w III/IV stopniu choroby wg kryteriów Ann Arbor (~74%). Do badania włączano pacjentów z ECOG 0-3, ponad 16% badanych wykazywało ograniczony stopień sprawności ECOG 2-3.

W momencie analizy wyników 17 pacjentów (39,5%) pozostawało przy życiu a pełne 12 cykli leczenia otrzymało 8 (~19%). Progresa choroby była główną przyczyną zgonów w badaniu lub przerwania leczenia. Mediana okresu obserwacji wynosiła 5,7 mies.

- Skuteczność

Mediana OS dla leczonych GLO wynosiła 8,8 mies. (95%CI: 4,85; 12,89), natomiast wskaźnik 12 mies. OS, jak również PFS wyniósł 29,6%. Mediana PFS wynosiła 3,3 mies. (95%CI: 2,34; 4,35). Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości wykazały, że stopień sprawności ECOG = 3, zaawansowane stadium choroby i brak odpowiedzi na leczenie GLO były czynnikami ryzyka istotnie powiązanymi z niższym OS/PFS.

W przypadku odpowiedzi na leczenie GLO – CR osiągnęło 21% (8/38 pacjentów) a PR uzyskało 16% (6/38 pacjentów). Jednak blisko 55% (21 pacjentów) doświadczyło progresji choroby. Mediana czasu do osiągnięcia CR wynosiła 84 dni lub po 4 cyklach leczenia.

- Bezpieczeństwo

Profil toksyczności hematologicznej w RWE był podobny do obserwowanego w badaniach jednoramiennych Dickinson 2022 i Song 2023.

Do najczęściej zgłaszanych AEs należały neutropenia (~39,5%, w tym ~23% ≥ 3 st.), anemia (~37%, w tym ~19% ≥ 3 st.), gorączka (~37%), zmęczenie (~32%), CRS (~28%, w tym ~9% ≥ 3 st.) oraz małopłytkowość (~28%, w tym ~19% ≥ 3 st.). Odnotowano też 7 przypadków AEs 5 st. zakończonych zgonem. Dwa z nich dotyczyły gorączki neutropenicznej (posocznica *E.coli* i *Klebsiella*), cztery – zakażenia COVID-19 oraz jeden z powodu CRS w ciągu 2 dni po przyjęciu pierwszej dawki GLO ze względu na niedostępność tocilizumabu. Autorzy badania podkreślają, że leczenie przeciwciałami biswoistymi powinno być prowadzone wyłącznie w dobrze wyposażonych ośrodkach i przez lekarzy specjalistów.

Rentsch 2022

Badanie dotyczyło pacjentów z R/R DLBCL po wcześniejszej terapii CAR-T (n=9) o medianie wieku 66 lat po co najmniej jednej dawce GLO. Mediana okresu obserwacji wyniosła 8,1 mies.

Odnotowano 4 zgony, natomiast dwóch pacjentów zmarło już po pierwszym cyklu GLO z powodu progresji choroby. Czterech pacjentów ukończyło 12 cykl leczenia (44%). Główną przyczyną przerwania leczenia była progresja DLBCL.

- Skuteczność

Dane dot. OS były ograniczone ze względu na małą liczebność pacjentów a mediana nie została osiągnięta. Średni czas od rozpoczęcia leczenia do zgonu z powodu progresji wynosił 70 dni. Mediana PFS wynosiła ok. 5,3 mies.(161 dni). Wskaźnik PFS został oszacowany na 44%.

ORR na leczenie GLO wynosiła 67%, przy czym CR osiągnęło 44,4% pacjentów (n=4), PR – 22,2% (n=2), stabilizację choroby odnotowano u 1 pacjenta (11,1%) a progresję u 2 chorych (22,2%). Mediana czasu do uzyskania CR to 8,3 mies., przy czym jeden pacjent osiągnął CR po pierwszym cyklu leczenia.

- Bezpieczeństwo

Każdy z uczestników otrzymał co najmniej jeden cykl leczenia GLO a terapia była ogólnie dobrze tolerowana. Wśród najczęstszych AEs odnotowano zmęczenie (n=7; 78%), gorączkę (n=6; 67%), zaparcia czy mdłości (po n=4; 44%). CRS wystąpił u 2 pacjentów (22%) i w obu przypadkach dot. 2 st. nasilenia (jeden z pacjentów otrzymywał tocilizumab i deksametazon). Neutropenię odnotowano u 3 pacjentów (w tym u dwóch – 3 st.), w pojedynczych przypadkach obserwowano anemię, małopłytkowość oraz zespół rozpadu guza czy wymioty (po przyjęciu OBI).

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 20\%$) były: CRS, neutropenia, anemia, małopłytkowość oraz wysypka.

Do najczęściej występujących ciężkich działań niepożądanych (zgłaszanych u $\geq 2\%$ pacjentów) należały: CRS (22,1%), posocznica (4,1%), COVID-19 (3,4%), zaostrzenie objawów nowotworu (3,4%), zapalenie płuc wywołane przez COVID-19 (2,8%), gorączka neutropeniczna (2,1%), neutropenia (2,1%) i wysięk opłucnowy (2,1%).

Trwałe zakończenie leczenia produktem leczniczym Columvi z powodu działań niepożądanych wystąpiło u 5,5% pacjentów, a wśród najczęściej występujących działań niepożądanych prowadzących do trwałego zakończenia leczenia wymieniano: COVID-19 (1,4%) i neutropenię (1,4%).

Lista działań niepożądanych w ujęciu tabelarycznym

Poniżej przedstawiono działania niepożądane zgłoszone w badaniu rejestracyjnym dla monoterapii glofitamabem (mediana 5 cykli), które zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz według częstości występowania zostały określone jako bardzo częste ($\geq 1/10$) w przypadku działań niepożądanych wszystkich stopni. Pozostałe działania niepożądane zostały przedstawione w AKL wnioskodawcy, w rozdz. 9.

Tabela 25. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z R/R DLBCL leczonych Columvi w monoterapii wg ChPL, zgłaszane jako bardzo częste

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Wszystkie stopnie	Stopień 3-4 ⁴
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia wirusowe ¹	Bardzo często	Często*
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Zaostrzenie objawów nowotworu (reakcja typu <i>tumour flare</i>)	Bardzo często	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia	Bardzo często	Bardzo często
	Niedokrwistość	Bardzo często	Często
	Trombocytopenia	Bardzo często	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	CRS ²	Bardzo często	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipofosfatemia	Bardzo często	Często
	Hipomagnezemia	Bardzo często	Bardzo rzadko**
	Hipokalcemia	Bardzo często	Bardzo rzadko**
	Hipokaliemia	Bardzo często	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często	Bardzo rzadko**
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcie	Bardzo często	Bardzo rzadko**
	Biegunka	Bardzo często	Bardzo rzadko**
	Nudności	Bardzo często	Bardzo rzadko**
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka ³	Bardzo często	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Bardzo często	Bardzo rzadko**

* Zgłoszone działania stopnia 5. ** Nie zgłoszono żadnych zdarzeń stopnia 3.-4.

1) W tym COVID-19, zapalenie płuc wywołane przez COVID-19, półpasiec, grypa i półpasiec oczny.

2) Na podstawie uzgodnionych kryteriów klasyfikacji ASTCT.

3) W tym wysypka, wysypka ze świądem, wysypka plamisto-grudkowa, zapalenie skóry, trądzikowe zapalenie skóry, złuszczone zapalenie skóry, rumień, rumień dłoni, świąd i wysypka rumieniowa.

4) Pozostałe częstości występowania: 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 ($< 1/10\ 000$).

Opis wybranych działań niepożądanych

Zespół uwalniania cytokin (CRS)

W badaniu NP30179 CRS jakiegokolwiek stopnia (wg kryteriów ASTCT) wystąpił u 67,6% pacjentów, CRS stopnia 1. zgłaszano u 50,3% pacjentów, CRS stopnia 2. u 13,1% pacjentów, CRS stopnia 3. u 2,8% pacjentów i CRS stopnia 4. u 1,4% pacjentów. CRS wystąpił więcej niż raz u 32,4% (47/145) pacjentów; u 36/47 pacjentów wystąpiło kilka zdarzeń CRS tylko stopnia 1. Nie odnotowano żadnego przypadku CRS zakończonego zgonem. U wszystkich pacjentów z wyjątkiem jednego objawy CRS ustąpiły. U jednego pacjenta CRS był powodem zakończenia leczenia. Najczęstszym objawem CRS była gorączka.

Po podaniu pierwszej dawki 2,5 mg produktu leczniczego Columvi w dniu 8. cyklu 1. CRS jakiegokolwiek stopnia wystąpił u 54,5% pacjentów z medianą czasu do wystąpienia objawów wynoszącą 12,6 godzin (zakres: od 5,2 do 50,8 godzin) (od rozpoczęcia infuzji) i medianą czasu trwania objawów wynoszącą 31,8 godzin (zakres: od 0,5 do 316,7 godzin); u 33,3% pacjentów po podaniu dawki 10 mg w dniu 15. cyklu 1. mediana czasu do wystąpienia objawów wynosiła 26,8 godzin (zakres: od 6,7 do 125 godzin) i mediana czasu trwania objawów wynosiła 16,5 godzin (zakres: od 0,3 do 109,2 godzin); u 26,8% pacjentów po podaniu dawki 30 mg w cyklu 2. mediana czasu do wystąpienia objawów wynosiła 28,2 godzin (zakres: od 15,0 do 44,2 godzin) i mediana czasu trwania objawów wynosiła 18,9 godzin (zakres: od 1 do 180,5 godzin). W cyklu 3. CRS zgłaszano u 0,9% pacjentów, a po zakończeniu cyklu 3. u 2% pacjentów.

Po podaniu pierwszej dawki produktu leczniczego Columvi (2,5 mg) CRS stopnia ≥ 2 . wystąpił u 12,4% pacjentów z medianą czasu do wystąpienia objawów wynoszącą 9,7 godzin i medianą czasu trwania objawów wynoszącą 50,4 godzin. Po podaniu dawki 10 mg produktu leczniczego Columvi w dniu 15. cyklu 1. częstość występowania CRS stopnia ≥ 2 . u pacjentów zmniejszyła się do 5,2% z medianą czasu do wystąpienia objawów wynoszącą 26,2 godzin i medianą czasu trwania objawów wynoszącą 30,9 godzin. Po podaniu dawki 30 mg produktu leczniczego Columvi w dniu 1. cyklu 2. CRS stopnia ≥ 2 . wystąpił u jednego pacjenta (0,8%) z czasem do wystąpienia objawów wynoszącym 15 godzin i czasem trwania objawów wynoszącym 44,8 godzin. Po zakończeniu cyklu 2. nie zgłoszono CRS stopnia ≥ 2 .

Spośród 145 pacjentów, u 7 (4,8%) pacjentów zaobserwowano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT i AlAT $> 3 \times$ GGN i (lub) stężenia bilirubiny całkowitej $> 2 \times$ GGN) zgłoszone jednocześnie ze zdarzeniem CRS (n=6) lub występujące jednocześnie z progresją choroby (n=1).

Spośród 25 pacjentów, u których po podaniu produktu leczniczego Columvi wystąpił CRS stopnia ≥ 2 , 22 (88%) otrzymało tocilizumab, 15 (60%) otrzymało kortykosteroidy i 14 (56%) otrzymało zarówno tocilizumab, jak i kortykosteroidy. Dziesięciu pacjentów (40%) otrzymywało tlen. Wszystkim 6 pacjentom (24%), u których wystąpił CRS stopnia 3. i 4., podano jeden lek wywołujący skurcz naczyń krwionośnych.

Po podaniu produktu leczniczego Columvi CRS był przyczyną hospitalizacji u 22,1% pacjentów i zgłoszona mediana czasu trwania hospitalizacji wynosiła 4 dni (zakres: 2 do 15 dni).

Ciężkie zakażenia

W badaniu NP30179 ciężkie zakażenia zgłaszano u 15,9% pacjentów. Najczęściej występującymi ciężkimi zakażeniami zgłaszanymi u $\geq 2\%$ pacjentów były: posocznica (4,1%), COVID-19 (3,4%) oraz zapalenie płuc wywołane przez COVID-19 (2,8%). Zgony związane z zakażeniami zgłaszano u 4,8% pacjentów (z powodu posocznicy, zapalenia płuc wywołanego przez COVID-19 oraz COVID-19). U czterech pacjentów (2,8%) ciężkie zakażenia wystąpiły jednocześnie z neutropenią stopnia 3. lub 4.

Neutropenia

Neutropenię (w tym zmniejszenie liczby neutrofilii) zgłaszano u 40% pacjentów, natomiast postać stopnia 3. i 4. zgłaszano u 29% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia objawów pierwszego zdarzenia neutropenii wynosiła 29 dni. Przedłużająca się neutropenia (trwająca dłużej niż 30 dni) wystąpiła u 11,7% pacjentów. Większość pacjentów, u których wystąpiła neutropenia (79,3%), była leczona czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów. Gorączkę neutropeniczną zgłaszano u 3,4% pacjentów.

Zaostrzenie objawów nowotworu (ang. tumour flare)

Zaostrzenie objawów nowotworu zgłaszano u 11,7% pacjentów, w tym u 4,8% pacjentów zaostrzenie objawów nowotworu stopnia 2. i u 2,8% pacjentów zaostrzenie objawów nowotworu stopnia 3. Zgłaszano zaostrzenie objawów nowotworu obejmujące węzły chłonne w okolicy głowy i szyi, objawiające się bólem oraz obejmujące węzły chłonne w okolicy klatki piersiowej, objawiające się dusznością z powodu rozwoju wysięku opłucnowego. Większość przypadków zaostrzenia objawów nowotworu (16/17) wystąpiła podczas cyklu 1., natomiast po zakończeniu cyklu 2. nie zgłoszono przypadku zaostrzenia objawów nowotworu. Mediana czasu do wystąpienia

zaostrenia objawów nowotworu jakiegokolwiek stopnia wynosiła 2 dni a mediana czasu trwania wynosiła 3,5 dnia.

Pośród 11 pacjentów, u których wystąpiło zaostrenie objawów nowotworu stopnia ≥ 2 ., 2 (18,2%) pacjentów otrzymało leki przeciwbólowe, 6 (54,5%) pacjentów otrzymało kortykosteroidy i leki przeciwbólowe, w tym pochodne morfiny, 1 (0,9%) pacjent otrzymał kortykosteroidy i leki przeciwwymiotne, a 2 (18,2%) pacjentów nie wymagało leczenia. Wszystkie przypadki zaostrenia objawów nowotworu ustąpiły, z wyjątkiem zdarzenia stopnia ≥ 2 . występującego u jednego pacjenta. U żadnego z pacjentów nie zakończono leczenia z powodu zaostrenia objawów nowotworu.

Zespół rozpadu guza

Zespół rozpadu guza zgłoszono u 2 (1,4%) pacjentów i w obu przypadkach były to zdarzenia stopnia 3. Mediana czasu do wystąpienia objawów zespołu rozpadu guza wynosiła 2 dni, a mediana czasu trwania objawów 4 dni.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA i FDA

W ramach wyszukiwania informacji dot. bezpieczeństwa produktu leczniczego Columvi przejrano strony internetowe instytucji URPL, EMA oraz FDA. Na stronie URPL nie odnaleziono żadnych ostrzeżeń w zakresie ocenianej technologii.

Zgodnie z informacją podaną w ChPL (zamieszczonym na stronie EMA), bezpieczeństwo produktu leczniczego Columvi znajduje się pod dodatkowym nadzorem, tj. produkt oznaczony jest symbolem czarnego trójkąta – celem wspierania raportowania podejrzanych reakcji niepożądanych po zastosowaniu leków, dla których baza dowodów z badań klinicznych została oceniona jako mniej obszerna.

Zgodnie danymi EMA¹, lek ma status leku sierocego i został dopuszczony warunkowo do obrotu w Europie (stan na 7.06.2023). Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Columvi (mogące wystąpić u ≥ 2 na 10 osób) obejmują CRS, neutropenię, anemię, małopłytkowość i wysypkę. W przypadku ciężkich działań niepożądanych (≥ 2 na 100 osób) EMA wymienia również CRS, ale i posocznicę, COVID-19, zaostrenie nowotworu, zapalenie płuc wywołane przez COVID-19, gorączkę neutropeniczną czy neutropenię i wysięk opłucnowy. Ponadto, pacjenci nadwrażliwi na OBI, GLO lub pozostałe składniki leku nie powinni otrzymywać Columvi.

Ponadto, w informacji dołączonej do produktu leczniczego Columvi przez FDA² uwzględniono szczególne ostrzeżenie o stwierdzeniu ciężkich i śmiertelnych przypadków CRS, a wśród pozostałych wymieniono: zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS), ciężkie zakażenia oraz zaostrenie objawów choroby nowotworowej.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie WHO

Na stronie WHO odnaleziono informacje na temat najczęściej występujących działań niepożądanych podczas terapii lekiem Columvi. Na dzień 5 kwietnia 2024 r. zgłoszono 419 działań niepożądanych. Większość zgłoszeń pochodziła z Europy (ok. 68%) i dotyczyła głównie mężczyzn (ok. 59%). Najwięcej działań niepożądanych zareportowano w grupie wiekowej 65-74 lat (ok. 32%).

Profil zgłaszanych w bazie VigiAccess (WHO) działań niepożądanych jest podobny do profilu zdarzeń niepożądanych przedstawionym w badaniu rejestracyjnym ocenianej technologii. Poniżej przedstawiono najczęściej (>8%) raportowane działania niepożądane wg WHO.

Tabela 26. Zestawienie wybranych działań niepożądanych po zastosowaniu leku Columvi wg WHO

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia układu immunologicznego	191 (22%)
CRS	182
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	124 (14%)
gorączka	47
progresja choroby	30
brak odpowiedzi na leczenie	25

¹ Strona internetowa EMA Columvi (glofitamab): <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/columvi> [dostęp: 05.04.2024]

² Strona internetowa FDA Glofitamab-gxhm <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-grants-accelerated-approval-glofitamab-gxhm-selected-relapsed-or-refractory-large-b-cell> [dostęp: 05.04.2024]

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	113 (13%)
COVID-19	23
zapalenie płuc	20
posocznica	11
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	69 (8%)
neutropenia	41
gorączka neutropeniczna	16
małopłytkowość	14
anemia	10

Źródło: baza VigiAccess (<http://www.vigiaccess.org/>), data odczytu: 05.04.2024

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelem wnioskodawcy.

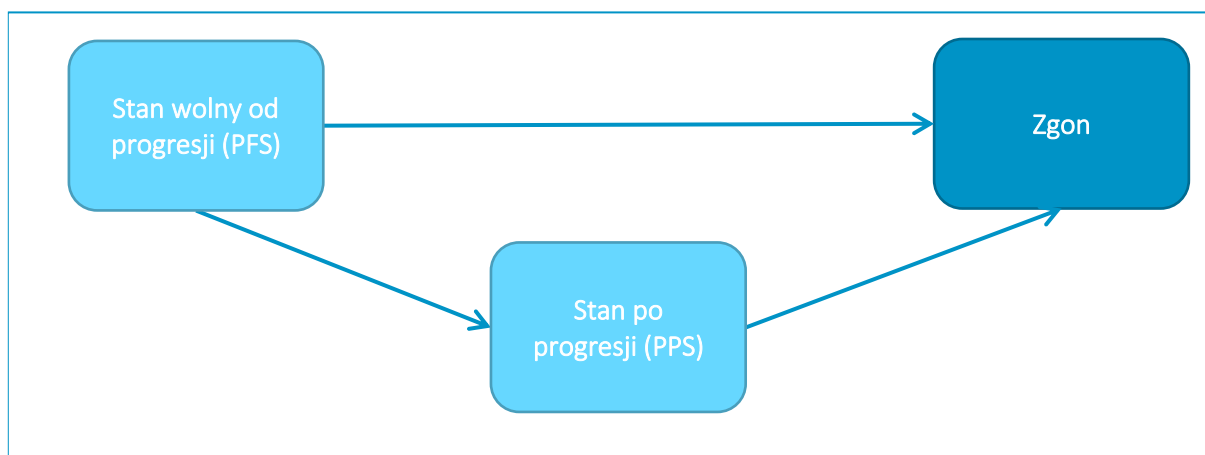
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę była ocena zasadności finansowania ze środków publicznych glofitamabu, stosowanego w monoterapii dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym. Columvi (glofitamab, GLO) porównano w analizie użyteczności kosztów z:

- polatuzumabem w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (POLA+BR),
- tafasytamabem w skojarzeniu z lenalidomidem (TAF+LEN),
- monoterapią piksantronem (PIX),
- terapię CAR-T z zastosowaniem akcyktagenu cyloleucelu (CAR-T AX),
- terapię CAR-T z zastosowaniem tisagenlecleucelu (CAR-T TIS)
- lenalidomidem w monoterapii (LEN) oraz
- bendamustyny w skojarzeniu z rytuksymabem (BR).

Perspektywa NFZ (tożsama ze wspólną), dożywotni horyzont czasowy (30-letni). Model Markowa wnioskodawcy uwzględniał stan wolny od progresji, stan po progresji oraz zgon.



Rysunek 4. Schemat modelu wnioskodawcy

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna na podstawie porównania pośredniego w oparciu o dane z bazy COTA EHR. Uwzględniono koszty leków i ich podania, diagnostyki i monitorowania, koszty leczenia działań niepożądanych, monitorowania choroby po progresji oraz opieki terminalnej. Użyteczności w analizie podstawowej na podstawie Longworth 2014.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 27. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy

	Koszt inkrementalny [zł]	Efekt inkrementalny [QALY]	ICUR [zł/QALY]
GLO vs. BR	[REDACTED]	2,52	[REDACTED]
GLO vs. POLA+BR	[REDACTED]	0,58	[REDACTED]
GLO vs. PIX	[REDACTED]	2,82	[REDACTED]
GLO vs. LEN	[REDACTED]	1,56	[REDACTED]
GLO vs. CAR-T TIS	[REDACTED]	0,93	[REDACTED]
GLO vs. TAFA+LEN	[REDACTED]	0,86	[REDACTED]
GLO vs. CAR-T AX	[REDACTED]	-1,29	[REDACTED]

Stosowanie GLO w miejsce [REDACTED]

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W tabeli poniżej zaprezentowano progowe ceny zbytu netto leku Columvi, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowany w analizie podstawowej, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy. Wnioskowana cena zbytu netto leku Columvi to [REDACTED], odpowiednio za opakowanie 10 i 2,5 mg.

Tabela 28. Progowe ceny zbytu netto leku Columvi [zł]

	Columvi 2,5 mg	Columvi 10 mg
GLO vs. BR	[REDACTED]	[REDACTED]
GLO vs. POLA+BR	[REDACTED]	[REDACTED]
GLO vs. PIX	[REDACTED]	[REDACTED]
GLO vs. LEN	[REDACTED]	[REDACTED]
GLO vs. CAR-T TIS	[REDACTED]	[REDACTED]
GLO vs. TAFA+LEN	[REDACTED]	[REDACTED]
GLO vs. CAR-T AX	[REDACTED]	[REDACTED]

Wnioskodawca nie przedstawił badań RCT dowodzących wyższości wnioskowanej interwencji nad refundowanymi komparatorami, zatem **zachodzą** okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR. Komparatorem z najniższym CUR jest wg wnioskodawcy [REDACTED]. Wnioskodawca oszacował ceny zbytu netto wynikające z art. 13 ust. 3 UoR na [REDACTED] (wnioskodawca nie przedstawił oszacowań bez uwzględnienia RSS), odpowiednio dla opakowania 10 i 2,5 mg. Wnioskodawca przedstawił jednak ceny zrównujące koszty całkowite oszacowane w analizie użyteczności kosztów, nie analizę minimalizacji kosztów. Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne (patrz 5.3.4 *Obliczenia własne* Agencji).

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. Analiza wrażliwości prawidłowa, wyniki stabilne.

W analizie deterministycznej przetestowano m.in. powierzchnię ciała pacjentów, koszty niektórych substancji czynnych czy założenie o zrównaniu użyteczności z populacją ogólną (łącznie 18 scenariuszy). Do zmiany wnioskowania doszło [REDACTED]

W analizie probabilistycznej prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej z uwzględnieniem RSS [REDACTED] w zależności od porównania.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 29. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Patrz komentarz dot. wyboru komparatorów w rozdziale 3.6 <i>Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę</i>
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywotni (30-letni)
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMIT, 3,5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Technika analityczna, założenia i struktura modelu prawidłowe. Komentarz dot. wyboru komparatorów patrz rozdział 3.6 *Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę*. Ograniczenia modelu wskazane przez wnioskodawcę można znaleźć na ss. 220-222 AE, jednak żadne z nich nie wydaje się wpływać na wiarygodność modelowania.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe prawidłowe. Nie zidentyfikowano ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

5.3.3. Ocena walidacji

Wnioskodawca zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Wnioskodawca nie odnalazł badań długookresowych pozwalających na walidację zewnętrzną dla ocenianej interwencji. Wnioskodawca przedstawił wyniki badań długookresowych dla komparatorów, jednak bez porównania z przedstawionym modelem ekonomicznym.

Wnioskodawca odnalazł trzy inne analizy ekonomiczne: NICE 2023, CADTH 2024a oraz IQWiG 2023. Wnioskodawca omówił założenia oraz wyniki odnalezionych analiz, jednak również w tym przypadku nie przedstawił porównania z przedstawionym modelem ekonomicznym.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji wprowadzili do modelu ceny komparatorów na podstawie bazy NFZ oraz informacji o zawartych RSS uzyskanej od MZ. Zaktualizowane wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 30. Wyniki analizy podstawowej po aktualizacji kosztów komparatorów

	Koszt inkrementalny [zł]	Efekt inkrementalny [QALY]	ICUR [zł/QALY]
GLO vs. BR	[REDACTED]	2,52	[REDACTED]
GLO vs. POLA+BR	[REDACTED]	0,58	[REDACTED]
GLO vs. PIX	[REDACTED]	2,82	[REDACTED]
GLO vs. LEN	[REDACTED]	1,56	[REDACTED]
GLO vs. CAR-T TIS	[REDACTED]	0,93	[REDACTED]
GLO vs. Tafa+LEN	[REDACTED]	0,86	[REDACTED]
GLO vs. CAR-T AX	[REDACTED]	-1,29	[REDACTED]

Stosowanie GLO w miejsce [REDACTED]

W tabeli poniżej zaprezentowano progowe ceny zbytu netto leku Columvi, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowany w analizie podstawowej po aktualizacji kosztów komparatorów, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy. Wnioskowana cena zbytu netto leku Columvi to [REDACTED] odpowiednio za opakowanie 10 mg i 2,5 mg.

Tabela 31. Progowe ceny zbytu netto leku Columvi [zł]

	Columvi 2,5 mg	Columvi 10 mg
GLO vs. BR	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
GLO vs. POLA+BR	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
GLO vs. PIX	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
GLO vs. LEN	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
GLO vs. CAR-T TIS	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
GLO vs. Tafa+LEN	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
GLO vs. CAR-T AX	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]

Wnioskodawca nie przedstawił badań RCT dowodzących wyższości wnioskowanej interwencji nad refundowanymi komparatorami, zatem **zachodzą** okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR. Refundowanym komparatorem z najniższym CUR jest [REDACTED].

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne wykorzystując model wnioskodawcy. Przyjęto roczny horyzont czasowy, uwzględniono wyłącznie koszty leków (pozostałe koszty uznano za nieróżniące). Cena zbytu netto wynikająca z art. 13 ust. 3 UoR wynosi [REDACTED] z RSS i [REDACTED] bez RSS, odpowiednio dla opakowania 10 mg i 2,5 mg.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Columvi (glofitamab), stosowanego w monoterapii dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (ang. diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym.

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym począwszy od stycznia 2025 roku. Analizę wykonano z perspektywy NFZ, która jest tożsama z perspektywą wspólną (brak dopłat pacjenta do leków w programie lekowym).

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

W analizie podstawowej, punktem wyjściowym do oszacowania liczebności populacji docelowej były dane KRN z lat 1999-2019. Pod uwagę wzięto pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C83. Do zebranych danych wnioskodawca dopasował trend liniowy w celu ekstrapolowania zachorowalności pacjentów w dalszym horyzoncie czasowym.

Kluczowym kryterium włączenia do terapii lekiem Columvi jest ocena stanu sprawności 0-2 według skali ECOG. Udział pacjentów spełniających niniejsze kryterium oparto o publikację Harrysson 2021. Badanie to przedstawia wyniki dla pacjentów z DLBCL uwzględnionych w szwedzkim rejestrze Swedish Lymphoma Register w okresie od stycznia 2007 roku do grudnia 2014 roku.

Udziały

Udziały glofitamabu (GLO) w scenariuszu nowym (refundacja w ramach programu lekowego)

Koszty

Koszty terapii określono zgodnie z założeniami analizy ekonomicznej. Wyznaczone koszty w przeliczeniu na miesięczne cykle modelu BIA mnożono przez liczbę pacjentów otrzymujących leczenie w danym miesiącu oraz pacjentów kontynuujących leczenie, którzy rozpoczęli terapię wcześniej (model zaprojektowano w formie przepływu populacji w kolejnych cyklach horyzontu czasowego).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet – liczebność populacji wg wnioskodawcy

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	■	■
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	■	■

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet – oszacowania wnioskodawcy [mln zł]

Wariant	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Prawdopodobny	■	■	■	■
Scenariusz nowy				
Prawdopodobny	■	■	■	■
Minimalny	■	■	■	■
Maksymalny	■	■	■	■
Koszty Columvi				
Prawdopodobny	■	■	■	■
Minimalny	■	■	■	■
Maksymalny	■	■	■	■
Koszty inkrementalne				
Prawdopodobny	■	■	■	■
Minimalny	■	■	■	■
Maksymalny	■	■	■	■

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Columvi spowoduje [redacted]
[redacted] Składowa kosztu, stanowiąca kwotę
refundacji produktu leczniczego Columvi wynosi [redacted]

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 34. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Oszacowanie liczebności populacji docelowej wnioskodawca przeprowadził wieloetapowo, zatem istnieje niepewność w zakresie tego oszacowania. Liczbę pacjentów z C83 oszacowano na podstawie danych KRN z lat 1999-2019, poprzez ekstrapolacje na kolejne lata. Przyjęte założenie wzbudza wątpliwości i prawdopodobnie wiąże się z zawyżeniem liczby osób z DLBCL. W BIA oszacowania odsetka pacjentów w stanie ECOG 0-2 (88,6%) oparto o publikacje Harrysson 2021, natomiast w APD o publikacje Ludvigsen 2022, gdzie odsetek pacjentów w stanie ECOG 0-2 to 68,0%.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wykonano analizę w horyzoncie 2-letnim.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Należy mieć na uwadze, że założenia dotyczące potencjalnego przejęcia udziałów w rynku [redacted]
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	We wniosku refundacyjnym zadeklarowano wielkość rocznych dostaw [redacted]
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla analizowanych scenariuszy

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W ramach walidacji wewnętrznej dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji zweryfikowali, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Sprawdzono również, czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet i/lub w uzupełnieniu analiz.

Populacja

- dane KRN

Oszacowanie liczebności populacji docelowej oparto na danych KRN z lat 1999-2019. Do liczby pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C83 wnioskodawca dopasował trend liniowy w celu ekstrapolowania zachorowalności pacjentów w dalszym horyzoncie czasowym. Przyjęto coroczny wzrost liczby pacjentów od 2020 roku, choć w latach 2009-2019 liczba zachorowań wg bazy KRN osiągnęła plateau i utrzymywała się na zbliżonym poziomie. Przyjęte założenie wzbudza wątpliwości i prawdopodobnie wiąże się z zawyżeniem liczebność osób z DLBCL, a w konsekwencji populacji docelowej.

Wg Analityków lepszym podejściem byłoby przyjęcie trendu stałego, w którym liczba nowych zachorowań w kolejnych latach utrzyma się na poziomie równym średniej z lat 2013-2019 (czyli od momentu stabilizacji trendu). Co więcej, w KRN³ aktualnie dostępne są dane z 2020 i 2021 roku i są one niższe (kolejno 1 502 i 1 793) niż przedstawione prognozy wnioskodawcy (kolejno 1 935 i 1 992).

- Skala ECOG

Kluczowym kryterium włączenia do terapii lekiem Columvi jest ocena stanu sprawności 0-2 według skali ECOG. W BIA udział pacjentów spełniających to kryterium wnioskodawca oparł o publikację Harrysson 2021 (szwedzki rejestr pacjentów z noworozpoznanym DLBCL z lat 2007-2014).

Natomiast w APD udział pacjentów spełniających niniejsze kryterium oparto o

Podsumowując liczebność populacji docelowej wnioskodawca przeprowadził wieloetapowo, zatem istnieje duża niepewność w zakresie oszacowania.

Udział w rynku

Strukturę udziału w rynku poszczególnych komparatorów wg scenariusza istniejącego oszacowano na podstawie . Prognozowana struktura udziałów w rynku w scenariuszu nowym to dla GLO procent pacjentów w trzeciej i kolejnych liniach leczenia R/R DLBCL, którzy w warunkach polskich rzeczywiście otrzymają lek Columvi

Dodatkowo, zgodnie z opinią ekspertów, poproszonych przez Agencję o opinię, w przypadku objęcia refundacją glofitamabu udział terapii CAR-T pozostanie na tym samym poziomie, natomiast zmniejszy się w przypadku terapii celowanej POLA+BR lub TAF+LEN (w przypadku POLA+BR nawet o połowę) oraz chemioterapii/immunochemioterapii.

³ <https://onkologia.org.pl/pl/raporty>

W analizie wrażliwości uwzględniono zmiany parametrów dotyczących odsetka przejścia przez GLO udziałów w rynku. Nie uwzględniono scenariusza wrażliwości, w którym udział terapii CAR-T pozostanie na tym samym poziomie, natomiast zmniejszy się dla terapii celowanej POLA+BR lub Tafa+LEN oraz chemioterapii/immunochemioterapii. W związku z tym Analitycy zdecydowali się na przeprowadzenie obliczeń własnych.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca testował wpływ zmiany 10 różnych parametrów na wyniki analizy wpływu na budżet. Znaczącą różnicę w stosunku do wariantu podstawowego analizy uzyskano w scenariuszu zakładającym przyjęcie czasu leczenia glofitamabem równe czasowi do progresji choroby. Pozostałe wyniki analizy wrażliwości nie miały dużego wpływu na zmianę wyników. Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości znajdują się w BIA wnioskodawcy w rozdz. 10.1.

Należy zauważyć, że

Zmiany udziałów w rynku terapii CAR-T (w scenariuszu nowym), która jest najdroższą terapią spośród wybranych komparatorów,

Jednocześnie zgodnie z opinią ekspertki, poproszonej przez Agencję o opinię oraz opinią części ekspertów wnioskodawcy, w przypadku objęcia refundacją glofitamabu udział terapii CAR-T pozostanie na tym samym poziomie.

W związku z powyższym przeprowadzono obliczenia własne, w których udział terapii CAR-T pozostanie na tym samym poziomie, natomiast zmniejszy się w przypadku terapii celowanej POLA+BR lub Tafa+LEN oraz chemioterapii/immunochemioterapii.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Do obliczeń własnych Agencji, przyjęto że udział terapii CAR-T w scenariuszu nowym pozostanie na tym samym poziomie jak w scenariuszu aktualnym, natomiast zmniejszy się w przypadku terapii celowanej POLA+BR lub TAF+LEN oraz chemioterapii/immunochemioterapii. Uwzględniono populacje docelową oszacowaną przy uwzględnieniu odsetka pacjentów z 0-2 wg ECOG, zgodnie z publikacją Ludvigsen 2022 oraz ceny komparatorów na podstawie bazy NFZ i informacji o zawartych RSS uzyskanej od MZ.

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet w perspektywie NFZ – obliczenia własne zakładające brak zmian w udziałach w rynku dla terapii CAR-T oraz ceny komparatorów na podstawie bazy NFZ oraz informacji o zawartych RSS uzyskanej od MZ [mln zł]

Obliczenia własne Agencji (bez RSS)		Obliczenia własne Agencji (z RSS)	
I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący			
■	■	■	■
Scenariusz nowy			
■	■	■	■
Koszty Columvi			
■	■	■	■
Koszty inkrementalne			
■	■	■	■

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

 Przedstawienie analizy racjonalizacyjnej nie było wymagane.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

1. Konsultant Wojewódzka w dz. hematologii (prof. J. Góra-Tybor) podkreśla, że w treści aktualnego projektu programu lekowego brakuje odniesienia do premedykacji pacjentów leczonych GLO – obinutuzumabem. Kwestia ta powinna zostać uzupełniona zgodnie z treścią badania rejestracyjnego GLO oraz ChPL.
2. Zgodnie z ChPL Columvi, jak również analizowanymi RWE, przed podaniem infuzji GLO w cyklach 1. i 2. musi być dostępna co najmniej 1 dawka tocilizumabu celem zastosowania w przypadku wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (CRS; a w ciągu 8 godz. od podania należy zapewnić dostęp kolejnej, dodatkowej dawki). Ponadto wyniki odnalezionych RWE wskazują, że leczenie przeciwciałami biswoistymi jak GLO powinno być prowadzone wyłącznie w dobrze wyposażonych ośrodkach i przez wykwalifikowanych lekarzy specjalistów.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Columvi (glofitamab) w przedmiotowym wskazaniu, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono w dn. 26.03.2024 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: „Columvi” oraz „glofitamab”. Odnaleziono 4 rekomendacje, dwie z nich były pozytywne, pod warunkiem, min. obniżenia ceny leku (NICE 2023 i CADTH 2024). Dwie pozostałe (HAS 2024, G-BA 2024) były pozytywne, ale podkreślono, że dostępne dla leku Columvi dane naukowe nie pozwalają na ocenę dodatkowych korzyści klinicznych związanych z jego stosowaniem.

Dodatkowo szkocka agencja SMC prowadzi obecnie prace nad rekomendacjami w przedmiotowym wskazaniu.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 36. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Columvi (glofitamab)

Organizacja	Populacja	Treść i uzasadnienie
CADTH 2024 (Kanada)	Pacjenci z nawrotowym lub opornym DLBCL, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom, którzy stosowali wcześniej lub nie kwalifikują się do terapii CAR-T.	Rekomendacja pozytywna warunkowa CADTH pozytywnie rekomenduje finansowanie Columvi, w sytuacji spełnienia poniższych warunków: Columvi powinien być refundowany tylko w przypadku maksymalnie 12 cykli leczenia, po podaniu pojedynczej dawki obinutuzumabu. Columvi nie należy ich podawać w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi. Refundacja produktu Columvi powinna zostać przerwana, w przypadku braku skuteczności leczenia lub nieakceptowanej toksyczności. Lek Columvi powinien być refundowany wyłącznie na podstawie zalecenia specjalistów z doświadczeniem w zarządzaniu DLBCL, pod warunkiem, że jego cena zostanie obniżona.
HAS 2023 (Francja)	Pacjenci z nawrotowym lub opornym DLBCL, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom, u których leczenie zakończyło się niepowodzeniem lub nie kwalifikują się do terapii CAR-T.	Rekomendacja pozytywna Glofitamab jest rekomendowany wyłącznie w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym na leczenie lub nawrotowym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po co najmniej dwóch liniach leczenia systemowego, u których leczenie zakończyło się niepowodzeniem lub nie kwalifikują się do terapii CAR-T. Komisja uważa, że przy obecnym stanie danych i w oczekiwaniu na wyniki badania III fazy STARGLO monoterapia glofitamabem nie zapewnia poprawy w zakresie świadczonych usług medycznych (ASMR V) w strategii terapeutycznej.
G-BA 2024 (Niemcy)	Pacjenci z nawrotowym lub opornym DLBCL, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom.	Rekomendacja pozytywna, ale niewymierne korzyści W celu oceny korzyści firma farmaceutyczna przedstawiła dane z jednoramiennego badania NP30179. Żadne inne dane dotyczące tego badania lub jego pośredniego porównania nie są dostępne. W ogólnej ocenie dodatkowe korzyści stosowania leku zostały sklasyfikowane jako niewymierne, ponieważ dane naukowe nie pozwalają na ich ocenę.
NICE 2023 (UK)	Pacjenci z nawrotowym lub opornym DLBCL, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym.	Rekomendacja pozytywna warunkowa Glofitamab jest zalecany jako opcja w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka rozlanego z dużych komórek B u dorosłych po 2 lub więcej leczeniach ogólnoustrojowym, pod warunkiem, że firma dostarczy go zgodnie z umową handlową.

Organizacja	Populacja	Treść i uzasadnienie
		<p>Wyniki badań klinicznych sugerują, że u niektórych osób przyjmujących glofitamab dochodzi do całkowitej remisji, ale nie ma badań bezpośrednio porównujących glofitamab z innymi metodami leczenia. Porównania pośrednie sugerują, że glofitamab prawdopodobnie wydłuży czas życia i wydłuży czas życia: w takim samym stopniu jak polatuzumab vedotin z bendamustyną i rytuksymabem, bardziej niż bendamustyna w skojarzeniu z rytuksymabem oraz mniej niż CAR-T</p> <p>Oszacowania efektywności kosztowej mieszczą się w zakresie, który NICE uważa za dopuszczalny.</p>
SMC 2024 (Szkocja)	Pacjenci z nawrotowym lub opornym DLBCL, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom	Ocena w toku

G-BA, Der Gemeinsamer Bundesausschuss; NICE, National Institute for Health and Care Excellence; SMC, Scottish Medicines Consortium; CADTH, Canadian Agency For Drugs & Technology In Health; HAS, Haute Autorité de Santé

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 37. Warunki finansowania leku Columvi 10 ml oraz Columvi 2,5 ml w ocenianym wskazaniu ze środków publicznych w UE i EFTA

	Dostępność w obrocie	Produkt refundowany	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	■	■	■	■
Belgia	■	■	■	■
Bulgaria	■	■	■	■
Chorwacja	■	■	■	■
Cypr	■	■	■	■
Czechy	■	■	■	■
Dania	■	■	■	■
Estonia	■	■	■	■
Finlandia	■	■	■	■
Francja	■	■	■	■
Grecja	■	■	■	■
Hiszpania	■	■	■	■
Holandia	■	■	■	■
Irlandia	■	■	■	■
Islandia	■	■	■	■
Liechtenstein	■	■	■	■
Litwa	■	■	■	■
Luksemburg	■	■	■	■
Łotwa	■	■	■	■
Malta	■	■	■	■
Niemcy	■	■	■	■
Norwegia	■	■	■	■
Portugalia	■	■	■	■
Rumunia	■	■	■	■
Słowacja	■	■	■	■
Słowenia	■	■	■	■
Szwajcaria	■	■	■	■
Szwecja	■	■	■	■
Węgry	■	■	■	■
Włochy	■	■	■	■

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Columvi (glofitamab) w ocenianym wskazaniu refundacyjnym

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 23.02.2024 r., znak PLR.4500.2358.2023.23.PRU, PLR.4500.2359.2023.23.PRU (data wpływu do AOTMiT 23.02.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Columvi (glofitamab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg, 1 fiol. 10 ml, kod GTIN: 07613326068468, Columvi (glofitamab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2,5 mg, 1 fiol. 2,5 ml, kod GTIN: 07613326068871, we wskazaniu: leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10 C82, C83, C85).

Alternatywne technologie medyczne

Komparatorami dla glofitamabu w zdefiniowanej populacji docelowej są chemioterapia/immunochemioterapia, polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (POLA + BR), tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem (TAFA + LEN) oraz terapia CAR-T [aksykabtagen cyloleucel (AXI-CEL), tisagenlecleucel (TIS)].

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej wnioskodawca odnalazł 2 jednoramienne badania kliniczne (Dickinson 2022 – rejestracyjne, fazy I/II; Song 2023 – fazy I) oraz 2 retrospektywne prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (Birtas Atesoglu 2023, Rentsch 2022) dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa glofitamabu (GLO) we wnioskowanym wskazaniu. Nie odnaleziono randomizowanych badań z grupą kontrolną, jak również opracowań wtórnych, które spełniałyby kryteria włączenia do analizy (oprócz danych z porównania pośredniego Locke 2023 – abstrakt konferencyjny oraz publikacji Messori 2022, wykorzystanych w ramach MAIC/PSA wnioskodawcy).

Wyniki porównania bezpośredniego

Odpowiedź całkowita na leczenie (CR)

Zarówno w badaniu Dickinson 2022 (analiza główna ITT n=155; kohorta kluczowa n=108; kohorta wspierająca n=101), jak i Song 2023 (n=27), głównym punktem końcowym był odsetek odpowiedzi całkowitych (CR) w ocenie niezależnej komisji (IRC).

W analizie głównej Dickinson 2022 (n=155) przy medianie okresu obserwacji 12,6 mies. osiągnięto CR dla 39% pacjentów (95%CI: 32-48%). Odsetek pacjentów z uzyskaną CR utrzymywał się w czasie na podobnym poziomie, osiągając 40% (95%CI: 32,2-42,8%) dla mediany obserwacji 29,6 mies. (Hutchings 2023b). Mediana czasu trwania CR wyniosła 26,9 mies. (95%CI: 19,8; n/o). W badaniu Song 2023 (n=27) uzyskany odsetek był wyższy i wynosił 51,9% (95%CI: 32-71,3%) dla mediany obserwacji 15 mies., natomiast liczebność badanych była znacząco niższa niż w analizie głównej Dickinson 2022. Mediana czasu trwania CR nie została osiągnięta. W zakresie kohorty kluczowej (n=108) badania Dickinson 2022, uzyskany odsetek CR wynosił ponad 35% (95%CI: 26,2-45,0%) dla mediany okresu obserwacji 9 mies.

Podobne odsetki CR jak dla kohorty kluczowej badania Dickinson 2022 odnotowano dla kohorty wspierającej, tj. leczonych dawkami GLO ≥ 10 mg, ale niższymi niż dawka 30 mg stosowana w 2 fazie badania. W dalszym okresie obserwacji (32 mies.) mimo że mediana czasu trwania CR nie została osiągnięta (95%CI: 17,9; n/o) odnotowano, że blisko 63% pacjentów pozostawało w remisji (Hutchings 2023a).

Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe

W analizie głównej badania Dickinson 2022, 80 pacjentów, tj. 52% (95%CI: 43-60%), osiągnęło ORR (CR+PR; data odcięcia 14.03.2022). W dalszych okresach obserwacji odsetek chorych z ORR utrzymywał się na podobnym poziomie – 52% (mediana czasu obserwacji 32 mies.; data odcięcia 04.09.2023). Mediana DOR wg IRC wyniosła 18,4 mies. ([95%CI: 13,7; n/o], Dickinson 2022).

W badaniu Song 2023, podobnie jak w przypadku CR, odsetek pacjentów z ORR był wyższy i wynosił 66,7% (95%CI: 46-83,5%), tj. odnotowano osiągnięcie ORR dla 18 z 27 chorych. Mediana DOR wyniosła 14,4 mies. (95%CI: 6,2; n/o). We wszystkich analizowanych przypadkach mediany DOR nie osiągnięto górnego CI.

W analizie głównej Dickinson 2022, 12-miesięczne PFS wyniosło 37% (95%CI: 28-46%). Mediana PFS wg IRC to 4,9 mies. (95%CI: 3,4; 8,1). Wyniki w ocenie badacza (INV) były zbliżone. Mediana OS to 11,5 mies. (95%CI: 7,9; 15,7) a oszacowane 12-mies. i 18-mies. OS wyniosło odpowiednio 50% (95%CI: 41-58%) oraz 41% (95%CI:

32,1-49,3%). W przypadku kohorty kluczowej wyodrębnionej z analizy głównej zarówno PFS, jak i OS oscylowały wokół podobnych wartości – PFS wg IRC wyniosło 34,3% z medianą 3,7 mies., natomiast OS wyniósł 45,6% z osiągniętą medianą 8,9 mies.

W badaniu Song 2023, mediana PFS wg IRC osiągnęła 8,6 mies., natomiast 12-miesięczny PFS był zbliżony do oszacowań Dickinson 2022 i wyniósł 41,5% (95%CI: 22,3-60,8%). W przypadku OS mediana nie została osiągnięta, natomiast 15-mies. OS wyniósł 61,3% (95%CI: 42,5-80,1%).

Landmark analysis dla PFS i OS

W załączonym przez wnioskodawcę abstrakcie konferencyjnym Hutchings 2023b (data odcięcia: 04.09.2023, aktualizacja badania Dickinson 2022), dane w zakresie PFS oraz OS zostały przedstawione w postaci analizy najważniejszych momentów badania (ang. landmark analysis), które mogą wpłynąć na realny obraz praktyki klinicznej w danym wskazaniu. Oceniano ww. punkty końcowe wśród pacjentów uzyskujących CR po 3 cyklach leczenia (C3, n=44), a także wśród pacjentów uzyskujących CR na końcu leczenia (EOT, n=45).

W przypadku pacjentów C3, mediana PFS wynosiła 31,1 mies. (95%CI: 22,4; n/o) a 24-mies. PFS wynosiło 63,5% (95%CI: 47,5-79,6%), natomiast mediana OS nie została osiągnięta a 24-mies. OS wynosiło 73,4% (95%CI: 59,9-87%). Z kolei, wśród chorych EOT mediana PFS wynosiła 24 mies. (95%CI: 19,1; n/o) a 18-mies. PFS wynosiło 66,6% (95%CI: 51-82,2%), natomiast mediana OS również nie została osiągnięta a 18-mies. OS wyniosło 80,7% (95%CI: 68,6-92,8%).

Bezpieczeństwo

W analizowanych badaniach Dickinson 2022 (analiza główna) i Song 2023 nie odnotowano żadnych zgonów spowodowanych ocenianym leczeniem GLO. Jednak w aktualizacji wyników badania Dickinson 2022 (Hutchings 2023b, data odcięcia: 04.09.2023) zaraportowano 11 przypadków zgonów (7%) związanych z AEs, stwierdzono, że żaden z nich nie był związany z wdrażanym leczeniem.

Częstość zdarzeń niepożądanych (AEs) związanych z leczeniem GLO była podobna w obu badaniach jednoramiennych (ok. 90%). Zarówno w badaniu Dickinson 2022, jak i Song 2023 odnotowano AEs związane z wnioskowaną terapią, które prowadziły do zaprzestania leczenia, odpowiednio wśród 3% i 7% chorych. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs) występowały na zbliżonym poziomie — 47% w Dickinson 2022 i 43% w Song 2023. W badaniu Song 2023 odnotowano 10 przypadków (33%) SAEs związanych z leczeniem GLO. Wyniki w zakresie bezpieczeństwa terapii w kohorcie kluczowej badania Dickinson 2022 były zbliżone do wyników analizy głównej badania.

Do najczęstszych AEs należał zespół uwalniania cytokin (CRS, ok. 63% w obu grupach, głównie o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu). Odnotowywano również przypadki neutropenii, anemii czy małopłytkowości w obu badaniach, ale też zmniejszonej liczby białych krwinek w badaniu Song 2023.

Wśród SAEs dominował również CRS, ale zgłaszano również przypadki sepsy, zaostrzenia objawów choroby nowotworowej (ang. tumor flare), zapalenia płuc w przebiegu COVID-19 oraz samej choroby COVID-19, pólpaśca czy anemii. W badaniu Dickinson 2022 jedno ze zdarzeń CRS doprowadziło do przerwania leczenia GLO a 7 pacjentów trafiło na oddział intensywnej terapii z powodu CRS. Premedykacja w kohorcie pacjentów otrzymujących obowiązkowy deksametazon (n=40) prowadziła do mniejszej częstości występowania CRS dowolnego stopnia w porównaniu z leczeniem jakimkolwiek glikokortykosteroidem (n=114).

Profil zgłaszanych w bazie VigAccess (WHO) działań niepożądanych jest podobny do profilu zdarzeń niepożądanych przedstawionym w badaniu rejestracyjnym ocenianej technologii.

Wyniki porównania pośredniego

Ze względu brak bezpośrednich porównań GLO z analizowanymi komparatorami, wnioskodawca przedstawił porównanie pośrednie (Roche 2023):

- metodą korygowania charakterystykami populacji MAIC (ang. matching-adjusted indirect comparison) dla CAR-T (AXI-CEL, TIS), Tafa + LEN, BR, LEN oraz PIX;
- analizą wskaźników powinowactwa (skłonności) PSA (ang. propensity score analysis) dla BR oraz POLA + BR.

W ramach porównania GLO z BR lub POLA + BR wykorzystano indywidualne dane pacjentów (IPD), którymi dysponował wnioskodawca po obu stronach porównania. Dodatkowo wnioskodawca przedstawił wyniki MAIC z doniesienia konferencyjnego Locke 2023 odnoszącego się do porównania GLO z terapią CAR-T, tj. AXI-CEL, które zestawił z wynikami analizy Roche 2023. Odnosił się również do wyników prostego zestawienia badań Messori 2022 dot. oceny dostępnych technologii w leczeniu R/R DLBCL, w zakresie OS (bez dodatkowego

dopasowania ocenianych kohort; dane porównanie może być mocno zaburzone przez różnice w charakterystykach wyjściowych pacjentów).

Najważniejsze skorygowane wyniki porównania pośredniego GLO z analizowanymi komparatorami przedstawiono metodą MAIC z uwzględnieniem modelu B1, tj. analizy z dopasowaniem, z przedziałami ufności wyznaczonymi na podstawie percentyli próby bootstrap w wariancie podstawowym dla AXI-CEL (+ wyniki Locke 2023), TIS, TAF + LEN, BR, LEN oraz PIX oraz analizą wskaźników powinowactwa (skłonności) PSA dla porównania GLO vs POLA + BR. Wyniki porównania GLO z POLA+BR przedstawione w niniejszej AWA zostały uzyskane przy zastosowaniu metody IPTW (ang. inverse probability of treatment weighting) służącej dopasowaniu populacji z badania do populacji docelowej poprzez dobór wag dla kluczowych czynników prognostycznych, ustalonych w oparciu o przegląd doniesień naukowych i opinie ekspertów.

Skuteczność kliniczna

W analizowanym wariancie podstawowym dla porównania GLO vs AXI-CEL osiągnięto istotny statystycznie HR dla OS (1,645 [95%CI: 1,200; 2,199]) w analizie wnioskodawcy (Roche 2023). W przypadku PFS osiągnięto istotny statystycznie wynik w obliczeniach własnych wnioskodawcy na podstawie danych z doniesienia Locke 2023 – HR: 1,61 (95%CI: 1,04; 2,50). Szansa uzyskania ORR (Roche 2023, Locke 2023) i CR (Roche 2023) podczas terapii GLO w porównaniu z AXI-CEL była istotnie statystycznie niższa dla obu parametrów.

W zakresie porównania GLO vs BR wnioskodawca wykorzystał dwie analizy, tj. MAIC oraz PSA. W zakresie PSA nie uzyskano wystarczająco dobrego dopasowania ocenianych kohort a efektywna wielkość próbki po stronie komparatora okazała się nieakceptowalnie mała (ESS = 8,1). Dlatego też przedstawiono jedynie wyniki dla wariantu podstawowego MAIC. Osiągnięto istotne statystycznie wyniki na korzyść terapii GLO w zakresie wszystkich mierzonych parametrów, tj. PFS, OS, ORR oraz CR. Skorygowany OR dla odpowiedzi całkowitej (CR) wyniósł 1,556 (95%CI: 1,019; 2,284).

W analizowanym wariancie podstawowym (MAIC) dla porównania GLO vs PIX zaobserwowano istotne statystycznie różnice w zakresie wskaźników przeżycia, ale i parametrów odpowiedzi na leczenie. Podobnie jak w porównaniu z BR, uzyskane wyniki wskazywały na znaczną korzyść GLO w stosunku do PIX.

W przypadku porównania GLO vs LEN (wariant podstawowy MAIC) nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie OS i PFS. Odnotowano je natomiast dla parametrów związanych z osiągnięciem odpowiedzi na leczenie, tj. ORR [OR: 2,628 (95%CI: 1,305; 5,514)] oraz CR [OR: 4,375 (95%CI: 2,584; 8,101)]. Czas trwania ogólnej odpowiedzi na leczenie (DOR) był istotnie statystycznie dłuższy w przypadku zastosowania GLO [HR: 0,470 (95%CI: 0,147; 0,856)].

W wariancie podstawowym (MAIC) dla porównania GLO vs TIS (terapia CAR-T) / TAF+LEN oraz w analizowanym modelu PSA z dopasowaniem metodą IPTW dla porównania GLO vs POLA+BR, nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami.

Ponadto, w zakresie wyników porównania pośredniego Messeri 2022, terapia GLO nie wykazała znaczącej przewagi w zakresie OS w porównaniu z innymi badanymi terapiami. Istotne statystycznie wyniki dotyczyły terapii TAF+LEN, gdzie HR w porównaniu z GLO wyniósł 0,514 (95%CI: 0,341; 0,776; p=0,0015), co wskazywało na istotnie lepsze przeżycie całkowite w przypadku zastosowania TAF+LEN.

Bezpieczeństwo

W zakresie oceny bezpieczeństwa wnioskodawca przedstawił dostępne dane dla kilku porównań, wynikiem czego szansa na przerwanie terapii z powodu AEs była istotnie statystycznie niższa w grupie GLO vs TAF+LEN [OR: 0,293 (95%CI: 0,015; 0,959)]. W przypadku POLA+BR i LEN nie odnotowano wyników istotnych statystycznie mimo że liczbowo efekt był korzystny dla GLO.

W analizie MAIC na podstawie doniesienia konferencyjnego Locke 2023 rozpatrywano z kolei występowanie AEs dla porównania GLO i terapii CAR-T (AXI-CEL). Zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie szansy wystąpienia CRS ≥ 3 stopnia (OR: 0,20; 95%CI: 0,06; 0,70) oraz zdarzeń neurologicznych ≥ 3 stopnia (OR: 0,04; 95%CI: 0,01; 0,14) po stronie GLO w porównaniu z AXI-CEL.

Wyniki RWE

Odnalezione badania kliniczne prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE), tj. Birtas Atesoglu 2023 (realizowane w 20 ośrodkach) oraz Rentsch 2022 (jednoośrodkowe), wskazują na porównywalną – do badania rejestracyjnego Dickinson 2022 – skuteczność i bezpieczeństwo leczenia glofitamabem pacjentów z R/R DLBCL po wcześniejszych ≥ 3 liniach leczenia lub terapii CAR-T. Należy podkreślić, że oba badania dotyczyły małych liczebności badanych, tj. odpowiednio 43 i 9 pacjentów.

Wskaźniki 12 mies. OS i PFS wyniosły 29,6%, natomiast mediana OS i PFS dla leczonych glofitamabem wynosiła odpowiednio 8,8 mies. i 3,3 mies. w wielośrodkowym Birtas Atesoglu 2023. Jednak CR osiągnęło 21% badanych a u blisko 55% odnotowano progresję choroby. Trzeba zaznaczyć, że do tego badania zakwalifikowano ponad 16% osób z ograniczoną sprawnością tj. ECOG 2-3.

W przypadku badania Rentsch 2022 przy małej liczebności próby (n=9) uzyskano CR u ok. 44%, przy czym autorzy badania zaznaczają, że jeden z pacjentów osiągnął daną odpowiedź już po pierwszym cyklu leczenia. Wskaźnik PFS oszacowano na 44% a medianę PFS na 5,3 mies.

W obu badaniach wśród najczęstszych AEs zgłaszano zmęczenie i gorączkę oraz CRS i neutropenię. W zakresie CRS autorzy Birtas Atesoglu 2023 podkreślają, że istotna jest dostępność stosownego leczenia (tj. tocilizumabu), gdyż odnotowano jeden zgon z ww. powodu. Leczenie przeciwciałami biswoistymi powinno być prowadzone wyłącznie w dobrze wyposażonych ośrodkach i przez lekarzy specjalistów.

W wyniku aktualizacji przeglądu przez Agencję odnaleziono jedno, dodatkowe badanie RWE (Hsu 2024), które dotyczyło populacji chińskiej (Tajwan, n=34). Wyniki pozostają zbieżne z ww. badaniami wskazanymi przez wnioskodawcę. Uzyskano CR u blisko 24% badanych, natomiast mediana PFS dla całej badanej populacji wynosiła 3,2 mies. a 12-mies. PFS został oszacowany na 33%. Najczęściej zgłaszanym AEs okazał się CRS.

Aktualne wytyczne praktyki klinicznej we wnioskowanym wskazaniu

Do analizy włączono wytyczne praktyki klinicznej trzech towarzystw naukowych: PTOK 2020, NCCN 2024 oraz ESMO 2015/2018/2020. Rekomendacje polskie (PTOK 2020) i europejskie (ESMO 2015/2018/2020) nie uwzględniają wnioskowanej technologii – glofitamabu. Należy podkreślić, że dokumenty te zostały opublikowane przed datą dopuszczenia do obrotu przez EMA ocenianego produktu leczniczego.

Jednak wytyczne amerykańskie NCCN 2024 odnoszą się do glofitamabu rekomendując jego zastosowanie w leczeniu opornego i nawrotowego DLBCL po co najmniej 2 liniach leczenia systemowego, w tym u pacjentów z progresją po przeszczepie lub terapii CAR-T. Wśród terapii bispecyficznych angażujących komórki T, NCCN rekomenduje również eporitamab (terapia ta została warunkowo dopuszczona do obrotu przez EMA, jednak nie jest dostępna i refundowana w Polsce). Zalecana jest również immunoterapia CAR-T we wnioskowanym wskazaniu (NCCN 2024).

Możliwości terapeutyczne pacjentów z nawrotem lub progresją po II linii leczenia DLBCL są ograniczone i nie ma konsensusu co do optymalnego leczenia. W przypadku polskich wytycznych zalecanym postępowaniem u chorych niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych (≥ 3 linii leczenia) jest zastosowanie polatuzumabu wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem bądź piksantron (PTOK 2020). PTOK dodaje również, że w związku ze złym rokowaniem pacjentów nieodpowiadających na II linię leczenia należy rozważyć inne terapie najlepiej w ramach badań klinicznych nad nowymi cząstkami. Wytyczne europejskie nadal podkreślają znaczenie kolejnych schematów chemioterapeutycznych jak np. terapie ratunkowe R-DHAP, R-ICE, R-GemOx (ESMO 2015/2018/2020). Oprócz ww. schematów zaleca się również terapię CAR-T (oporny DLBCL) czy chemioterapię wysokodawkową HDC z ASCT (nawrotowy DLBCL).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Stosowanie GLO w miejsce

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. Analiza wrażliwości prawidłowa, wyniki stabilne.

W analizie deterministycznej przetestowano m.in. powierzchnię ciała pacjentów, koszty niektórych substancji czynnych czy założenie o zrównaniu użyteczności z populacją ogólną (łącznie 18 scenariuszy). Do zmiany wnioskowania doszło

W analizie probabilistycznej prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej z uwzględnieniem RSS w zależności od porównania.

Analitycy Agencji wprowadzili do modelu ceny komparatorów na podstawie bazy NFZ oraz informacji o zawartych RSS uzyskanej od MZ. Stosowanie GLO w miejsce [REDACTED]

Wnioskodawca nie przedstawił badań RCT dowodzących wyższości wnioskowanej interwencji nad refundowanymi komparatorami, zatem **zachodzą** okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR. Refundowanym komparatorem z najniższym CUR jest [REDACTED].

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne wykorzystując model wnioskodawcy. Przyjęto roczny horyzont czasowy, uwzględniono wyłącznie koszty leków (pozostałe koszty uznano za nieróżniące). Cena zbytu netto wynikająca z art. 13 ust. 3 UoR wynosi [REDACTED] z RSS i [REDACTED] bez RSS, odpowiednio dla opakowania 10 mg i 2,5 mg.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Columvi (glofitamab), stosowanego w monoterapii dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (ang. diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym.

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym począwszy od stycznia 2025 roku. Analizę wykonano z perspektywy NFZ, która jest tożsama z perspektywą wspólną (brak dopłat pacjenta do leków w programie lekowym).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Columvi spowoduje [REDACTED] wydatków NFZ [REDACTED]

[REDACTED] Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Columvi wynosi [REDACTED]

W związku z wątpliwościami dotyczącymi przyjętych w analizie założeń przeprowadzono obliczenia własne. [REDACTED]

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 4 rekomendacje, dwie z nich były pozytywne, pod warunkiem, min. obniżenia ceny leku (NICE 2023 i CADTH 2024). Dwie pozostałe (HAS 2024, G-BA 2024) były pozytywne, ale podkreślono, że dostępne dla leku Columvi dane naukowe nie pozwalają na ocenę dodatkowych korzyści klinicznych związanych z jego stosowaniem.

Dodatkowo szkocka agencja SMC prowadzi obecnie prace nad rekomendacjami w przedmiotowym wskazaniu.

Uwagi do programu lekowego

Konsultant Wojewódzka w dz. hematologii podkreśla, że w treści aktualnego projektu programu lekowego brakuje odniesienia do premedykacji pacjentów leczonych GLO – obinutuzumabem. Kwestia ta powinna zostać uzupełniona zgodnie z treścią badania rejestracyjnego GLO oraz ChPL.

Zgodnie z ChPL Columvi, jak również analizowanymi RWE, przed podaniem infuzji GLO w cyklach 1. i 2. musi być dostępna co najmniej 1 dawka tocilizumabu celem zastosowania w przypadku wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (CRS; a w ciągu 8 godz. od podania należy zapewnić dostęp kolejnej, dodatkowej dawki). Ponadto wyniki odnalezionych RWE wskazują, że leczenie przeciwciałami biswoistymi jak GLO powinno być prowadzone wyłącznie w dobrze wyposażonych ośrodkach i przez wykwalifikowanych lekarzy specjalistów.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy zgodne z rozporządzeniem ws. wymagań minimalnych.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Ostatecznie zweryfikowane analizy zgodne z wytycznymi HTA AOTMiT 2016.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Birtas Atesoglu 2023** Birtas Atesoglu E, Gulbas Z, Uzay A, Ozcan M, Ozkalemkas F, Dal MS, Kalyon H, Akay OM, Deveci B, Bekoz H, Sevindik OG, Toptas T, Yilmaz F, Koyun D, Alkis N, Alacacioglu I, Sonmez M, Yavasoglu I, Tombak A, Mehtap O, Kurnaz F, Yuce OK, Karakus V, Turgut M, Kurekci DD, Ayer M, Keklik M, Buyuktas D, Ozbalak M, Ferhanoglu B. Glofitamab in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: Real-world data. *Hematol Oncol* 2023; 41(4):663-673
- Dickinson 2022** Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, Bachy E, Corradini P, Iacoboni G, Khan C, Wróbel T, Offner F, Trněný M, Wu SJ, Cartron G, Hertzberg M, Sureda A, Perez-Callejo D, Lundberg L, Relf J, Dixon M, Clark E, Humphrey K, Hutchings M. Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2022; 387(24):2220-2231
- Hutchings 2021** Hutchings M, Morschhauser F, Iacoboni G, Carlo-Stella C, Offner FC, Sureda A, Salles G, Martínez-Lopez J, Crump M, Thomas DN, Morcos PN, Ferlini C, Bröske AE, Belousov A, Bacac M, Dimier N, Carlile DJ, Lundberg L, Perez-Callejo D, Umaña P, Moore T, Weisser M, Dickinson MJ. Glofitamab, a Novel, Bivalent CD20-Targeting T-Cell-Engaging Bispecific Antibody, Induces Durable Complete Remissions in Relapsed or Refractory B-Cell Lymphoma: A Phase I Trial. *J Clin Oncol* 2021; 39(18):1959-1970
- Rentsch 2022** Rentsch V, Seipel K, Banz Y, Wiedemann G, Porret N, Bacher U, Pabst T. Glofitamab Treatment in Relapsed or Refractory DLBCL after CAR T-Cell Therapy. *Cancers (Basel)* 2022; 14(10)
- Song 2023 (NCT04657302)** Song YQ, Zhang HL, Huang HQ, Zhang QY, Jing HM, Wang C, Wu C, Li DH, Dai Y, Humphrey K, Zhu J. Glofitamab monotherapy induces high complete response rates and manageable safety in Chinese patients with heavily pretreated relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica* 2023
- ClinicalTrials.gov – NCT04657302. Hoffmann-La Roche. A Study to Evaluate Glofitamab as Single Agent Administered After Pretreatment With Obinutuzumab in Chinese Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04657302> [dostęp 29.03.2024]
- Hutchings 2023 (abstrakt konf.)** Hutchings M, Carlo-Stella C, Morschhauser F, Dickinson M, Bachy E, Cartron G, Khan C, Tani M, Martinez-Lopez J, Bartlett NL, Salar A, Brody J, Leppa S, Baumlin P, Lundberg L, Relf J, Xie Y, Bottos A, Humphrey K, Falchi L. P1129: GLOFITAMAB MONOTHERAPY IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY (R/R) LARGE B-CELL LYMPHOMA (LBCL): EXTENDED FOLLOW-UP AND LANDMARK ANALYSES FROM A PIVOTAL PHASE II STUDY. *Hemasphere*. 2023;7(Suppl):e458981a. doi:10.1097/01.HS9.0000971412.45898.1a
- Hutchings 2023a (abstrakt konf.)** Hutchings M et. al. Glofitamab monotherapy in patients with relapsed/refractory (R/R) large b-cell lymphoma (LBCL): extended follow-up and landmark analyses from a pivotal Phase II study. Accessed December 21, 2023. <https://medically.gene.com/global/en/unrestricted/haematology/EHA-2023/eha-2023-poster-hutchings-glofitamab-monotherapy-in-pat.html> [dostęp 28.03.2024]
- Hutchings 2023b (abstrakt konf.)** Hutchings M, Carlo-Stella C, Morschhauser F, Falchi L, Bachy E, Cartron G, Khan C, Tani M, Martinez-Lopez J, Bartlett NL, Salar A, Brody J, Leppä S, Baumlin P, Mulvihill E, Relf J, Xie Y, Kaufman D, Lundberg L, Dickinson M. Glofitamab Monotherapy in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Extended Follow-Up from a Pivotal Phase II Study and Subgroup Analyses in Patients with Prior Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy and by Baseline Total Metabolic Tumor Volume. *Blood*. 2023;142:433. doi:10.1182/blood-2023-173951
- Hsu 2024** Hsu YT, Wu SJ, Kao HW, Hsiao SY, Liao CK, Chen TY, Wang MC. Glofitamab as a salvage treatment for B-cell lymphomas in the real world: A multicenter study in Taiwan. *Cancer*. 2024 Feb 2. doi: 10.1002/cncr.35217. Epub ahead of print. PMID: 38306242. [dostępny tylko abstrakt]

Badania włączone do NMA

- Locke 2023** Locke FL, Chen JM, Chan K, Ray MD, Zhang I, Keeping S, Fu C, Patel AR, Oluwole OO. Matching-adjusted indirect comparison (MAIC) of axicabtagene ciloleucel (axi-cel) and glofitamab (glofit) in relapsed/refractory (R/R) large B cell lymphoma (LBCL) after at least two prior systemic therapies (3L+). *Ann Oncol* 2023; 34:S549
- Messori 2022** Messori A, Rivano M, Mengato D, Chiumente M. Treatments for Relapsed-Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma: A Preliminary Evaluation of the Place in Therapy of Glofitamab, a Bispecific Monoclonal Antibody. *Cureus* 2022; 14(12):e33169
- Roche 2023** Mtech Access Limited na zlecenie F. Hoffmann – La Roche Ltd: GLOFITAMAB MONO-THERAPY FOR THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY DLBCL PREVIOUSLY TREATED WITH AT LEAST TWO SYSTEMIC THERAPIES: INDIRECT TREAT-MENT COMPARISON TECHNICAL REPORT. Data on file, 30.06.2023 [dokument poufny]

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ESMO 2015** Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, Walewski J, André M, Johnson PW, Pfreundschuh M, Ladetto M; ESMO Guidelines Committee. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015 Sep;26 Suppl 5:v116-25. doi: 10.1093/annonc/mdv304. PMID: 26314773.
- ESMO 2018** Buske C, Hutchings M, Ladetto M, Goede V, Mey U, Soubeyran P, Spina M, Stauder R, Trněný M, Wedding U, Fields P; ESMO Lymphoma Consensus Conference Panel Members. ESMO Consensus Conference on malignant lymphoma: general perspectives and recommendations for the clinical management of the elderly patient with malignant lymphoma. *Ann Oncol.* 2018 Mar 1;29(3):544-562. doi: 10.1093/annonc/mdx413. PMID: 29194473.
- ESMO 2020** ESMO-EHA clinical practice guidelines for the management of malignant lymphoma – recommendations for the second phase of the COVID-19 pandemic: Aggressive lymphoma (Diffuse large B-cell lymphoma, Mantle cell and T-cell lymphomas). Priorities for diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) patients. 2020. Dostęp w: <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/haematological-malignancies-dlbcl-mcl-and-aggressive-t-cell-lymphoma-in-the-second-phase-of-the-covid-19-pandemic-esmo-eha> [dostęp na 27.03.2024]
- NCCN 2024** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). B-Cell Lymphomas. Version 1.2024 — January 18, 2024. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf [dostęp na 27.03.2024]
- PTOK 2020** Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej 2020. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych: Warzocha, K. Rozdział 2.13. Chłoniaki rozlane z dużych komórek B. s. 422-424. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.13.Chloniaki_rozlane_z_duzych_komorek_B_2005_20.pdf [dostęp na 27.03.2024]
- CADTH 2024** CADTH Reimbursement Recommendation, Glofitamab (Columvi), February 2024 Volume 4 Issue 2 <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2024/PC0320REC-Columvi.pdf> [dostęp na 27.03.2024]
- G-BA 2024** Justification of the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Glofitamab (diffuse large B-cell lymphoma, after ≥ 2 prior therapies), 1.02.2024 <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/978/#english> [dostęp na 27.03.2024]
- HAS 2023** Haute Autorité de Santé COLUMVI 2,5 et 10 mg, AVIS SUR LES MÉDICAMENTS 20.12.2023 https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20470_COLUMVI_PIC_INS_AvisDef_CT20470.pdf [dostęp na 27.03.2024]
- NICE 2023** Glofitamab for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma after 2 or more systemic treatments Technology appraisal guidance Published: 17 October 2023 <https://www.nice.org.uk/guidance/ta927/resources/glofitamab-for-treating-relapsed-or-refractory-diffuse-large-bcell-lymphoma-after-2-or-more-systemic-treatments-pdf-82615552642501> [dostęp na 27.03.2024]
- SMC 2024** <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/glofitamab-columvi-full-smc2614/> [dostęp na 27.03.2024]

Pozostałe publikacje

- Interna Szczeklika 2023** Warzocha K. Chłoniaki nie-Hodgkina. W: Gajewski P, red. Interna Szczeklika 2023, Medycyna Praktyczna, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.13> [data dostępu: 09.04.2024]
- OT.423.1.14.2023** Raport analityczny AOTMiT nr OT.423.1.14.2023. Polivy (polatumumab wedotyny) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na chłoniaki B komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)” https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/032/AWA/32_AWA_OT.423.1.14.2023_Polivy_BIP_REOP_TR.pdf [dostęp: 16.04.2024]
- CADTH 2024a** Glofitamab (Columvi) Indication: For the treatment of adult patients with relapsed or re-fractory DLBCL not otherwise specified, trFL, or PMBCL, who have received two or more lines of systemic therapy and are ineligible to receive or cannot receive CART cell therapy or have previously received CAR-T cell therapy, CADTH, 2024
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2024/PC0320%20Columvi%20-%20Draft%20CADTH%20Recommendation.pdf>
- IQWiG 2023** Glofitamab (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V, IQWiG, 2023

15. Załączniki

Tabela 38. Produkty lecznicze i substancje czynne refundowane w przedmiotowym wskazaniu (Obwieszczenie MZ z dnia 18.03.2024)

Substancja	Produkt	Opakowanie	GTIN	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	Limit [zł]
Produkty lecznicze refundowane w ramach programu B.12.FM							
Axicabtagene ciloleucel	Yescarta, dyspersja do infuzji, 0,4 x 10 ⁸ – 2 x 10 ⁸ komórek	1 worek po 68 ml	05909991438487	1303394,00	1407665,52	1409825,52	1409825,52
Pixantroni dimaleas	Pixuvri, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 29 mg	1 fiol.	05909991206475	1235,66	1334,51	1414,58	1414,58
Polatuzumabum vedotinum	Polivy, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 140 mg	1 fiol. proszku	07613326024143	41973,00	45330,84	47490,84	47490,84
Polatuzumabum vedotinum	Polivy, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 30 mg	1 fiol. proszku	07613326029353	8994,21	9713,75	10296,57	10296,57
Tafasitamabum	Minjuvi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. proszku	09088885500694	3714,50	4011,66	4252,36	4252,36
Tisagenlecleucelum	Kymriah, dyspersja do infuzji, 1,2 x 10 ⁶ – 6 x 10 ⁸ komórek	1 lub więcej worków infuzyjnych	05909991384388	1272000,00	1373760,00	1375920,00	1375920,00
Substancje czynne refundowane w ramach katalogu chemioterapii							
Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	05909991198183	1450,00	1566,00	1659,96	1659,96
Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	05909991198145	362,50	391,50	414,99	414,99
Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. (100 mg)	05902020241508	2075,00	2241,00	2375,46	1659,96
Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. (25 mg)	05902020241492	518,75	560,25	593,87	414,99
Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	05909991267285	776,00	838,08	888,36	888,36
Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	05909991267292	194,00	209,52	222,09	222,09
Bleomycini sulphas	Bleomedac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fiolkę	1 fiol.po 10 ml	05909990946983	103,40	111,67	118,37	118,37

Substancja	Produkt	Opakowanie	GTIN	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	Limit [zł]
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	05909990816194	238,00	257,04	272,46	272,46
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990816163	37,00	39,96	42,36	42,36
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990816170	94,50	102,06	108,18	108,18
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990816156	16,90	18,25	19,34	15,07
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990816187	158,00	170,64	180,88	180,88
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909990450015	22,80	24,62	26,10	15,07
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990450022	42,50	45,90	48,65	45,22
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990450039	129,00	139,32	147,68	135,66
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990662753	173,00	186,84	198,05	180,88
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	05909990776733	42,00	45,36	48,08	45,22
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	05909990776740	128,50	138,78	147,11	135,66
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990776726	22,50	24,30	25,76	15,07
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990851058	171,00	184,68	195,76	180,88
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990477425	38,80	41,90	44,42	44,42
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990477432	94,50	102,06	108,18	108,18
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990477418	23,00	24,84	26,33	15,07
Chlorambucilum	Leukeran, tabl. powl., 2 mg	25 szt.	05909990345618	71,00	76,68	81,28	81,28
Ciclosporinum	Sandimmun, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml	10 amp. po 1 ml	05909990119813	110,00	118,80	125,93	125,93

Substancja	Produkt	Opakowanie	GTIN	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	Limit [zł]
Cladribinum	Biodribin, roztwór do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 10 ml	05909990713417	703,45	759,73	805,31	805,31
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol.	05909990241019	50,89	54,96	58,26	58,26
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.	05909990240913	13,50	14,58	15,45	11,65
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990240814	67,15	72,52	76,87	76,87
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990640188	7,80	8,42	8,96	8,96
Cytarabinum	Alexan, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990181216	39,00	42,12	44,65	44,65
Cytarabinum	Alexan, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990181223	78,00	84,24	89,29	89,29
Cytarabinum	Alexan, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 40 ml	05909990624935	156,00	168,48	178,59	178,59
Dacarbazinum	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol.po 100 mg	05909991029500	168,00	181,44	192,33	183,16
Dacarbazinum	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 1000 mg	05909991029807	160,00	172,80	183,17	183,16
Dacarbazinum	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol.po 200 mg	05909991029609	320,00	345,60	366,34	366,32
Dacarbazinum	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 500 mg	05909991029708	80,00	86,40	91,58	91,58
Doxorubicini hydrochloridum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990471027	34,00	36,72	38,92	38,92
Doxorubicini hydrochloridum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990471010	10,12	10,93	11,59	7,78
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990429011	8,00	8,64	9,18	7,78
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	05909990614837	76,00	82,08	87,00	77,84
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	05909990614844	152,00	164,16	174,01	155,68
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	05909990429028	38,00	41,04	43,50	38,92
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990851409	112,00	120,96	128,22	128,22

Substancja	Produkt	Opakowanie	GTIN	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	Limit [zł]
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990851386	9,40	10,15	10,76	7,78
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991141882	57,00	61,56	65,25	65,25
Doxorubicini hydrochloridum	Zolsketil pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania dyspersji do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05055565781623	930,00	1004,40	1064,66	1064,66
Doxorubicinum	Caelyx pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990983018	1354,50	1462,86	1550,63	1064,66
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990851393	42,00	45,36	48,08	38,92
Doxorubicinum	Myocet liposomal, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do koncentratu do sporządzania dyspersji do infuzji, 50 mg	2 zest. po 3 fiol.	05909990213559	3315,00	3580,20	3795,01	3795,01
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909991104344	500,00	540,00	572,40	526,60
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909991104320	125,00	135,00	143,10	131,65
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991104313	25,00	27,00	28,62	26,33
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991104337	250,00	270,00	286,20	263,30
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990796397	115,00	124,20	131,65	131,65
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	05909990796373	23,00	24,84	26,33	26,33
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991029869	230,00	248,40	263,30	263,30
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990776115	19,00	20,52	21,75	16,00
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	05909990776214	38,00	41,04	43,50	32,00
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.po 20 ml	05909990776313	76,00	82,08	87,00	63,99
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml	05909990776016	11,40	12,31	13,05	8,00

Substancja	Produkt	Opakowanie	GTIN	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	Limit [zł]
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991233297	27,90	30,13	31,94	31,94
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909991233303	55,90	60,37	63,99	63,99
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991198121	19,00	20,52	21,75	16,00
Fludarabini phosphas	Fludara Oral, tabl. powł., 10 mg	20 szt.	05909991183325	1439,00	1554,12	1647,37	1647,37
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990976089	75,00	81,00	85,86	85,86
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990976072	16,50	17,82	18,89	18,89
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990976102	150,00	162,00	171,72	171,72
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990871032	95,00	102,60	108,76	94,45
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990870998	25,00	27,00	28,62	18,89
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990871049	190,00	205,20	217,51	188,90
Hydroxycarbamidum	Hydroxycarbamid Teva, kaps., 500 mg	100 kaps. w butelce	05909990836758	79,74	86,12	91,28	91,28
Hydroxycarbamidum	Hydroxyurea medac, kaps. twarde, 500 mg	100 szt.	05909990944927	79,74	86,12	91,28	91,28
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	05909990241118	111,50	120,42	127,65	115,34
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	05909990241217	201,50	217,62	230,68	230,68
Lenalidomidum	Kleder, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05909991466206	1038,00	1121,04	1188,30	1105,88
Lenalidomidum	Kleder, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05909991450946	1557,00	1681,56	1782,45	1658,82
Lenalidomidum	Kleder, kaps. twarde, 20 mg	21 szt.	05909991450953	2076,00	2242,08	2376,60	2211,76
Lenalidomidum	Kleder, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05909991450960	2595,00	2802,60	2970,76	2764,70
Lenalidomidum	Kleder, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05909991466220	519,00	560,52	594,15	552,94
Lenalidomidum	Lenalidomide Accord, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05055565770863	1029,00	1111,32	1178,00	1105,88
Lenalidomidum	Lenalidomide Accord, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05055565770870	1543,50	1666,98	1767,00	1658,82
Lenalidomidum	Lenalidomide Accord, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05055565770887	2572,50	2778,30	2945,00	2764,70

Substancja	Produkt	Opakowanie	GTIN	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	Limit [zł]
Lenalidomidum	Lenalidomide Accord, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05055565770856	514,50	555,66	589,00	552,94
Lenalidomidum	Lenalidomide Aurovitas/Lenalidomide Eugia, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05909991472115	1029,00	1111,32	1178,00	1105,88
Lenalidomidum	Lenalidomide Aurovitas/Lenalidomide Eugia, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05909991472207	1543,50	1666,98	1767,00	1658,82
Lenalidomidum	Lenalidomide Aurovitas/Lenalidomide Eugia, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05909991472245	2572,50	2778,30	2945,00	2764,70
Lenalidomidum	Lenalidomide Aurovitas/Lenalidomide Eugia, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05909991472092	514,50	555,66	589,00	552,94
Lenalidomidum	Lenalidomide Glenmark, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	08595112678558	1803,90	1948,21	2065,10	1105,88
Lenalidomidum	Lenalidomide Glenmark, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	08595112678565	2705,85	2922,32	3097,66	1658,82
Lenalidomidum	Lenalidomide Glenmark, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	08595112678572	4509,75	4870,53	5162,77	2764,70
Lenalidomidum	Lenalidomide Glenmark, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	08595112678541	901,95	974,11	1032,56	552,94
Lenalidomidum	Lenalidomide Grindeks, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05909991425135	1029,00	1111,32	1178,00	1105,88
Lenalidomidum	Lenalidomide Grindeks, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05909991425159	1543,50	1666,98	1767,00	1658,82
Lenalidomidum	Lenalidomide Grindeks, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05909991425197	2572,50	2778,30	2945,00	2764,70
Lenalidomidum	Lenalidomide Grindeks, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05909991425098	514,50	555,66	589,00	552,94
Lenalidomidum	Lenalidomide Krka, kaps. twarde, 10 mg	21 szt. (blister)	03838989737627	966,00	1043,28	1105,88	1105,88
Lenalidomidum	Lenalidomide Krka, kaps. twarde, 15 mg	21 szt. (blister)	03838989737634	1449,00	1564,92	1658,82	1658,82
Lenalidomidum	Lenalidomide Krka, kaps. twarde, 25 mg	21 szt. (blister)	03838989737641	2415,00	2608,20	2764,69	2764,69
Lenalidomidum	Lenalidomide Krka, kaps. twarde, 5 mg	21 szt. (blister)	03838989737658	483,00	521,64	552,94	552,94
Lenalidomidum	Lenalidomide Medical Valley, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05909991471965	966,00	1043,28	1105,88	1105,88
Lenalidomidum	Lenalidomide Medical Valley, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05909991471972	1449,00	1564,92	1658,82	1658,82
Lenalidomidum	Lenalidomide Medical Valley, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05909991471996	2415,00	2608,20	2764,69	2764,69
Lenalidomidum	Lenalidomide Medical Valley, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05909991471941	483,00	521,64	552,94	552,94
Lenalidomidum	Lenalidomide Mylan, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05901797710910	1040,00	1123,20	1190,59	1105,88

Substancja	Produkt	Opakowanie	GTIN	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	Limit [zł]
Lenalidomidum	Lenalidomide Mylan, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05901797710996	1560,00	1684,80	1785,89	1658,82
Lenalidomidum	Lenalidomide Mylan, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05901797710934	2600,00	2808,00	2976,48	2764,70
Lenalidomidum	Lenalidomide Mylan, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05901797710903	520,00	561,60	595,30	552,94
Lenalidomidum	Lenalidomide Pharmascience, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05909991451431	1029,00	1111,32	1178,00	1105,88
Lenalidomidum	Lenalidomide Pharmascience, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05909991451455	1543,50	1666,98	1767,00	1658,82
Lenalidomidum	Lenalidomide Pharmascience, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05909991451493	2572,50	2778,30	2945,00	2764,70
Lenalidomidum	Lenalidomide Pharmascience, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05909991451394	514,50	555,66	589,00	552,94
Lenalidomidum	Lenalidomide Sandoz, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05907626709094	966,00	1043,28	1105,88	1105,88
Lenalidomidum	Lenalidomide Sandoz, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05907626709100	1449,00	1564,92	1658,82	1658,82
Lenalidomidum	Lenalidomide Sandoz, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05907626709124	2415,00	2608,20	2764,69	2764,69
Lenalidomidum	Lenalidomide Sandoz, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05907626709070	483,00	521,64	552,94	552,94
Lenalidomidum	Lenalidomide Teva, kaps. twarde, 10 mg	21 szt. (blister)	05909991470302	1029,00	1111,32	1178,00	1105,88
Lenalidomidum	Lenalidomide Teva, kaps. twarde, 15 mg	21 szt. (blister)	05909991470319	1543,50	1666,98	1767,00	1658,82
Lenalidomidum	Lenalidomide Teva, kaps. twarde, 25 mg	21 szt. (blister)	05909991470333	2572,50	2778,30	2945,00	2764,70
Lenalidomidum	Lenalidomide Teva, kaps. twarde, 5 mg	21 szt. (blister)	05909991470258	514,50	555,66	589,00	552,94
Lenalidomidum	Lenalidomide Zentiva, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05909991447830	1806,00	1950,48	2067,51	1105,88
Lenalidomidum	Lenalidomide Zentiva, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05909991447854	2709,00	2925,72	3101,26	1658,82
Lenalidomidum	Lenalidomide Zentiva, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05909991447892	4515,00	4876,20	5168,77	2764,70
Lenalidomidum	Lenalidomide Zentiva, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05909991447793	903,00	975,24	1033,75	552,94
Lenalidomidum	Linorion, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	06432100056047	1120,00	1209,60	1282,18	1105,88
Lenalidomidum	Linorion, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	06432100056054	1680,00	1814,40	1923,26	1658,82
Lenalidomidum	Linorion, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	06432100056061	2800,00	3024,00	3205,44	2764,70
Lenalidomidum	Linorion, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	06432100056030	560,00	604,80	641,09	552,94
Lenalidomidum	Polalid, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05909991480301	1029,00	1111,32	1178,00	1105,88
Lenalidomidum	Polalid, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05909991480318	1543,50	1666,98	1767,00	1658,82
Lenalidomidum	Polalid, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05909991480332	2572,50	2778,30	2945,00	2764,70
Lenalidomidum	Polalid, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05909991480288	514,50	555,66	589,00	552,94
Lenalidomidum	Revlimid, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05909990086702	13219,41	14276,96	15133,58	1105,88
Lenalidomidum	Revlimid, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05909990086764	13943,63	15059,12	15962,67	1658,82

Substancja	Produkt	Opakowanie	GTIN	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	Limit [zł]
Lenalidomidum	Revlimid, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05909990086771	15337,74	16564,76	17558,64	2764,70
Lenalidomidum	Revlimid, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05909990086696	12608,20	13616,86	14433,87	552,94
Melphalanum	Alkeran, tabl. powł., 2 mg	25 szt.	05909990283514	100,00	108,00	114,48	114,48
Mercaptopurinum	Mercaptopurinum VIS, tabl., 50 mg	30 szt.	05909990186112	38,00	41,04	43,50	43,50
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990333936	350,00	378,00	400,68	300,51
Methotrexatum	Metotreksat Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991333447	262,50	283,50	300,51	300,51
Oxaliplatinum	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990798247	28,50	30,78	32,63	32,63
Oxaliplatinum	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990798254	57,00	61,56	65,25	65,25
Oxaliplatinum	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.po 40 ml	05909990827381	114,00	123,12	130,51	130,51
Oxaliplatinum	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990796151	29,50	31,86	33,77	32,63
Oxaliplatinum	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	05909990796168	59,00	63,72	67,54	65,26
Oxaliplatinum	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 40 ml	05909990827206	118,00	127,44	135,09	130,52
Pegaspargasum	Oncaspar, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji, 750 j.m./ml	1 fiol. proszku	00642621070989	6669,50	7203,06	7635,24	7635,24
Plerixaforum	Mozobil, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1 fiol.po 1,2 ml	05909990728473	17460,00	18856,80	19988,21	19988,21
Rituximabum	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol.po 10 ml	05909990418817	2036,70	2199,64	2331,61	1097,86
Rituximabum	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	05909990418824	5093,10	5500,55	5830,59	2744,65
Rituximabum	Riximyo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol.po 10 ml	07613421032975	959,00	1035,72	1097,86	1097,86
Rituximabum	Riximyo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	07613421032982	2397,50	2589,30	2744,66	2744,65

Substancja	Produkt	Opakowanie	GTIN	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	Limit [zł]
Rituximabum	Ruxience, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 10 ml	05415062360507	441,00	476,28	504,86	504,86
Rituximabum	Ruxience, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	05415062360521	2205,00	2381,40	2524,28	2524,28
Tioguaninum	Lanvis, tabl., 40 mg	25 szt.	05909990185214	372,00	401,76	425,87	425,87
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990669493	33,23	35,89	38,04	30,60
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990669523	133,64	144,33	152,99	152,99