



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Zynlonta (lonkastuksymab tezyryna)**  
w ramach programu lekowego  
„Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe  
(ICD-10: C82, C83, C85)”

Analiza weryfikacyjna

nr OT.423.1.21.2024

Data ukończenia: 17.06.2024 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)).

**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.)<sup>1)</sup> 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:** Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

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.)<sup>1)</sup> 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.)<sup>1)</sup> 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

<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>APD</b>	analiza problemu decyzyjnego
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>bd</b>	brak danych
<b>BR</b>	bendamustyna + rytuksymab
<b>BSC</b>	najlepsza opieka wspomagająca (ang. best supportive care)
<b>CAR-T</b>	terapia limfocytami T z chimerycznymi receptorami antygenowymi (z ang. Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy)
<b>CAR-T AX</b>	akсыkabtаgen cyloleucel
<b>CAR-T TIS</b>	tisagenlecleucel
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności (ang. cost effectiveness analysis)
<b>CER</b>	współczynnik kosztów efektywności (ang. cost effectiveness ratio)
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CIT/CT</b>	immunochemioterapia/chemioterapia
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
<b>CR</b>	odpowiedź całkowita na leczenie (ang. complete response)
<b>CRS</b>	zespół uwalniania cytokin (ang. cytokine release syndrome)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
<b>DGHO</b>	Niemieckie Towarzystwo Hematologii i Onkologii Medycznej (niem. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie)
<b>DLBCL</b>	chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. diffuse large B-cell lymphoma)
<b>DOR</b>	czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. duration of response)
<b>ECOG</b>	skala Eastern Cooperative Oncology Group
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>G-BA</b>	Der Gemeinsamer Bundesausschuss
<b>GGN</b>	górnа granicа normy
<b>HGBCL</b>	chłoniak o wysokim stopniu złośliwości z komórek B (ang. high-grade B-cell lymphoma)
<b>HR</b>	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)

<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>ICANS</b>	zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ang. immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome)
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
<b>IRC</b>	niezależna komisja centralna (ang. independent central review)
<b>ITT</b>	analiza zgodna z zamiarem leczenia (ang. intention-to-treat analysis)
<b>KK/KW</b>	konsultant krajowy/a / konsultant wojewódzki/a
<b>LEN</b>	lenalidomid
<b>LON</b>	lonkastuksymab tezyryna
<b>LY</b>	lata życia (ang. life years)
<b>MAIC</b>	porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (ang. matching-adjusted indirect comparison)
<b>MD</b>	różnica średnich (ang. mean difference)
<b>MID</b>	minimalnie istotna różnica
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>N/O</b>	nie osiągnięto
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NHL</b>	chłoniak nieziarniczy (ang. non-Hodking lymphoma)
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NOS</b>	bliżej nieokreślony (ang. not otherwise specified)
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. odds ratio)
<b>ORR</b>	odpowiedź na leczenie (ORR, ang. overall response rate)
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
<b>PBD</b>	pirolobenzodiazepiny
<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free survival)
<b>PIX</b>	piksantron
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PL</b>	program lekowy
<b>PLC</b>	placebo
<b>PMBCL</b>	pierwotny chłoniak śródpiersia z komórek B
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>POLA</b>	polatuzumab wedotyny
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
<b>R/R DLBCL</b>	nawrotowy lub oporny chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. Relapsed-Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)

<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	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)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	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)
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
<b>SAE</b>	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (ang. standard error)
<b>SEOM-GOTEL</b>	Spanish Society of Medical Oncology - Oncology Group for the Treatment and Study of Lymphomas
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>TAFA</b>	tafasytamab
<b>TEAE</b>	zdarzenie niepożądane zaistniałe w czasie leczenia
<b>Technologia</b>	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
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>UE</b>	Unia Europejska
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji (UoR)</b>	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.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146).
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	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.
<b>ZN</b>	Zorginstituut Nederland

## Spis treści

<b>1. Informacje o wniosku</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
<b>3. Problem decyzyjny</b>	<b>10</b>
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	17
3.5. Refundowane technologie medyczne	19
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	19
<b>4. Ocena analizy klinicznej</b>	<b>21</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	21
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	21
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	22
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	22
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	26
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	26
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności wg badania LOTIS-2	26
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa wg badania LOTIS-2	29
4.2.1.3. Wyniki porównania pośredniego (MAIC)	29
4.2.1.4. Wyniki prostego zestawienia danych dla porównania LON vs CAR-T	31
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	32
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	32

<b>5. Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>35</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	35
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	35
5.1.2. Dane wejściowe do modelu .....	35
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	36
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej .....	36
5.2.2. Wyniki analizy progowej .....	37
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości.....	37
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	38
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	38
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu.....	39
5.3.3. Ocena walidacji.....	39
5.3.4. Obliczenia własne Agencji .....	39
<b>6. Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>41</b>
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	41
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy .....	41
6.1.2. Dane wejściowe do modelu .....	41
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	42
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	43
6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy .....	44
6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości.....	44
6.3.3. Obliczenia własne Agencji .....	44
<b>7. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>45</b>
<b>8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>46</b>
<b>9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>48</b>
<b>10. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>49</b>
<b>11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>53</b>
<b>12. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>54</b>
<b>13. Źródła.....</b>	<b>55</b>
<b>14. Załączniki.....</b>	<b>58</b>

## 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 25.03.2024 r.  
PLR.4500.2926.2023.19.PRU

---

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Zynlonta (lonkastuksymab tezyryna), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiol. 10 mg, GTIN 07350031444049
- 

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:
- 

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/wnioskodawca:

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)  
SE-112 76 Sztokholm  
Szwecja

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 25.03.2024 r., znak PLR.4500.2926.2023.19.PRU (data wpływu do AOTMiT 25.03.2024 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 Zynlonta (lonkastuksymab tezyryna), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiol. 10 mg, GTIN 07350031444049, we wskazaniu leczenia 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 25.04.2024 r., znak OT.423.1.21.2024.2.PG. Wnioskodawca przekazał uzupełnienia w dniu 03.06.2024 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. Zynlonta (lonkastuksymab tezyryny) stosowana w monoterapii w leczeniu chorych dorosłych z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, wersja 1.1, MAHTA sp. z o.o., Warszawa, 03.06.2024 r.
- Analiza kliniczna. Zynlonta (lonkastuksymab tezyryny) stosowana w monoterapii w leczeniu chorych dorosłych z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, wersja 1.1, MAHTA sp. z o.o., Warszawa, 03.06.2024 r.
- Analiza ekonomiczna. Zynlonta (lonkastuksymab tezyryny) stosowana w monoterapii w leczeniu chorych dorosłych z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, wersja 1.1, MAHTA sp. z o.o., Warszawa, 03.06.2024 r.
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Zynlonta (lonkastuksymab tezyryny) stosowana w monoterapii w leczeniu chorych dorosłych z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, wersja 1.1, MAHTA sp. z o.o., Warszawa, 03.06.2024 r.

### 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

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN</b>	Zynlonta, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiol. 10 mg, GTIN 07350031444049
<b>Kod ATC</b>	L01FX22 (leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i połączenia przeciwciała z lekiem, inne przeciwciała monoklonalne i połączenia przeciwciała z lekiem)
<b>Substancja czynna</b>	lonkastuksymab tezyryna
<b>Droga podania</b>	dożylna
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka produktu leczniczego Zynlonta wynosi 0,15 mg/kg mc. co 21 dni przez 2 cykle, a następnie 0,075 mg/kg mc. co 21 dni w kolejnych cyklach aż do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Produkt leczniczy Zynlonta jest przeznaczony do podania dożylnego. Infuzje podaje się przez 30 minut przez linię dożylną.
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Lonkastuksymab tezyryny jest koniugatem przeciwciała z lekiem (ADC) skierowanym przeciwko CD19. Składnik przeciwciała monoklonalnego IgG1 kappa wiąże się z ludzkim CD19, białkiem transbłonowym występującym na powierzchni komórek linii B. Składnikiem małowcząsteczkowym jest SG3199, dimer PBD i środek alkilujący. Po związaniu się z CD19 następuje internalizacja lonkastuksymabu tezyryny, a następnie uwolnienie SG3199 poprzez rozszczepienie proteolityczne. Uwolniony SG3199 wiąże się z rowkiem mniejszym DNA i tworzy wysoce cytotoksyczne sieciowanie między pasmami DNA, powodując następnie śmierć komórki.
<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	Leczenie chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL)
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	<p><b>1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>wiek 18 lat i powyżej;</li> <li>stan sprawności 0-2 według skali ECOG;</li> <li>brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</li> <li>brak nadwrażliwości na którykolwiek lek lub białka mysie lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku;</li> <li>nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń;</li> <li>nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie, aktualne ChPL</li> <li>adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;</li> <li>wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</li> <li>zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.</li> </ol> <p><b>1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii:</b></p> <p>(...)</p> <p><b>1.2.4. lonkastuksymab tezyryny w monoterapii</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>potwierdzony histologicznie chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL) lub chłoniak z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (HGBCL);</li> <li>nawrót choroby lub oporność na ostatnią linię leczenia zdefiniowana jako nieosiągnięcie całkowitej remisji;</li> <li>zastosowanie wcześniej co najmniej 2 linii leczenia.</li> </ol>
<b>Określenie czasu leczenia w programie</b>	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.

Źródło: ChPL Zynlonta; projekt programu lekowego MZ



## 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.

DLBCL jest chorobą o zróżnicowanych cechach klinicznych, morfologicznych i genetycznych, obejmującą szereg postaci, jak m.in. chłoniak o wysokim stopniu złośliwości (ang. high-grade B-cell lymphoma, HGBCL). Charakterystyczną cechą HGBCL jest występowanie kilku nieprawidłowości genetycznych jednocześnie, takich jak występowanie podwójnej translokacji genów MYC i BCL2 (double hit) oraz z możliwym wystąpieniem translokacji BCL6 (triple hit). Chłoniaki z tego typu nieprawidłowościami charakteryzuje wysoki poziom agresywności.

### 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 ok. 20-30% chorych z DLBCL występuje nawrót choroby, a u 10-15% chorych występuje pierwotna oporność na leczenie.

Chłoniaki klasyfikowane jako HGBCL stanowią od 5% do 10% przypadków DLBCL.

### 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.423.1.10.2024, 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 2015-2021**

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: 12.06.2024]

#### 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	I-VI 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 (CAR-T AX) oraz tisagenlecleucel (CAR-T 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	I-VI 2023
piksantron (PIX)	67	51	64	31	10
polatuzumab wedotyny (POLA)	-	-	-	127	147
aksykabtagen cyloleucel (CAR-T AX)	-	-	-	7	15
tisagenlecleucel (CAR-T 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.12FM, wg bazy SWIAD

Opcje terapeutyczne		2022		I-VI 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	CAR-T AX	7	9,9	15	20,0
	CAR-T TIS	17	23,4	19	24,7
TAFa		-	-	13	0,36

PIX, piksantron; POLA, polatumumab wedotyny; CAR-T AX, aksykabtagen cyloleuceł; CAR-T TIS, tisagenlecleuceł; TAFa, tafasytamab

### 3.3.3. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac analitycznych wystąpiono z prośbą o opinię do 7 ekspertów klinicznych. Otrzymano dwie odpowiedzi, w których odniesiono się do liczebności populacji wnioskowanej.

Prof. Jurczak szacuje, że ok. 400 chorych z DLBCL rocznie będzie leczonych w 3. lub kolejnych liniach leczenia, natomiast ok. 60 z nich skorzysta z terapii lonkastuksymabem tezyryny (LON) w wyniku jego refundacji. Z kolei, prof. Góra-Tybor sugeruje, że spośród nawrotowych pacjentów DLBCL (ok. 1200 chorych), blisko 20% z nich może zostać objętych terapią LON.

W zakresie pacjentów z HGBCL, zapadalność jest niższa i prof. Jurczak szacuje ok. 100 przypadków rocznie, w tym 15 z nich mogłoby być leczonych LON w wyniku refundacji.

Tabela 8. Podsumowanie opinii eksperckich w zakresie liczebności populacji wnioskowanej

Ekspert kliniczny	Obecna liczba chorych we wnioskowanym wskazaniu, w Polsce	Zapadalność	Pacjenci, u których LON byłby stosowany w wyniku refundacji	Źródło informacji
<b>Chorzy z nawrotowym lub opornym DLBCL w 3. lub kolejnych liniach leczenia</b>				
prof. dr hab. n. med. Wojciech Jurczak Ekspert NIO <sup>a</sup>	-	400 chorych [1450 nowych przypadków DLBCL rocznie: 90% (ok. 1300) leczonych onkologicznie w 1. linii leczenia, z których 40% (ok. 500) leczonych onkologicznie w 2. linii leczenia, i ok 300 leczonych onkologicznie w 3. linii leczenia przy dalszych 100 leczonych onkologicznie w 4. i dalszych liniach leczenia]	Ok. 60 chorych rocznie	MPZ i rejestr Arboe 2019
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
<b>Chorzy z HGBCL w 3. lub kolejnych liniach leczenia</b>				
prof. dr hab. n. med. Wojciech Jurczak Ekspert NIO <sup>a</sup>	-	100 chorych [200 nowych przypadków HGBCL rocznie: 90% (ok. 180) leczonych onkologicznie w 1. linii leczenia, z których 60% (ok. 100) leczonych onkologicznie w 2. linii leczenia, i ok 70 leczonych onkologicznie w 3. linii leczenia przy dalszych 30 leczonych onkologicznie w 4 i dalszych liniach]	Ok. 15 chorych rocznie	MPZ i rejestr Arboe 2019

a) Kierownik Pododdziału Leczenia Nowotworów Układu Chłonnego Narodowego Instytutu Onkologii w Krakowie

DLBCL, chłoniak rozlany z dużych komórek B; HGBCL, chłoniak z komórek B o wysokim stopniu złośliwości; KW, konsultant wojewódzki/a; LON, lonkastuksymab tezyryny; MPZ, mapy potrzeb zdrowotnych

### 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, high-grade B-cell lymphoma, HGBCL, guidelines, management, recommendations, consensus, statement, treatment*. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 11.06.2024 r.

Do niniejszej analizy włączono najnowsze wytyczne praktyki klinicznej opublikowane w latach 2023-2024 mając na uwadze widoczny postęp w zakresie nowych opcji terapeutycznych w leczeniu DLBCL oraz fakt, że wnioskowana terapia została dopuszczona do obrotu końcem 2022 r.

Włączono 4 dokumenty wytycznych zagranicznych, tj. NCCN 2024 (USA), DGHO 2024 (Niemcy), SEOM-GOTEL 2023 (Hiszpania) oraz ESMO 2023 (Europa), jak również jedyne dostępne wytyczne polskie – PTOK 2020 (wyjątek od przyjętych założeń).

Jedynie wytyczne amerykańskie (NCCN 2024) i niemieckie (DGHO 2024) odnoszą się do wnioskowanej technologii w przedmiotowym wskazaniu. Zgodnie z NCCN 2024, terapia lonkastuksymabem tezyryny jest zalecaną opcją terapeutyczną w 3. i kolejnej linii leczenia pacjentów z R/R DLBCL oraz HGBCL. Jednak wśród preferowanych terapii NCCN wskazuje głównie CAR-T oraz przeciwciała bispecyficzne. W przypadku DGHO 2024, lonkastuksymab tezyryna jest zalecany jako jedna z opcji leczenia u pacjentów niekwalifikujących się do CAR-T, ale w kolejnych nawrotach DLBCL.

W przypadku polskich wytycznych (PTOK 2020) zalecanym postępowaniem u chorych niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych ( $\geq 3$  linii leczenia) jest zastosowanie polatuzumabu wedotyiny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (POLA+BR) bądź piksantron. PTOK dodaje również, że w związku ze złym rokowaniem pacjentów nieodpowiadających na 2. linię leczenia należy rozważyć inne terapie najlepiej w ramach badań klinicznych nad nowymi cząstkami.

Wytyczne europejskie podkreślają istotną rolę terapii CAR-T i przeciwciał bispecyficznych w R/R DLBCL (ESMO 2023). Rekomendacje hiszpańskie (SEOM-GOTEL 2023) wskazują, że w przypadku nawrotu po wysokodawkowej chemioterapii lub CAR-T lub u chorych, którzy nie są kandydatami do terapii CAR-T, można zastosować POLA+BR, TAF+LEN, piksantron lub paliatywną konwencjonalną chemioterapię w niskich dawkach. Natomiast leczenie przeciwciałami bispecyficznymi lub innymi nowymi lekami w ramach badania klinicznego jest również wysoce zalecane (SEOM-GOTEL 2023).

**Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Wytyczne krajowe</b>	
<b>PTOK 2020 (Polska)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• W każdym przypadku podejrzenia nawrotu DLBCL zaleca się biopsję potwierdzającą (IA).</li> <li>• 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).</li> <li>• 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).</li> <li>• Przed auto-HSCT zaleca się przeprowadzenie badania PET (IIB).</li> <li>• W przypadku lokoregionalnych nawrotów choroby, zwłaszcza będących zmianami PET(+) po zakończeniu leczenia ratunkowego, należy rozważyć okołotransplantacyjną radioterapię (IIB).</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>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).</li> <li>Niektórzy pacjenci z nawrotem choroby po auto-HSCT mogą być potencjalnymi kandydatami do leczenia ratunkowego kolejnej linii i procedury allo-HSCT (IIB).</li> <li>Rokowanie u chorych na DLBCL, którzy nie odpowiedzieli na leczenie II linii, jest złe – odsetki 1–3-letnich OS nie przekraczają 10%. <b>W takim przypadku pacjenci powinni być kwalifikowani do leczenia kolejnej linii, najlepiej w ramach badań klinicznych nad nowymi cząstkami.</b> 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.</li> </ul> <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>
<b>Wytyczne zagraniczne</b>	
<b>NCCN 2024 v.2 (USA)</b>	<p><b>Zalecenia dotyczą pacjentów z opornym/nawrotowym chłoniakiem z rozlanych komórek B (DLBCL):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Terapie III i kolejnej linii: <ul style="list-style-type: none"> <li>Preferowane terapie angażujące komórki T: <ul style="list-style-type: none"> <li>CAR-T anti-CD19 (preferowane jeśli nie były wcześniej zastosowane): aksykabtagen ciloleucel; lisocabtagene maraleucel, tisagenlecleucel;</li> <li>terapię bispecyficzne (po <math>\geq 2</math> liniach leczenia systemowego, w tym u pacjentów z progresją choroby po przeszczepie lub terapii CAR-T): epkoritamab; glofitamab;</li> </ul> </li> <li>Inne rekomendowane opcje terapeutyczne: <ul style="list-style-type: none"> <li><b>lonkastuksymab tezyryna;</b></li> <li>selineksor (+ u pacjentów z progresją choroby po przeszczepie lub terapii CAR-T).</li> </ul> </li> <li>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"> <li>terapię II linii, u chorych niekwalifikujących się do przeszczepienia: terapie CAR-T– lisocabtagene maraleucel; polatuzumab wedotyny <math>\pm</math> bendamustyna <math>\pm</math> rytuksymab; tafasytamab <math>\pm</math> lenalidomid;</li> <li>terapię II linii, u chorych kwalifikujących się do przeszczepienia: DHA (deksametazon, cytarabina) + pochodna platyny (karboplatyna, cisplatyna lub oksaliplatyna) <math>\pm</math> rytuksymab; GDP (gemcytabina, deksametazon, cisplatyna) <math>\pm</math> rytuksymab lub (gemcytabina, deksametazon, karboplatyna) <math>\pm</math> rytuksymab; ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd) <math>\pm</math> rytuksymab;</li> <li>terapię II linii w przypadku, gdy nawrót nastąpił po <math>&lt; 12</math> miesiącach lub stwierdzenia oporności pierwotnej: terapie CAR-T – aksykabtagen ciloleucel; lisocabtagene maraleucel (<i>kategoria 1</i>).</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p>W przypadku podtypu HGBCL, choroby nawrotowej lub odpornej na leczenie, zalecane jest takie samo postępowanie jak w DLBCL.</p> <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>
<b>DGHO 2024 (Niemcy)</b>	<p><b>Zalecenia dotyczą pacjentów z opornym/nawrotowym chłoniakiem z rozlanych komórek B (DLBCL):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W przypadku pacjentów po pierwszym nawrocie choroby (<math>\leq 12</math> mies.) lub u opornych na leczenie standardem postępowania jest terapia CAR-T. W przypadku kolejnego nawrotu i oporności na CAR-T należy rozważyć allogeniczny SCT lub przeciwciała bispecyficzne (glofitamab lub epkorytamab).</li> <li>W przypadku chorych z nawrotem <math>&gt; 12</math> mies., którzy kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych krwi, standardem leczenia pozostaje chemioterapia wysokodawkowa, a następnie autologiczny SCT. U pacjentów, u których wysokie dawki leków nie mogą być stosowane, zaleca się terapię POLA+BR lub TAFA+LEN lub immunochemioterapię (np. R-GemOx).</li> <li>U pacjentów, u których wystąpił drugi nawrót, należy zawsze rozważyć terapię CAR-T.</li> <li><b>Wśród pacjentów słabych (frail), niekwalifikujących się do CAR-T</b> należy rozważyć w pierwszej kolejności terapię celowaną POLA+BR lub TAFA+LEN lub immunochemioterapię lub BSC. <b>W przypadku</b></li> </ul>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><b>kolejnych nawrotów lub oporności na którąś z ww. opcji leczenia należy rozważyć:</b> przeciwciała bispecyficzne (glofitamab/epokrytamab) lub terapię celowaną (POLA+BR/TAFA+LEN), lub <b>lonkastuksymab tezyrynę</b>, lub immunochemioterapię, lub terapie eksperymentalne, lub BSC.</p> <p><i>Brak informacji na temat poziomu rekomendacji lub siły zaleceń.</i></p>
<p><b>ESMO 2023 (Europa)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku pacjentów z progresją lub nawrotem DLBCL, szczególnie w ciągu roku od leczenia pierwszego rzutu, rekomendowane jest: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ przeprowadzenie nowej biopsji celem potwierdzenia diagnozy i stopnia złośliwości chłoniaka;</li> <li>○ terapia CAR-T u pacjentów bez przeciwwskazań (możliwych do zakwalifikowania do danej terapii);</li> <li>○ lub rozważenie nowych opcji leczenia u pacjentów starszych lub słabych (frail), jak np. TAFA+LEN, polatuzumab, rytuksymab, bendamustyna lub przeciwciała bispecyficzne.</li> </ul> </li> <li>• Nowe opcje leczenia, takie jak terapia CAR-T i przeciwciała bispecyficzne jeszcze bardziej poprawią wyniki leczenia pacjentów wysokiego ryzyka.</li> </ul> <p><i>Brak informacji na temat poziomu rekomendacji lub siły zaleceń.</i></p>
<p><b>SEOM-GOTEL 2023 (Hiszpania)</b></p>	<p><b>Zalecenia dotyczą pacjentów z opornym/nawrotowym chłoniakiem z rozlanych komórek B (DLBCL):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U kwalifikujących się chorych, w przypadku pierwszego nawrotu/oporności na leczenie, należy zastosować chemioterapię 2. linii a następnie HDT u chorych wykazujących chemowrażliwość [rekomendacja IIA];</li> <li>• Chorzy z pierwszym R/R DLBCL niekwalifikujący się do HDT powinni być leczeni konwencjonalną chemioterapią 2. linii [rekomendacja IIIA];</li> <li>• Obecnie stosowanie terapii CAR-T w pierwszym nawrocie DLBCL nie jest jak dotąd uzasadnione, chociaż zalecenie to może zostać zmodyfikowane w najbliższej przyszłości [rekomendacja IIC];</li> <li>• Chorzy, u których nie uzyskano odpowiedzi lub u których doszło do nawrotu po HDT mogą być kandydatami do terapii CAR-T [rekomendacja IIIA];</li> <li>• <b>W przypadku nawrotu po HDT i terapii CAR-T lub u chorych, którzy nie są kandydatami do terapii CAR-T, można zastosować POLA+BR, TAFA+LEN, piksantron lub paliatywną konwencjonalną chemioterapię w niskich dawkach. Leczenie przeciwciałami bispecyficznymi lub innymi nowymi lekami w ramach badania klinicznego jest wysoce zalecane [rekomendacja IIIA].</b></li> </ul> <p><i>Do przypisania poziomów dowodów i stopni zaleceń wykorzystano system stopniowania zaleceń The Infectious Diseases Society of America-US Public Health Service Grading System for Ranking Recommendations in Clinical Guidelines:</i></p> <p><u><i>Siła rekomendacji:</i></u></p> <p><i>A – Zarówno silne dowody na skuteczność, jak i znaczne korzyści kliniczne potwierdzają zalecenie stosowania analizowanej interwencji. Należy zawsze oferować.</i></p> <p><i>B – Umiarkowane dowody skuteczności lub silne dowody na skuteczność, ale ograniczoną kliniczną korzyść interwencji, potwierdzają zalecenie stosowania. Powinno być ogólnie oferowane/zalecane.</i></p> <p><i>C – Dowody na skuteczność nie są wystarczające do poparcia zalecenia lub przeciwko stosowaniu rozważanej interwencji, lub dowody na skuteczność nie przewyższają niepożądanych skutków (np. toksyczności leku) bądź kosztów chemoprotekcyjnej i alternatywnych opcji leczenia. Zalecenie opcjonalne.</i></p> <p><i>D – Umiarkowane dowody na brak skuteczności lub wystąpienie niepożądanych wyników potwierdzają nierekomendowanie danej interwencji. Nie powinna być ogólnie oferowana.</i></p> <p><i>E – Dobrej jakości dowody wskazują na brak skuteczności i wystąpienie niepożądanych wyników potwierdzając nierekomendowanie danej interwencji. Nie powinno być nigdy oferowane.</i></p> <p><u><i>Poziom dowodów</i></u></p> <p><i>I – Dowody pochodzące z co najmniej 1 prawidłowo przygotowanego RCT</i></p> <p><i>II – Dowody pochodzące z co najmniej 1 poprawnie zaprojektowanego badania klinicznego bez randomizacji, z badań kohortowych lub kliniczno-kontrolnych (&gt; 1 ośrodek) lub wielokrotnych serii przypadków lub mierzalnych wyników niekontrolowanych badań eksperymentalnych</i></p> <p><i>III – Dowody pochodzące z opinii eksperckich bazujących na klinicznym doświadczeniu, badań opisowych czy raportów grona eksperckiego</i></p>

BSC, najlepsza opieka wspomagająca (ang. best supportive care); CAR-T, komórki T z chimerowym receptorem antygenowym; DGHO, Niemieckie Towarzystwo Hematologii i Onkologii Medycznej; DLBCL, chłoniak rozlany z dużych komórek B; ESMO, European Society for Medical Oncology; HDT, chemioterapia wysokodawkowa; HGCL, chłoniak z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (High-Grade B-Cell Lymphomas); NCCN, National Comprehensive Cancer Network; PTOK, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; SEOM-GOTEL, Spanish Society of Medical Oncology - Oncology Group for the Treatment and Study of Lymphomas

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono z prośbą o opinię do 7 ekspertów klinicznych. Otrzymano dwie odpowiedzi, w których odniesiono się do rekomendowanych technologii w przedmiotowym wskazaniu.

Eksperti zgodnie wskazują, że technologia wnioskowana, tj. lonkastuksymab tezyryny (LON), jest istotną alternatywą dla obecnie refundowanych terapii pacjentów z nawrotowym/opornym (R/R) DLBCL ≥ 3 linii leczenia.

Jak podkreśla prof. Góra-Tybor, zarówno LON, jak i przeciwciała bispecyficzne są jedyną terapią dającą szansę na wydłużenie przeżycia u pacjentów po niepowodzeniu terapii CAR-T. Prof. Jurczak dodaje, że refundacja kolejnej technologii lekowej, jaką jest LON, umożliwi najlepszy wybór terapii u konkretnego chorego, co może zmniejszyć liczbę powikłań, a tym samym być postępowaniem efektywnym farmako-ekonomicznie.

Eksperti szacują, że w wyniku refundacji LON zmniejszy się udział pacjentów w zakresie immunochemioterapii, ale i terapii celowanej polatuzumabem w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (POLA+BR) o blisko połowę dotychczasowych udziałów. Prof. Jurczak wskazuje, że podobnie zmniejszy się odsetek leczonych tafasytamabem w skojarzeniu z lenalidomidem (Tafa+LEN).

**Tabela 10. Podsumowanie opinii eksperckich w zakresie rekomendowanych technologii medycznych**

Ekspert kliniczny	Podsumowanie opinii
<p><b>prof. Wojciech Jurczak</b> Ekspert NIO<sup>a</sup></p>	<p>Ekspert zaznacza, że w ostatnich 6 mies. (stan na 12 maja 2024 r.) nastąpił wzrost dostępności nowych technologii medycznych finansowanych w ramach NFZ u chorych na chłoniaki, co umożliwia leczenie, alternatywne dla klasycznej immunochemioterapii, mało przydatnej w przypadkach opornych/ nawrotowych. Pewnym problemem pozostaje jednak brak refundacji wszystkich metod – ich dostępność, nie spowoduje już dalszego wzrostu kosztów leczenia (będzie dotyczyć tej samej grupy chorych), umożliwi natomiast najlepszy wybór terapii u konkretnego chorego, co może zmniejszyć liczbę powikłań, a tym samym być postępowaniem efektywnym farmako-ekonomicznie.</p> <p>Wśród obecnie stosowanych technologii opcjonalnych do wnioskowanej, ekspert jako najsukuteczniejsze wymienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• terapię CAR-T stosowaną u ok. 15% pacjentów (po refundacji LON: zwiększy się do 25%),</li> <li>• oraz niedawno opiniowane przez Prezes Agencji przeciwciała bispecyficzne, tj. glofitamab i epkorytamab (po refundacji LON: będą stosowane u ok. 10% pacjentów);</li> </ul> <p>Terapią najtańszą i również obecnie stosowaną są u blisko 35% pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• paliatywne schematy immunochemioterapii [R-GDP (gemcytabina + deksametazon + cisplatyna + rytuksymab); R-GemOx (oksalipatyna + gemcytabina + rytuksymab) etc.], a po refundacji LON: zmniejszy się do 25%.</li> </ul> <p>Wśród pozostałych opcji terapeutycznych ekspert wymienia również terapie celowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• POLA+BR u ok. 30% pacjentów;</li> <li>• Tafa+LEN u ok. 20% pacjentów.</li> </ul> <p>Ekspert zaznacza, że terapia celowana z POLA+BR, Tafa+LEN oraz technologia wnioskowana LON dotyczą bardzo podobnej grupy chorych. Stąd też 50% chorych w chwili obecnej leczonych terapią celowaną i 40% chorych po objęciu refundacją LON, tzn. szacunkowo udziały POLA+BR oraz Tafa+LEN zmniejszą się o połowę (odpowiednio do 15% i 10%), natomiast leczeniem LON zostanie objętych 15% pacjentów.</p> <p>Ekspert dodaje również, że przy wyborze chorych do leczenia LON, należy zwrócić uwagę na stosunkowo małą liczbę efektów działań niepożądanych. Inna toksyna komórkowa, niż auresstatyna zastosowana w polatuzumabie, pozwala na brak oporności krzyżowej.</p> <p>Wśród subpopulacji, które mogą nie skorzystać z terapii LON ekspert wymienia chorych w złym stanie ogólnym, z dużą masą guza, oporni na wcześniejszą linię chemioterapii. Dodaje też, że należy się spodziewać niższych odpowiedzi u chorych z HGBCL, oraz u pacjentów z pierwotną opornością.</p>
<p><b>prof. Joanna Góra-Tybor</b> KW w dz. hematologii</p>	<p>Spośród terapii 3-linii najsukuteczniejsze 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 lub przeciwciała skoniugowane z lekiem cytotoksycznym (LON). Przeciwciała bispecyficzne i przeciwciała sprzężone z cytostatykiem są również jedyną terapią dającą szansę na wydłużenie przeżycia u pacjentów po niepowodzeniu terapii CAR-T. W przypadku uzyskania CR/PR mogą być terapią pomostową do allogenicznego przeszczepienia 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"> <li>• 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);</li> <li>• POLA+BR: u ok. 20% pacjentów;</li> <li>• Tafa+LEN: u ok. 10% pacjentów;</li> <li>• terapia CAR-T: u ok. 45% pacjentów (technologia najsukuteczniejsza);</li> <li>• lenalidomid + rytuksymab (LEN+R): u ok. 5% pacjentów.</li> </ul> <p>W wyniku refundacji LON, zmniejszą się udziały POLA+BR oraz chemioimmunoterapii o blisko połowę.</p>

a) Kierownik Pododdziału Leczenia Nowotworów Układu Chłonnego Narodowego Instytutu Onkologii w Krakowie

DLBCL, chłoniak rozlany z dużych komórek B; HGBCL, chłoniak z komórek B o wysokim stopniu złośliwości; KW, konsultant wojewódzki/a; LON, lonkastuksymab tezyryna

### 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, cyklofosfamid, 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, pegasparaza, tioguanina, winkrystyna, pleryksafor, rytuksymab;

Obwieszczenie MZ zawierające ceny refundowanych leków znajduje się w rozdziale 14.

### 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"> <li>• polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (POLA + BR);</li> <li>• tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem (TAFA + LEN);</li> <li>• terapia CAR-T:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ aksykabtagen cyloleucel (CAR-T AX);</li> <li>○ tisagenlecleucel (CAR-T TIS);</li> </ul> </li> <li>• chemioterapia/immunochemioterapia:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ R-GemOx: (oksalipłatyna, gemcytabina) + rytuksymab;</li> <li>○ R-DHAP: (deksametazon, cytarabina) + pochodna platyny + rytuksymab;</li> <li>○ R-ICE: (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd) + rytuksymab;</li> <li>○ R-GDP: (gemcytabina + deksametazon + cisplatyna) + rytuksymab;</li> <li>○ DHAP: (deksametazon, cytarabina) + pochodna platyny;</li> <li>○ ICE: (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd);</li> <li>○ GDP: (gemcytabina + deksametazon + cisplatyna).</li> </ul> </li> </ul>	<p>Wnioskodawca uzasadnia wybór potencjalnych komparatorów aktualną praktyką kliniczną w Polsce na podstawie przeprowadzonego wywiadu wśród ekspertów klinicznych, treścią najnowszych wytycznych NCCN 2024 (USA) i DGHO 2024 (Niemcy) oraz informacjami dot. refundacji poszczególnych opcji terapeutycznych w analizowanym wskazaniu.</p>	<p>Wybór uznaje się za prawidłowy, zgodny z aktualną wiedzą medyczną i statusem refundacyjnym.</p>

#### **Komentarz Analityków:**

Eksperti kliniczni poproszeni przez Agencję o opinię do wnioskowanej technologii wskazywali terapię celowaną POLA+BR czy TAFA+LEN, immunochemioterapię (jak np. R-DHAP, R-ICE, R-GDP, R-GemOx) oraz terapie CAR-T jako główne technologie opcjonalne we wnioskowanym wskazaniu (>10% pacjentów). Terapie CAR-T są wskazywane przez ekspertów jako technologie najskuteczniejsze w przedmiotowym wskazaniu i zgodnie ze zdaniem ekspertów, refundacja lonkastuksymabu tezyryny (LON) może nie mieć wpływu na udział pacjentów leczonych CAR-T lub też nawet zwiększyć jej zastosowanie do 25%. Jedyne wpływy refundacji LON w opinii ekspertów zaobserwowano w przypadku terapii celowanych (POLA+BR i TAFA+LEN) oraz immunochemioterapii. Wspomniane leczenie celowane zostało również scharakteryzowane przez wnioskodawcę jako komparator główny, a immunochemioterapia oraz CAR-T jako komparator dodatkowy.

Jak wskazują najnowsze wytyczne niemieckie (DGHO 2024), LON można rozważyć w szczególności u osób niekwalifikujących się do CAR-T, w wyniku kolejnych nawrotów choroby lub oporności na stosowane leczenie, podobnie jak POLA+BR, Tafa+LEN, immunochemioterapię, przeciwciała bispecyficzne czy w ostateczności BSC. Wytyczne NCCN 2024 (USA) nie sugerują jednoznacznie czy LON powinien być stosowany u pacjentów niekwalifikujących się do CAR-T, wskazują wnioskowaną terapię jako opcję alternatywną.

Mając powyższe na uwadze dobór komparatorów uznaje się za prawidłowy, jednak największe zmiany w działaniach terapii mogą być obserwowane przy leczeniu celowanym, tj. POLA+BR oraz Tafa+LEN.

## 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"> <li>dorośli chorzy na opornego/nawrotowego DLBCL i HGBCL po <math>\geq 2</math> wcześniejszych liniach leczenia systemowego</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>niezgodna z kryteriami włączenia, np. I linia leczenia DLBCL, inne chłoniaki NHL</li> <li>populacja azjatycka (wyłącznie)</li> </ul>	-
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zynlonta (lonkastuksymab tezyryny)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>inna niż wymieniona</li> </ul>	-
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> <li>POLA+BR</li> <li>TAFA+LEN</li> <li>CAR-T: CAR-T AX oraz CAR-T TIS</li> <li>CIT/CT: R-GemOx: (oksaliplatyna, gemcytabina) + rytuksymab; R-DHAP: (deksametazon, cytarabina) + pochodna platyny + rytuksymab; R-ICE: (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd) + rytuksymab; R-GDP: (gemcytabina + deksametazon + cisplatyna) + rytuksymab; DHAP: (deksametazon, cytarabina) + pochodna platyny; ICE: (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd); GDP (gemcytabina + deksametazon + cisplatyna).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>niezgodny z założonymi</li> </ul>	-
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie wolne od progresji choroby;</li> <li>przeżycie całkowite;</li> <li>przeżycie wolne od nawrotu;</li> <li>odpowiedź na leczenie;</li> <li>jakość życia;</li> <li>profil bezpieczeństwa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>niezgodne z założonymi</li> </ul>	-
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz);</li> <li>badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa);</li> <li>badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa);</li> <li>badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji);</li> <li>badania, w których udział brało co najmniej 20 chorych w grupie;</li> <li>publikacje pełnotekstowe;</li> <li>publikacje w językach: polskim i angielskim</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przeglądy niesystematyczne;</li> <li>opracowania pogładowe;</li> <li>opisy i serie przypadków;</li> <li>publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście;</li> <li>publikacje w językach innych niż polski lub angielski</li> </ul>	-

CAR-T AX, aksykabtagen cyloleucelu; CIT/CT, immunochemioterapię/chemioterapia; DLBCL, chłoniak rozlany z dużych komórek B; HGBCL, chłoniak o wysokim stopniu złośliwości; NHL, chłoniak nieziarnicy; POLA+BR, polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem; TAFA+LEN, tafaksymab w skojarzeniu z lenalidomidem; CAR-T TIS, tisagenlecleucel

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dla lonkastuksymabu tezyryny dokonano przeszukania w bazach głównych MEDLINE, EMBASE oraz The Cochrane Library. Dodatkowo przeszukano rejestry badań klinicznych National Institutes of Health oraz EU Clinical Trials Register. Przeszukano też odniesienia bibliograficzne odnalezionych badań. Jako datę wyszukiwania podano 26.10.2023 r. [REDACTED]

Natomiast w wyniku uzupełnień wymagań minimalnych, przeprowadzono w dn. 08.03.2024 r. przeszukanie baz danych dla terapii CAR-T.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazie MEDLINE (via PubMed). Przeszukiwanie zostało przeprowadzone 14 czerwca 2024 r. W wyniku wyszukiwań własnych Agencji nie odnaleziono publikacji wpływających na zmianę wnioskowania przedstawionego w przeglądzie wnioskodawcy.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach przeglądu systematycznego dla lonkastuksymabu tezyryny (LON) nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących skuteczność LON z wybranymi komparatorami. Do analizy natomiast włączono:

- **badanie LOTIS-2** (wieloośrodkowe, otwarte, jednoramienne, fazy II), którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania LON u dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B – R/R DLBCL (w tym HGBCL) po 2. lub więcej liniach terapii systemowej (Caimi 2023, Spira 2022, Caimi 2021a – dane dla subpopulacji po niepowodzeniu CAR-T, Caimi 2021);
- 2 przeglądy systematyczne:
  - **Xu 2022** (przegląd właściwości farmakologicznych LON oraz ocena jego skuteczności i bezpieczeństwa w leczeniu R/R DLBCL), w którym potwierdza się skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa wnioskowanej technologii;
  - **Kim 2023** (ocena skuteczności leczenia ratunkowego w R/R DLBCL), gdzie stwierdzono, że w przypadku porównania terapii CAR-T z innymi terapiami zatwierdzonymi w leczeniu R/R DLBCL, w tym z LON, POLA+BR oraz TAF+LEN, nie zidentyfikowano żadnych istotnych różnic w głównych wynikach dotyczących skuteczności (szczegółowe informacje – AKL wnioskodawcy rozdz. 12.5.)
- **porównanie pośrednie MAIC** [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]
- **proste zestawienie danych dla porównania LON z terapiami CAR-T**, łączące 17 badań:
  - 4 dla CAR-T TIS: Ahmed 2023, Iacoboni 2021, Nasta 2022, JULIET (Schuster 2021);
  - 6 dla CAR-T AX: Grana 2021, CIBMTR (Jacobson 2022), ZUMA-1 (Neelapu 2023), Nastoupil 2020, CIBMTR (Shadman 2022), Spanjaart 2023;
  - 7 oceniających obie terapie: GELTAMO-GETH-TC (Bastos-Oreiro 2022), GLA-DRST (Bethge 2022), Bücklein 2023 (Bücklein 2023), NCCP (Kuhnl 2022), Kwon 2023, Riedell 2022, Sesques 2020.

#### 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><b>LOTIS-2</b> (Caimi 2023, Spira 2022, Caimi 2021a, Caimi 2021)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> ADC Therapeutics</p>	<p><b>Typ:</b> wieloośrodkowe, międzynarodowe, jednoramiennie, otwarte, badanie fazy II</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 28 szpitali w 4 krajach (USA, UK, Włochy i Szwajcaria)</p> <p><b>Randomizacja:</b> nd</p> <p><b>Zaślepienie:</b> nd</p> <p><b>Typ hipotezy:</b> nd</p> <p><b>Interwencja:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>lonkastuksymab tezyryny (LON) ambulatoryjnie, dożylnie, przez 30 min. raz na 3 tyg., w 1 dniu każdego 21-dniowego cyklu; dawka: 0,15 mg/kg masy ciała przez pierwsze 2 cykle, a następnie 0,075 mg/kg w kolejnych cyklach przez okres do 1 roku lub do nawrotu lub progresji choroby</li> <li>dotychczasowa doustna premedykacja deksametazonem 4 mg/dobę przez 3 dni</li> </ul> <p><b>Komparator:</b> nd</p> <p><b>Mediana follow up dla badania:</b> 7,8 miesiące (cut off: 15.09.2022)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>subpopulacja po niepowodzeniu CAR-T (Caimi 2021a): 7,8 mies. (cut off: 6.04.2020)</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów:</b> N=145 (DLBCL-NOS u 128 chorych, HGBCL z rearanżacją MYC i BCL2 i/lub BCL6 u 10 chorych oraz pierwotny chłoniak śródpiersia z komórek B (PMBCL) u 7 chorych)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>subpopulacja po niepowodzeniu CAR-T (Caimi 2021a): n= 13</li> </ul>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> r.ż.;</li> <li>rozpoznanie DLBCL, w tym DLBCL-NOS, HGBCL lub PMBCL, rearanżacjami MYC i BCL2 i/lub BCL6;</li> <li>nawracająca lub oporna na leczenie choroba po zastosowaniu <math>\geq 2</math> wielolekowych schematów leczenia systemowego;</li> <li>choroba mierzalna wg Lugano 2014;</li> <li>ECOG 0-2;</li> <li>potwierdzona biopsją ekspresja białka CD19, w przypadku stosowania wcześniej terapii ukierunkowanej na CD19;</li> <li>dostępność utrwalonych w formalinie wycinków tkanki guza zatopionych w bloczkach parafinowych, lub co najmniej 10 świeżo wyciętych, niebarwionych szkiełek histologicznych;</li> <li>właściwe funkcjonowanie narządów określone w badaniu przesiewowym;</li> <li>bezwzględna liczba neutrofilii <math>\geq 1,0 \times 103/\mu\text{l}</math> (bez czynników wzrostu przez co najmniej 72 godziny);</li> <li>liczba płytek krwi <math>\geq 75 \times 103/\mu\text{l}</math> bez transfuzji w czasie ostatnich 7 dni;</li> <li>aminotransferaza alaninowa, aminotransferaza asparaginianowa i gamma-glutamylotransferaza <math>\leq 2,5 \times \text{GGN}</math>;</li> <li>bilirubina całkowita <math>\leq 1,5 \times \text{GGN}</math> (chorzy z rozpoznaniem zespołem Gilberta do <math>\leq 3 \times \text{GGN}</math>);</li> <li>kreatynina we krwi <math>\leq 1,5 \times \text{GGN}</math> lub obliczony klirens kreatyniny <math>\geq 60</math> ml/min;</li> <li>zgoda na stosowanie wysoce skutecznej metody antykoncepcji;</li> <li>negatywny wynik testu ciążowego w czasie 7 dni przed rozpoczęciem podawania badanego leku (C1D1) w przypadku kobiet w wieku rozrodczym.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b> Patrz AKL wnioskodawcy rozdz. 12.8.1.1.</p>	<p><b>Pierwszorzędowy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ORR, tj. wskaźnik ogólnej odpowiedzi na leczenie definiowany jako odsetek odpowiedzi całkowitych (CR) i częściowych (PR) w ocenie niezależnej komisji centralnej (IRC);</li> </ul> <p><b>Kluczowe drugorzędowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>DOR, tj. czas trwania odpowiedzi;</li> <li>CR, tj. wskaźnik odpowiedzi całkowitej zdefiniowany jako odsetek chorych z najlepszą ogólną odpowiedzią na leczenie wg IRC;</li> <li>OS, tj. przeżycie całkowite;</li> <li>PFS, tj. przeżycie wolne od progresji;</li> <li>przeżycie wolne od nawrotów;</li> <li>jakość życia (Spira 2022)</li> <li>profil bezpieczeństwa.</li> </ul>

DLBCL, chłoniak rozlany z dużych komórek B; DLBCL-NOS, chłoniak rozlany z dużych komórek B bliżej nieokreślony; ECOG, skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group; GGN, górna granica normy; HGBCL, chłoniak z komórek B o wysokim stopniu złośliwości; LON, lonkastuksymab tezyryny; PMBCL, pierwotny chłoniak śródpiersia z komórek B; UK, Wielka Brytania

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

##### Ocena jakości badań pierwotnych

Wnioskodawca dokonał oceny wiarygodności oraz jakości metodologicznej badania jednoramiennego LOTIS- 2 zgodnie ze skalą NICE do oceny badań bez grupy kontrolnej. Wiarygodność oceniono na 7 w 8-punktowej skali NICE. Jeden punkt został odjęty za brak informacji o włączeniu pacjentów w sposób konsekwentny.

W przypadku badań włączonych do MAIC, [redacted]

**Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy**

Nie określono.

**Ograniczenia syntezy według wnioskodawcy**

- brak badań klinicznych z grupą kontrolną dla lonkastuksymabu tezyryny (ale projekt kluczowego badania został zatwierdzony przez EMA, a jego otwarty charakter jest akceptowalny);
- wyniki przedstawiono dla populacji obejmującej chorych na R/R DLBCL, w tym DLBCL NOS, HGBCL oraz PMBCL, zatem populacja wnioskowana jest węższa od tej w badaniu (nie obejmuje PMBCL). Trzeba mieć jednak na uwadze, że populacja wnioskowana stanowi ok. 95% populacji badanej, zatem pacjenci PMBCL nie mają istotnego wpływu na wyniki badania;
- nie odnaleziono badań obserwacyjnych dla lonkastuksymabu tezyryny stosowanego w populacji docelowej, przez co niemożliwa była ocena skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji;

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- w celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa LON względem CAR-T AX i CAR-T TIS, przedstawiono jedynie proste zestawienie danych.

**Komentarz analityków Agencji**

Ograniczenie analizy klinicznej wnioskodawcy stanowi brak randomizowanych badań bezpośrednich porównujących wnioskowaną technologię lekową z wybranymi komparatorami. W ramach przeglądu systematycznego włączono rejestracyjne badanie jednoramienne LOTIS-2 oraz wykonano porównanie pośrednie



techniką MAIC dla terapii celowanej i CIT/CT oraz przygotowano proste zestawienie danych w zakresie porównania wnioskowanej technologii z terapią CAR-T.

Należy podkreślić, że włączone do analizy badanie rejestracyjne LOTIS-2 dotyczyło szerszej populacji niż wnioskowana, tj. uwzględniało nie tylko pacjentów z DLBCL NOS czy HGBCL, ale i pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z komórek B (PMBCL), mimo że pacjenci z PMBCL stanowili ok. 5% badanych. Ponadto, w opisie wyników skuteczności i bezpieczeństwa nie uwzględniono osobno wyników dla populacji z DLBCL NOS i HGBCL a podawano je łącznie dla wszystkich pacjentów włączonych do badania. Dodatkowym ograniczeniem może być też nieliczna populacja badanych oraz fakt, że przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS) były drugorzędowymi punktami końcowymi w ww. badaniu jednoramiennym.

#### Porównania pośrednie

Porównania pośrednie zawsze wiążą 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.

W przypadku porównania z terapią CAR-T wnioskodawca przedstawił proste zestawienie wyników badań bez dostosowania. Główną wadą danego przedstawienia danych jest ignorowanie mocy statystycznej oszacowań w poszczególnych badaniach i wykluczenie wnioskowania na podstawie przedziałów ufności.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności wg LOTIS-2

Poniżej przedstawiono kluczowe wyniki analizy skuteczności klinicznej w oparciu o otwarte, jednoramiennie, wielośrodkowe badanie kliniczne LOTIS-2 (Caimi 2023, Spira 2022, Caimi 2021), dotyczące leczenia lonkastuksymabem tezyryny (LON) w monoterapii (premedykacja deksametazonem) w populacji z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (R/R DLBCL, w tym chłoniakiem o wysokim stopniu złośliwości - HGBC), po  $\geq 2$  wcześniejszych liniach leczenia (N=145). Mając na uwadze najnowsze wytyczne praktyki klinicznej (NCCN 2024, DGHO 2024), które w pierwszej kolejności rekomendują przede wszystkim terapię CAR-T a LON wskazują jako opcję leczenia, w szczególności u pacjentów niekwalifikujących się do CAR-T, przedstawiono również wyniki badania LOTIS-2 dla subpopulacji po niepowodzeniu terapii CAR-T (Caimi 2021a). Należy zaznaczyć, że subpopulacja ta stanowiła 13 badanych w ww. badaniu.

#### Charakterystyka populacji

Do 15 września 2022 r. zakwalifikowano łącznie 145 pacjentów spełniających kryteria włączenia (~88% z DLBCL NOS, ~7% z HGBC i ~5% z PMBCL). Mediana wieku wynosiła 66 lat, przy czym największy odsetek badanych stanowiły osoby powyżej 65 r.ż. (~57%), osoby rasy białej (~90%) i płci męskiej (~59%). Mimo że do badania włączano osoby z ECOG 0-2, to największy odsetek stanowili chorzy ze stanem sprawności wg ECOG = 1 (~54%). Ponad 56% pacjentów było po 3 lub więcej liniach leczenia. Ok. 10% badanych było leczonych wcześniej terapią CAR-T.

Subpopulacja po niepowodzeniu terapii CAR-T (n=13) to głównie mężczyźni (~69%) rasy białej. Mediana liczby terapii systemowych przed LON wynosiła 4, podczas gdy przed CAR-T wynosiła 3 (zakres 1; 6). Terapię CAR-T AX otrzymało blisko 54% chorych, lizokabtagen maraleucel - ok. 15% chorych a ok. 31% otrzymało terapię CAR-T w ramach badania (Caimi 2021a).

#### Skuteczność kliniczna

W ramach przedmiotowej analizy przedstawiono poniżej wyniki dla wybranych, kluczowych punktów końcowych uwzględnionych w badaniach, tj. pierwszorzędowego punktu – ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR wg IRC) oraz drugorzędowych punktów końcowych min. odpowiedź całkowita na leczenie (CR wg IRC), czas trwania odpowiedzi (DOR), przeżycie wolne od progresji (PFS) i przeżycie całkowite (OS). Wyniki te przedstawiono dla możliwie najdłuższego okresu obserwacji w populacji ogólnej badania LOTIS-2, tj. mediany: 7,8 mies. (cut-off: 15.09.2022 r.).

W przypadku wyników dla subpopulacji po niepowodzeniu CAR-T, mediana okresu obserwacji wynosiła również 7,8 mies. (cut-off: 06.04.2020).

Dodatkowo przedstawiono wyniki w zakresie jakości życia pacjentów z datą odcięcia 06.04.2020 r.

Szczegółowe wyniki dla wszystkich punktów końcowych znajdują się w AKL wnioskodawcy, rozdz. 4 oraz 12.1.

#### Punkty końcowe dot. odpowiedzi na leczenie (ORR i CR wg oceny IRC oraz DOR)

Zgodnie z wynikami badania LOTIS-2 dla populacji ogólnej leczonej LON (n=145) pierwszorzędowy punkt końcowy ORR wyniósł ponad 48%, przy uzyskaniu całkowitej odpowiedzi (CR) u blisko 25% badanych. Mediana DOR wyniosła 13,4 mies. (95%CI: 6,9; n/o) a prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi przez 12 i 24 mies. wyniosło odpowiednio 54,7% i 44,6%. W przypadku badanych z uzyskaną CR, mediana DOR nie została osiągnięta.

W populacji po niepowodzeniu leczenia CAR-T (n=13) również odnotowano uzyskanie odpowiedzi na leczenie LON, gdzie CR lub PR raportowano u blisko 46% badanych. Jednak całkowitą odpowiedź uzyskało 2 pacjentów, tj. 15% badanych. Mediana DOR wyniosła 8 mies. (95%CI: 3,38; n/o).

Szczegółowe wyniki w tabeli poniżej.

**Tabela 14. Kluczowe punkty końcowe dot. odpowiedzi na leczenie w badaniu LOTIS-2**

Parametr		Lonkastuksymab tezyryna	
		Populacja ogólna (n=145)	Populacja po niepowodzeniu CAR-T (n=13)
<b>ORR wg IRC</b>	n (%)	70 (48)	nd
<b>CR wg IRC</b>	n (%)	36 (25)	6 (46) <sup>a</sup>
<b>DOR<sup>b</sup></b>	mediana w mies. (95%CI)	13,4 (6,9; n/o)	8 (3,38 <sup>c</sup> ; n/o)
	prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi w czasie 12 mies. (%)	54,7 (37,9; 68,8)	nd
	prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi w czasie 24 mies. (%)	44,6 (27,9; 60,0)	nd

a) W populacji po niepowodzeniu wskaźnik CR uwzględnia również występowanie odpowiedzi częściowej (PR). Całkowitą odpowiedź osiągnęło 2 osoby, tj. 15% badanych.

b) DOR został zmierzony dla 6 osób w populacji po niepowodzeniu CAR-T oraz w całej populacji ogólnej n=145 (w przypadku 36 osób z uzyskaną CR, mediana DOR nie została osiągnięta).

c) Zamieniono jednostki z dni na miesiące, pierwotnie 103 dni.

CI, przedział ufności; CR, całkowita odpowiedź na leczenie; DOR, czas odpowiedzi; IRC, ocena niezależnej komisji centralnej; nd, nie dotyczy; n/o, nie osiągnięto; ORR, ogólna odpowiedź na leczenie

#### Przeżycie wolne od progresji (PFS) oraz przeżycie całkowite (OS)

Mediana OS dla populacji ogólnej leczonej LON wyniosła 9,5 mies. (95%CI: 6,7; 11,5) a prawdopodobieństwo utrzymania OS przez 12 i 24 mies. oszacowano na odpowiednio 39% i 29,5%. W przypadku PFS mediana została oszacowana na 4,9 mies. (95%CI: 2,9; 8,3) a prawdopodobieństwo utrzymania PFS przez 12 i 24 mies. na odpowiednio 33,5% i 25,9%.

W przypadku populacji po niepowodzeniu CAR-T, terapia LON wiązała się osiągnięciem mediany OS równej 8,2 mies. (95%CI: 4,73; n/o) a szacowane roczne prawdopodobieństwo OS wyniosło 33,3%. Z kolei, mediana PFS wyniosła 1,4 mies. (95%CI: 0,69; n/o).

Szczegółowe wyniki znajdują się w tabeli poniżej.

**Tabela 15. Przeżycie całkowite (OS) i wolne od progresji (PFS) w badaniu LOTIS-2**

Parametr		Lonkastuksymab tezyryna	
		Populacja ogólna (n=145)	Populacja po niepowodzeniu CAR-T (n=13)
<b>OS</b>	mediana w mies. (95%CI)	9,5 (6,7; 11,5)	8,2 (4,73 <sup>a</sup> ; n/o)
	prawdopodobieństwo utrzymania OS w czasie 12 mies. (%)	39,0 (30,7; 47,1)	33,3 (15; 74,2)
	prawdopodobieństwo utrzymania OS w czasie 24 mies. (%)	29,5 (22,0; 37,4)	nd
<b>PFS</b>	mediana w mies. (95%CI)	4,9 (2,9; 8,3)	1,4 (0,69 <sup>a</sup> ; n/o)
	prawdopodobieństwo utrzymania PFS w czasie 12 mies. (%)	33,5 (23,3; 44,0)	nd
	prawdopodobieństwo utrzymania PFS w czasie 24 mies. (%)	25,9 (16,2; 36,7)	nd

a) Zamieniono jednostki z dni na miesiące (dla OS – 144 dni, dla PFS – 21 dni).

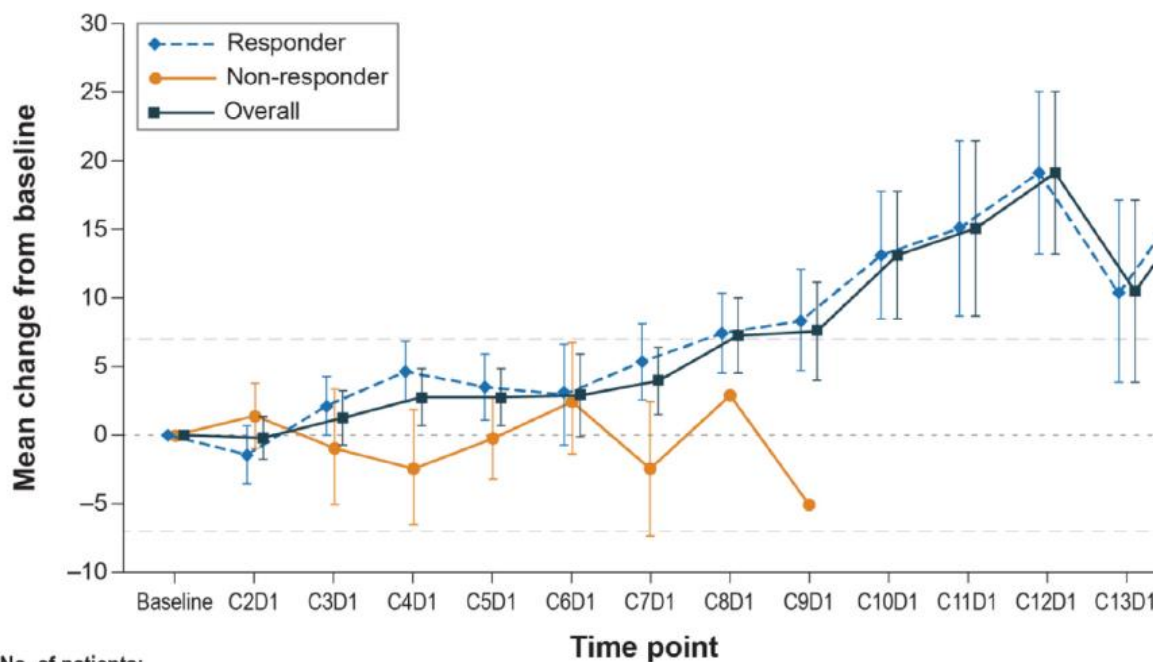
CI, przedział ufności; nd, nie dotyczy; n/o, nie osiągnięto; OS, przeżycie całkowite; PFS, przeżycie wolne od progresji

### Jakość życia

W ramach badania LOTIS-2 oceniano także wyniki dotyczące jakości życia (cut-off: 6.04.2020) przy pomocy kwestionariusza EQ-5D-5L<sup>1</sup> (w oparciu o wyniki wizualnej skali analogowej – VAS) oraz kwestionariusza dot. funkcjonalnej oceny terapii nowotworowej dla chłoniaka - FACT-Lym<sup>2</sup>.

Średnia zmiana wyniku EQ-5D-5L VAS w porównaniu z wartością wyjściową wykazała tendencję do poprawy ogólnego stanu zdrowia w całej populacji w czasie badania. Skorygowana poprawa ogólnego stanu zdrowia według EQ-5D-5L VAS wyniosła 0,65 na cykl (p=0,001). W dniu 1. dziewiątego cyklu (C9D1) skorygowana średnia zmiana wyniku EQ-5D-5L VAS względem wartości początkowej wyniosła 5,00 (p=0,003) i zawierała się w zakresie od 1,75 do 8,25, tj. blisko minimalnie istotnej różnicy (MID). Dla EQ-5D-5L VAS MID wynosi 7.

Szczegóły na rysunku poniżej.



No. of patients:														
		Baseline	C2D1	C3D1	C4D1	C5D1	C6D1	C7D1	C8D1	C9D1	C10D1	C11D1	C12D1	C13D1
Responder		65	60	55	42	35	27	23	21	19	12	9	8	6
Non-responder		62	48	21	16	9	6	5	1	1	0	0	0	0
Overall		127	108	76	58	44	33	28	22	20	12	9	8	6

**Rysunek 1. Średnia zmiana wyniku EQ-5D-5L VAS względem wartości początkowej w LOTIS-2**

Wykres pochodzi z: Spira 2022

C, numer cyklu; D1, pierwszy dzień cyklu; EQ-5D-5L VAS, kwestionariusz ogólnej oceny jakości życia w oparciu o wyniki wizualnej skali analogowej

W przypadku wyników FACT-Lym w domenie funkcjonowania emocjonalnego stwierdzono istotną statystycznie poprawę wyniku względem wartości początkowej w dniu 1. cyklów 2. (zmiana 0,69; 95%CI: 0,12; 1,25; p=0,018) i 9. (zmiana 0,80; 95%CI: 0,08; 1,52; p=0,03), jednak wielkość zmiany nie była istotna klinicznie. W czasie wszystkich wizyt podczas leczenia LON większość chorych (>60%) zgłaszała, że „wcale” nie odczuwała działań niepożądanych leczenia lub odczuwała je „trochę”.

<sup>1</sup> Wg EQ-5D-5L VAS, wynik 100 oznacza najlepszy a 0 najgorszy stan zdrowia. Wyższe wyniki to lepsza jakość życia.

<sup>2</sup> Wg FACT-Lym ocenę przeprowadza się w skali od 0 do 4 w kontekście analizowanych domen i związanych z nimi pytań, gdzie 0 = wcale, 1 = trochę, 2 = do pewnego stopnia, 3 = sporo, 4 = bardzo dużo. Zwiększenie wyniku względem wartości początkowej oznacza poprawę jakości życia, a zmniejszenie względem wartości początkowej oznacza jej pogorszenie.

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa wg LOTIS-2

Wyniki badania LOTIS-2 przedstawiają, że terapia lonkastuksymabem tezyryny (LON) u pacjentów z R/R DLBCL (w tym HGBCL) ma akceptowalny profil bezpieczeństwa. Do 15.09.2022 r. nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów dot. bezpieczeństwa terapii LON względem danych z 01.03.2021 r.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w czasie leczenia (TEAEs) prowadzących do zgonu wyniosła ponad 5% (EPAR 2023, cut-off: 01.03.2021), ale żadne z nich nie było związane z LON. Z kolei, częstość występowania TEAEs związanych z leczeniem wyniosła ponad 81%, przy czym blisko 19% prowadziło do przerwania leczenia. Ciężkie TEAEs związane z leczeniem stanowiły prawie 16% ww. zdarzeń. Natomiast TEAEs  $\geq 3$  stopnia związane z leczeniem to blisko 52%.

Do najczęstszych TEAEs związanych z leczeniem ( $>10\%$ ) należały zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych (zwiększona aktywność GGT, zwiększona aktywność ALP, zwiększona aktywność AST, zwiększona aktywność ALT) oraz zaburzenia krwi i układu chłonnego (neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość), jak również zmęczenie, nudności, obrzęk obwodowy oraz wysypka.

Z kolei, najczęstszymi TEAEs prowadzącymi do przerwania leczenia zgodnie z wynikami długoterminowej obserwacji (cut-off: 15.09.2022) były: zwiększona aktywność GGT (ponad 12%), obrzęk obwodowy (ok. 3%), obrzęk miejscowy (ponad 2%) i wysięk płucny (ponad 2%).

Szczegółowe informacje znajdują się w tabeli poniżej oraz AKL wnioskodawcy, rozdz. 5.

**Tabela 16. Wyniki analizy bezpieczeństwa lonkastuksymabu tezyryny (LON) dla zdarzeń niepożądanych ogółem w badaniu LOTIS-2 (EPAR 2023)**

Zdarzenia niepożądane <sup>a</sup>		LON (n=145)
		n (%)
TEAEs ogółem		143 (99)
	związane z leczeniem	118 (81)
	prowadzące do przerwania leczenia	36 (25)
	związane z LON prowadzące do przerwania leczenia	27 (19)
TEAEs $\geq 3$ stopnia		107 (74)
	związane z leczeniem	75 (52)
Ciężkie TEAEs		57 (39)
	związane z leczeniem	22 (15)
Zgony	związane z TEAEs ogółem	8 (5) <sup>b</sup>
	związane z leczeniem	0

a) data odcięcia: 01.03.2021

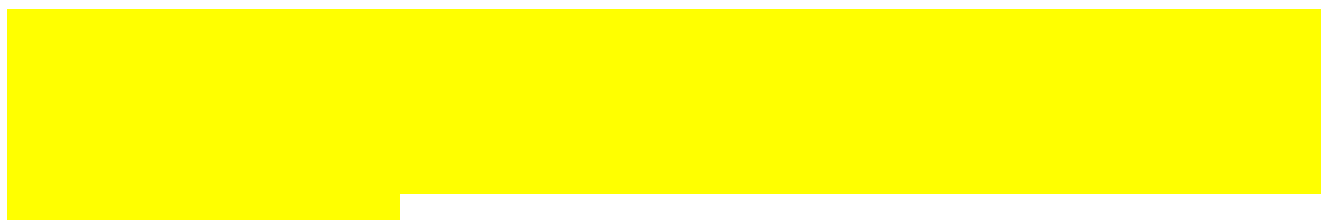
b) Zgony z powodu ostrego uszkodzenia nerek, DLBCL, zapalenia płuc, perforacji jelita cienkiego, progresji choroby, posocznicy, wstrząsu septycznego oraz krwioplucia. Żadne z nich nie miało związku z LON.

TEAEs, zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia; LON, lonkastuksymab tezyryna

#### 4.2.1.3. Wyniki porównania pośredniego (MAIC)

Ze względu na brak bezpośrednich porównań lonkastuksymabu tezyryny (LON) z analizowanymi komparatorami (POLA+BR, TAF+LEN oraz CIT/CT) wnioskodawca przedstawił porównanie pośrednie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (ang. matching-adjusted indirect comparison, MAIC; wg MAIC 2023). Wyniki istotne statystycznie zostały **pogrubione**.

##### Skuteczność kliniczna



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]


#### 4.2.1.4. Wyniki prostego zestawienia danych dla porównania LON vs CAR-T

W ramach uzupełnień analiz wnioskodawca przedstawił proste zestawienie LON vs CAR-T. Odstąpiono od przeprowadzenia porównania pośredniego.

Skuteczność LON w porównaniu z terapią CAR-T (CAR-T TIS oraz CAR-T AX) została oceniona na podstawie wyników jednoramiennego badania LOTIS-2, a następnie zestawiona z badaniami, w których analizowano skuteczność stosowania terapii CAR-T w populacji chorych na R/R DLBCL/HGBCL po  $\geq 2$  wcześniejszych liniach leczenia systemowego. Szczegółowe informacje – rozdział 4.1.3 AWA.

Poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki zestawienia. Dla terapii CAR-T AX i CAR-T TIS przedstawiono zakres wyników (minimalne i maksymalne) dla poszczególnych punktów końcowych z uwzględnionych w zestawieniu badań. Proste zestawienie danych nie daje możliwości stwierdzenia czy różnice w raportowanych wynikach między terapiami są istotne statystycznie. Natomiast na podstawie zgłaszanych odsetków można założyć, że skuteczność LON i terapii CAR-T jest co najmniej porównywalna. Jednocześnie terapia CAR-T wiąże się z wysoką częstością występowania CRS oraz toksycznego działania na układ nerwowy / ICANS.

Tabela 19. Wyniki prostego zestawienia danych dla porównania LON vs CAR-T

Parametr	LON	CAR-T AX	CAR-T TIS
<b>Skuteczność kliniczna</b>			
Mediana okresu obserwacji (miesiące)	7,8	5,7 – 60	5,7 – 40,1
Liczba pacjentów	145	37 – 739	33 – 155
ORR (%)	48,3	43,2 – 83,2	39,1 – 60,0
CR (%)	24,8	9,7 – 66,2	29,7 – 43,4
Mediana OS (miesiące)	9,53	10,9 – n/o	7,4 – 26,5
OS 12-mies. (%)	39,0	51,0 – 68,2	42,8 – 71,0
Mediana PFS (miesiące)	4,93	3,1 – 9,2	2,9 – 4,6
PFS 12-mies. (%)	33,5	35,0 – 52,0	21,3 – 33,0
<b>Bezpieczeństwo</b>			
CRS ogółem (%)	nie zgłoszono	43,2 – 84,1	39,1 – 60,0
CRS $\geq 3$ . st./ ciężkie (%)	nie zgłoszono	4,8 – 16,2	0 – 22,6
Toksyczne działanie na układ nerwowy / ICANS ogółem (%)	28,3	32,1 – 73,0	5,4 – 30,0
Toksyczne działanie na układ nerwowy / ICANS $\geq 3$ . st./ ciężkie (%)	-	10,7 – 43,2	0 – 11,3

CRS, zespół uwalniania cytokin (ang. cytokine release syndrome); ICANS, zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ang. immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome)

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi zgłaszanymi działaniami niepożądanymi lonkastuksymabu tezyryny były: zwiększenie aktywności  $\gamma$ -glutamylotransferazy (35,8%), neutropenia (34,9%), zmęczenie (30,2%), niedokrwistość (28,8%), małopłytkowość (28,4%), nudności (26,5%), obrzęk obwodowy (23,3%) i wysypka (20,0%). Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi ( $\geq$  stopnia 3) były: neutropenia (24,2 %), zwiększenie aktywności  $\gamma$ -glutamylotransferazy (17,2%), małopłytkowość (15,8%), niedokrwistość (11,6%) i zakażenia (9,8%).

Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były neutropenia z gorączką (3,3 %), bóle brzucha, duszność i wysięk opłucnowy (po 1,9%). Infekcja płuc została zidentyfikowana jako działanie niepożądane związane z wynikiem śmiertelnym (0,5%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia były: zwiększenie aktywności  $\gamma$ -glutamylotransferazy (8,8%), obrzęk obwodowy (2,8%), małopłytkowość (1,9%), wysięk opłucnowy i osierdziowy (po 1,4%). Częstość modyfikacji lub przerwania dawki z powodu działań niepożądanych wynosiła 47,4%.

Najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do zmniejszenia dawki było zwiększenie aktywności  $\gamma$ -glutamylotransferazy (3,3%), a najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do opóźnienia dawki było zwiększenie aktywności  $\gamma$ -glutamylotransferazy (17,7%), neutropenia (11,2%) i małopłytkowość (7,9%)

#### Lista działań niepożądanych w ujęciu tabelarycznym

Częstość występowania działań niepożądanych opiera się na danych dotyczących 215 pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL, którzy otrzymywali produkt leczniczy Zynlonta w monoterapii jako infuzję dożylną w zalecanej dawce początkowej (0,15 mg/kg) w dwóch badaniach monoterapii, które zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz według częstości występowania zostały określone jako bardzo częste ( $\geq$  1/10), częste ( $\geq$  1/100 do  $<$  1/10), niezbyt często ( $\geq$  1/1 000 do  $<$  1/100).

**Tabela 20. Działania niepożądane zgłaszane jako bardzo częste lub częste u pacjentów z R/R DLBCL leczonych Zynlonta w monoterapii wg ChPL**

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Wszystkie stopnie
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie płuc <sup>a</sup> (obejmuje infekcję płuc) Infekcja górnych dróg oddechowych Infekcja dolnych dróg oddechowych	Często
Zaburzenia serca	Wysięk osierdziowy	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość Neutropenia Małopłytkowość	Bardzo często
	Gorączka neutropeniczna	Często
Zaburzenia układu oddechowego	Wysięk opłucnowy Duszność <sup>b</sup>	Bardzo często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie łaknienia	Bardzo często
	Zatrzymanie płynów	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Letarg	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Bóle brzucha <sup>c</sup> Biegunka Nudności Wymioty Zaparcia	Bardzo często
	Wodobrzusze	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka Świąd Rumień	Bardzo często



Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Wszystkie stopnie
	Reakcja nadwrażliwości na światło Wysypka plamisto-grudkowa Hiperpigmentacja skóry Wysypka ze świądem Obrzęk twarzy Pęcherzowe zapalenie skóry	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból karku Ból kończyny Ból pleców Ból mięśniowo-szkieletowy Ból mięśni Ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęk obwodowy Zmęczenie	Bardzo często
	Obrzęk twarzy Astenia Opuchlizna obwodowa Opuchlizna Niekardiologiczny ból w klatce piersiowej	Często
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności $\gamma$ -glutamylotransferazy Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi	Bardzo często

a) powiązane działania niepożądane stopnia 5; b) duszność obejmuje duszność i duszność wysiłkową; c) bóle brzucha obejmują ból brzucha, uczucie dyskomfortu w brzuchu, ból dolnej części brzucha i ból górnej części brzucha

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### Wysięk i obrzęk

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Zynlonta występowały ciężkie wysięki i obrzęki. Obrzęk i wysięk stopnia  $\geq 3$  wystąpiły u 5,6 % pacjentów. Wysięk osierdziowy stopnia 3 lub 4 wystąpił u 1,4 % pacjentów. Wysięk opłucnowy stopnia 3 wystąpił u 2,8 %, obrzęk obwodowy i wodobrzusze stopnia 3 u 1,4 %, a obrzęk obwodowy stopnia 3 u 0,5 % pacjentów. Wysięk i obrzęk prowadziły do przerwania leczenia u 5,1 % pacjentów. Nie wystąpiły przypadki zgonów związane z wysiękiem lub obrzękiem. Mediana czasu do wystąpienia wysięku i obrzęku stopnia  $\geq 3$  wynosiła odpowiednio 115 dni i 101 dni.

#### Mielosupresja

Leczenie produktem leczniczym Zynlonta może spowodować ciężką mielosupresję. Neutropenia stopnia 3 lub 4 wystąpiła u 24,2 %, małopłytkowość stopnia 3 lub 4 u 15,8 % oraz niedokrwistość stopnia 3 lub 4 u 11,6 % pacjentów. Gorączka neutropeniczna wystąpiła u 3,3 % pacjentów (patrz punkt 4.4). Małopłytkowość i neutropenia prowadziły do przerwania leczenia u odpowiednio 1,9 % i 0,5 % pacjentów. Żaden pacjent nie przerwał leczenia z powodu niedokrwistości (patrz punkt 4.4). Mediana czasu do wystąpienia neutropenii, trombocytopenii i niedokrwistości stopnia 3 lub 4 wynosiła odpowiednio 36,0 dni, 28,5 dni i 22,0 dni.

#### Infekcje

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Zynlonta wystąpiły powodujące zgon i ciężkie infekcje, w tym zakażenia oportunistyczne. Infekcje stopnia  $\geq 3$  wystąpiły u 9,8 % pacjentów z towarzyszącym zakażeniem prowadzącym do zgonu u 0,5 % pacjentów (patrz punkt 4.4). Infekcje prowadziły do przerwania leczenia u 0,9 % pacjentów.

#### Reakcje skórne

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Zynlonta wystąpiły ciężkie reakcje skórne. Reakcje skórne stopnia 3 wystąpiły u 3,7 % i były to reakcja nadwrażliwości na światło (1,4 %), wysypka (0,9 %), wysypka krostkowa (0,5 %), wysypka plamisto-grudkowa (0,5 %) i rumień (0,5 %) (patrz punkt 4.4). Nie wystąpiły reakcje skórne stopnia 4 lub 5. Trzech (3) pacjentów (1,4 %) przerwało stosowanie produktu leczniczego Zynlonta z powodu reakcji skórnych stopnia 1-2, a żaden pacjent nie przerwał stosowania produktu leczniczego Zynlonta z powodu ciężkiej

reakcji skórnej. Mediana czasu do wystąpienia reakcji nadwrażliwości na światło stopnia 3 wynosiła 32,0 dni, a reakcji skórnych innych niż nadwrażliwości na światło wynosiła 56,0 dni.

#### **Badania czynności wątroby**

Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby o stopniu ciężkości  $\geq 3$  wystąpiły u 19,5% pacjentów, przy czym zwiększenie aktywności  $\gamma$ -glutamylotransferazy (GGT) stopnia 3 lub 4 wystąpiło u 17,2% pacjentów. Zwiększenie aktywności GGT prowadziło do opóźnienia podania dawki, zmniejszenia dawki i zakończenia leczenia odpowiednio u 17,7%, 3,3% i 8,8% pacjentów. Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej stopnia 3 wystąpiło u 2,8%, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi u 1,4%, a zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej u 0,9% pacjentów. Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi odnotowano u 2,8% pacjentów, przy czym stopnia 3 występowało u 1,4% pacjentów.

#### **Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA i FDA**

W ramach wyszukiwania informacji dot. bezpieczeństwa produktu leczniczego Zynlonta przejrano strony internetowe instytucji URPL, EMA oraz FDA. Nie odnaleziono informacji o działaniach niepożądanych innych, niż przedstawione w ChPL.

#### **Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie WHO**

Na stronie WHO odnaleziono informacje na temat najczęściej występujących działań niepożądanych podczas terapii lekiem Zynlonta. Na dzień 12 czerwca 2024 r. zgłoszono 149 działań niepożądanych. Większość zgłoszeń pochodziła z Ameryki Pn. i Płd. (81%) i dotyczyła 42% mężczyzn i 32% kobiet. Dla największego odsetka działań niepożądanych wiek pacjentów był nieznan (55%), 18% zareportowano w grupie wiekowej powyżej 75 lat.

Poniżej przedstawiono najczęściej (>8%) raportowane działania niepożądane wg WHO.

**Tabela 21. Zestawienie wybranych działań niepożądanych po zastosowaniu leku Zynlonta wg WHO**

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	<b>65 (27%)</b>
zgon	23
progresja choroby	16
zmęczenie	9
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	<b>32 (13%)</b>
wysypka	12
fotonadwrażliwość	6
pęcherze	5

Źródło: baza VigiAccess (<http://www.vigiaccess.org/>), data odczytu: 12.06.2024

## 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 było określenie opłacalności stosowania w Polsce lonkastuksymabu tezyryny (Zynlonta, LON) w leczeniu chorych dorosłych z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, po  $\geq 2$  wcześniejszych liniach leczenia systemowego.

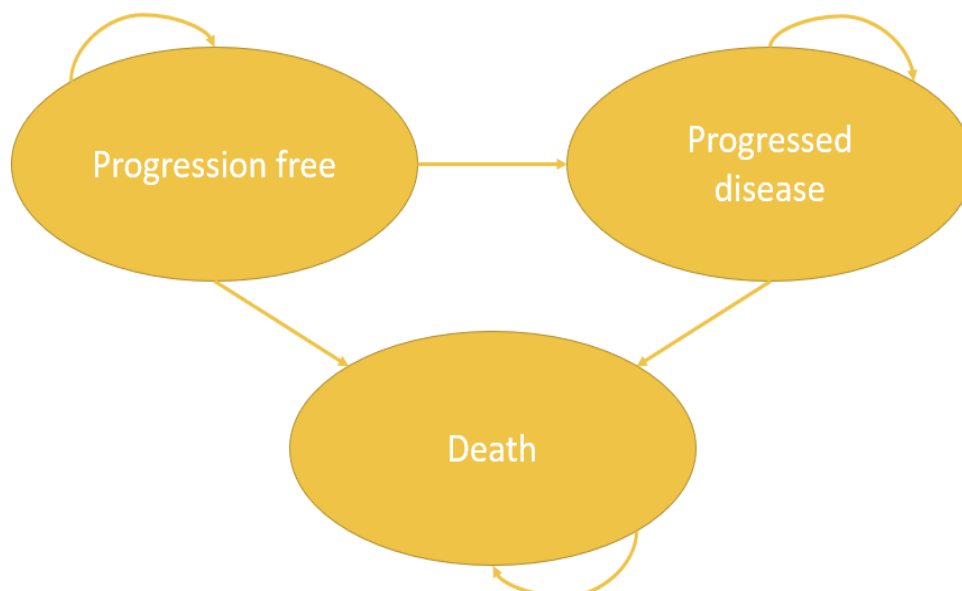
Terapię LON porównano w analizie użyteczności kosztów z:

- polatuzumabem w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (POLA+BR),
- tafasytamabem w skojarzeniu z lenalidomidem (TAF+LEN),
- gemcytabina w skojarzeniu z oksaliplatyną i rytuksymabem (R-GemOx) oraz

w analizie minimalizacji kosztów z:

- terapię CAR-T z zastosowaniem aksykabtagenu cyloleucelu (CAR-T AX) oraz
- terapię CAR-T z zastosowaniem tisagenlecleucelu (CAR-T TIS).

Perspektywa NFZ, dożywotni horyzont czasowy (40-letni). Wnioskodawca zadeklarował przedstawienie perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta), jednak różnice w kosztach były pomijalnie małe. Model Markowa wnioskodawcy uwzględniał stan wolny od progresji, stan po progresji oraz zgon.



Rysunek 2. Schemat modelu wnioskodawcy

#### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna na podstawie analizy MAIC wnioskodawcy. Uwzględniono koszty leków i ich podania, kwalifikacji, diagnostyki i monitorowania, koszty leczenia działań niepożądanych, opieki paliatywnej oraz leczenia wspomagającego. Użyteczności w analizie podstawowej na podstawie badań LOTIS-2, ZUMA-1 oraz JULIET.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 22. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy – analizy użyteczności kosztów

LON vs.	Koszt inkrementalny [zł]	Efekt inkrementalny [QALY]	ICUR [zł/QALY]
<b>Perspektywa NFZ</b>			
<b>POLA+BR</b>	[redacted] Bez RSS: 317 910	0,99	[redacted] Bez RSS: 319 578
<b>TAF+LEN</b>	[redacted] Bez RSS: 166 185	1,11	[redacted] Bez RSS: 149 209
<b>R-GemOx</b>	[redacted] Bez RSS: 432 908	0,76	[redacted] Bez RSS: 566 061

Stosowanie LON w miejsce POLA+BR, TAF+LEN i R-GemOx jest droższe i lepsze bez uwzględnienia RSS. Oszacowany ICUR wyniósł od 149 do 566 tys. zł. Po uwzględnieniu zaproponowanego RSS LON jest [redacted]

[redacted] Aktualna wysokość progu użyteczności kosztowej to 190 380 zł/QALY.

Tabela 23. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy – analizy minimalizacji kosztów

Kategoria	LON	CAR-T TIS	CAR-T AX
<b>Perspektywa NFZ</b>			
<b>Koszt leczenia [zł]</b>	[redacted] bez RSS: 584 511	1 511 409	1 547 457
<b>Koszt inkrementalny [zł]</b>	-	[redacted] bez RSS: -926 897	[redacted] bez RSS: -962 946

Stosowanie LON jest tańsze od terapii CAR-T TIS i CAR-T AX [redacted]

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

W tabeli poniżej zaprezentowano progowe ceny zbytu netto leku Zynlonta, 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 Zynlonta to [REDACTED]

Tabela 24. Progowe ceny zbytu netto leku Zynlonta, perspektywa NFZ [zł]

LON vs.	Progowa CZN Zynlonta
<b>Analiza użyteczności kosztów</b>	
POLA+BR	54 171,63
TAFA+LEN	82 574,28
R-GemOx	27 611,33
<b>Analiza minimalizacji kosztów</b>	
CAR-T TIS	228 829,48
CAR-T AX	234 813,65

Wnioskodawca nie przedstawił RCTs dowodzących wyższości wnioskowanej interwencji nad refundowanymi komparatorami, zatem **zachodzą** okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR. Komparatorem z najniższym CUR jest wg wnioskodawcy R-GemOX. Wnioskodawca oszacował cenę zbytu netto wynikającą z art. 13 ust. 3 UoR na 4 809,88 zł. Wnioskodawca przedstawił jednak cenę zrównującą 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, [REDACTED]

W analizie probabilistycznej prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej wynosi [REDACTED] i 1% bez RSS w porównaniu z POLA+BR, [REDACTED] i 0% bez RSS w porównaniu z R-GemOx oraz [REDACTED] i 64% bez RSS w porównaniu z TAFA+LEN.

Wnioskodawca nie przedstawił analizy wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów.

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 25. 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	
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 dożywni (40-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 w CUA Wnioskodawca nie przedstawił analizy wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów

#### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Technika analityczna, założenia, wybór komparatorów i struktura modelu prawidłowe.

Głównym ograniczeniem analizy jest

Wszystkie ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę znajdują się na ss. 133-125 AE.

Analitycy Agencji zwracają uwagę, że dowody wskazujące na równorzędność LON i CAR-T są ograniczone (proste zestawienie wyników badań). Należy mieć to na uwadze interpretując przedstawioną analizę minimalizacji kosztów.

### 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 innych analiz ekonomicznych oceniających zastosowanie wnioskowanej interwencji. Wnioskodawca nie odnalazł także badań długookresowych pozwalających na przeprowadzenie walidacji zewnętrznej.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

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

**Tabela 26. Wyniki analizy podstawowej po aktualizacji kosztów komparatorów – analizy użyteczności kosztów**

LON vs.	Koszt inkrementalny [zł]	Efekt inkrementalny [QALY]	ICUR [zł/QALY]
<b>Perspektywa NFZ</b>			
POLA+BR	[REDACTED]	0,99	[REDACTED]
TAFA+LEN	[REDACTED]	1,11	[REDACTED]
R-GemOx	[REDACTED]	0,76	[REDACTED]

Stosowanie LON w miejsce POLA+BR, TAFA+LEN i R-GemOx [REDACTED]

[REDACTED] Aktualna wysokość progu użyteczności kosztowej to 190 380 zł/QALY.

**Tabela 27. Wyniki analizy podstawowej po aktualizacji kosztów komparatorów – analizy minimalizacji kosztów**

Kategoria	LON	CAR-T TIS	CAR-T AX
<b>Perspektywa NFZ</b>			
Koszt leczenia [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt inkrementalny [zł]	I	[REDACTED]	[REDACTED]

Stosowanie LON jest [REDACTED] CAR-T TIS i CAR-T AX, [REDACTED]

W tabeli poniżej zaprezentowano progowe ceny zbytu netto leku Zynlonta, 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 Zynlonta to [REDACTED]

**Tabela 28. Progowe ceny zbytu netto leku Zynlonta, perspektywa NFZ [zł]**

LON vs.	Progowa CZN Zynlonta
<b>Analiza użyteczności kosztów</b>	
POLA+BR	[REDACTED]
TAFA+LEN	[REDACTED]
R-GemOx	[REDACTED]
<b>Analiza minimalizacji kosztów</b>	
CAR-T TIS	[REDACTED]
CAR-T AX	[REDACTED]

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

Analicyści Agencji przeprowadzili obliczenia własne wykorzystując model wnioskodawcy. Przyjęto roczny horyzont czasowy (52 tygodnie), uwzględniono wyłącznie koszty leków i ich podania (pozostałe koszty uznano za nieróżniące). Cena zbytu netto leku Zynlonta wynikająca z art. 13 ust. 3 UoR wynosi [REDACTED].



## 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 Zynlonta (lonkastuksymabu tezyryny, LON) we leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie (R/R) chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) i chłoniakiem z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (HGBCL), po  $\geq 2$  wcześniejszych liniach leczenia systemowego.

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym. Analizę wykonano z perspektywy NFZ, która jest tożsama z perspektywą wspólną (brak dopłat pacjenta do leków w programie lekowym). Dla kluczowych danych wejściowych przeprowadzono analizę wrażliwości.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja

W analizie podstawowej, punktem wyjściowym do oszacowania liczebności populacji docelowej były dane KRN z lat 2011-2020. Pod uwagę wzięto pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C83 (tj. chłoniaki nieziarnicze rozlane, ang. non-follicular lymphoma, NHL). Na podstawie dostępnych danych przeprowadzono prognozowanie liczby zachorowań na przyszłe lata.

##### Udziały

Udziały w rynku technologii wnioskowanej i komparatorów wnioskodawca określił na podstawie

##### Koszty

W analizie uwzględniono następujące koszty: leków; w tym przepisania i podania leków; koszty leczenia działań niepożądanych, koszt opieki paliatywnej, kwalifikacji chorych do programu lekowego, diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszty leczenia wspomagającego i leczenia (terapii) po progresji.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet – liczebność populacji wg wnioskodawcy

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

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet – oszacowania wnioskodawcy [zł]

Wariant	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Prawdopodobny	296 775 724,24	311 995 195,70	[redacted]	[redacted]
<b>Scenariusz nowy</b>				
Minimalny	258 141 639,34	277 592 245,67	[redacted]	[redacted]
Prawdopodobny	302 906 843,58	325 730 444,54	[redacted]	[redacted]
Maksymalny	341 253 696,60	366 966 678,54	[redacted]	[redacted]
<b>Koszty Zynlonta</b>				
Minimalny	25 745 116,88	45 399 103,14	[redacted]	[redacted]
Prawdopodobny	30 209 663,63	53 271 913,32	[redacted]	[redacted]
Maksymalny	34 034 092,01	60 015 934,70	[redacted]	[redacted]
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Minimalny	5 225 029,51	11 705 379,82	[redacted]	[redacted]
Prawdopodobny	<b>6 131 119,34</b>	<b>13 735 248,85</b>	[redacted]	[redacted]
Maksymalny	6 907 295,70	15 474 079,05	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Zynlonta spowoduje wzrost wydatków NFZ w wariantcie bez RSS o 6,13 mln zł w I roku i o 13,74 mln w II roku refundacji [redacted]. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Zynlonta wynosi 30,21 mln zł w I roku i 50,27 mln zł w II roku analizy w wariantcie bez RSS oraz [redacted] w wariantcie z RSS.

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 31. 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?	?	Oszacowanie liczebności populacji docelowej wnioskodawca przeprowadził wieloetapowo, zatem istnieje niepewność w zakresie tego oszacowania. Brak informacji, czy w oszacowaniach uwzględniono stan sprawności wg ECOG. Do leczenia mogą być kwalifikowani pacjenci tylko w dobrym stanie sprawności (ECOG 0-2). Leczenie Zynlontą ma miejsce w zaawansowanym stopniu choroby, po co najmniej 2 wcześniejszych liniach leczenia.
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	Agencja przeprowadziła dodatkowe obliczenia własne, w których przyjęto ceny komparatorów na podstawie bazy NFZ i informacji o zawartych RSS uzyskanej od MZ.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Należy mieć na uwadze, że założenia dotyczące potencjalnego przejęcia udziałów w rynku [redacted] Nie przeprowadzono wariantu analizy wrażliwości dla alternatywnych schematów przejęcia udziałów komparatorów w rynku.
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]. Dodatkowo dane te są rozbieżne z przedstawioną analizą AWB.
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. Sprawdzone również, czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet i/lub w uzupełnieniu analiz.

Niepewność stanowi oszacowanie populacji docelowej, przeprowadzone wieloetapowo i w oparciu o różne źródła, min. [REDACTED]

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. extreme value analysis), która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych.

Zgodnie z wynikami, w żadnym ze scenariuszy analizy wrażliwości wnioskowanie nie uległo zmianie.

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Do obliczeń własnych Agencji, przyjęto ceny komparatorów na podstawie bazy NFZ i informacji o zawartych RSS uzyskanej od MZ.

**Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet w perspektywie NFZ – obliczenia własne zakładające ceny komparatorów na podstawie bazy NFZ oraz informacji o zawartych RSS uzyskanej od MZ [zł]**

Wariant	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Prawdopodobny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Scenariusz nowy</b>				
Minimalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Prawdopodobny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Maksymalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Koszty Zynlonta</b>				
Minimalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Prawdopodobny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Maksymalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Minimalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Prawdopodobny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Maksymalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

## **7. Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie zgłoszono żadnych uwag do treści programu lekowego.

## 8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Zynlonta (lonkastuksymab tezyryna) 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. 11.06.2024 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: „Zynlonta” oraz „loncastuximab tesirine”. Odnaleziono 5 rekomendacji, z czego 3 były warunkowo pozytywne (NICE 2024, SMC 2024, ZN 2024). Rekomendacja holenderska wskazuje na ograniczone zastosowanie ze względu na wysoką cenę leku, natomiast wytyczne NICE i SMC wskazują dodatkowe kryteria kwalifikacji do leczenia LON. W przypadku NICE jest to zawężenia populacji docelowej do osób leczonych wcześniej polatuzumabem wedotyny lub z przeciwwskazaniami do ww. terapii celowanej, natomiast SMC zaznacza, że LON może być stosowany tylko, gdy terapia CAR-T jest nieodpowiednia, nietolerowana lub nieskuteczna.

G-BA 2023 nie wykazało dodatkowych korzyści terapii LON ze względu na brak istotnych dowodów, a NCPE 2023 wskazuje na potrzebę pełnej HTA.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 33. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Zynlonta (lonkastuksymab tezyryna)**

Organizacja	Populacja	Treść i uzasadnienie
NICE 2024 (UK)	Pacjenci z R/R DLBCL oraz HGBCL po $\geq 2$ liniach leczenia systemowego	<b>Rekomendacja pozytywna warunkowa</b> Lonkastuksymab tezyryna (LON) jest zalecany jako <b>opcja</b> w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie DLBCL oraz HGBCL po $\geq 2$ liniach leczenia systemowego, <b>wyłącznie jeśli</b> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy otrzymywali uprzednio polatuzumab wedotyny (POLA) lub jeśli POLA jest przeciwwskazany lub nie jest tolerowany;</li> <li>• firma zapewnia lek zgodnie z ustaleniami handlowymi.</li> </ul>
SMC 2024 (Szkocja)	Pacjenci z R/R DLBCL oraz HGBCL po $\geq 2$ liniach leczenia systemowego	<b>Rekomendacja pozytywna warunkowa</b> LON stosowany w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie DLBCL oraz HGBCL po $\geq 2$ liniach leczenia systemowego został zaakceptowany do <b>ograniczonego</b> stosowania <b>w przypadkach, gdy terapia CAR-T jest nieodpowiednia, nietolerowana lub nieskuteczna.</b>
G-BA 2023 (Niemcy)	Dorośli z R/R DLBCL i HGBCL po $\geq 2$ liniach leczenia systemowego, którzy kwalifikują się lub nie kwalifikują do CAR-T lub do przeszczepienia komórek macierzystych	<b>Brak dodatkowych korzyści</b> Ze względu na brak odpowiednich danych, <b>nie wykazano dodatkowej korzyści ze stosowania LON w monoterapii</b> w porównaniu z odpowiednim komparatorem w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie DLBCL i HGBCL u dorosłych po $\geq 2$ liniach leczenia systemowego, zarówno wśród chorych, którzy kwalifikują się, jak i nie kwalifikują się do terapii CAR-T lub do przeszczepienia komórek macierzystych.
NCPE 2023 (Irlandia)	Pacjenci z R/R DLBCL oraz HGBCL po $\geq 2$ liniach leczenia systemowego	<b>Wymagana jest pełna HTA</b> Zaleca się przeprowadzenie pełnej HTA w celu oceny skuteczności klinicznej i opłacalności LON w porównaniu z obecnym standardem leczenia, na podstawie proponowanej ceny w stosunku do obecnie dostępnych terapii.

Organizacja	Populacja	Treść i uzasadnienie
<b>ZN 2024 (Królestwo Niderlandów)</b>	Pacjenci z R/R DLBCL po ≥2 liniach leczenia systemowego	<b><u>Rekomendacja pozytywna do ograniczonego stosowania</u></b> Minister Zdrowia, Opieki Społecznej i Sportu zarekomendował stosowanie LON w ramach <b>ograniczonego dostępu</b> dla wskazania R/R DLBCL po 2. lub więcej linii leczenia, <b>ze względu na wysoką ceną tego produktu leczniczego.</b>

G-BA, Der Gemeinsamer Bundesausschuss; NCPE, National Centre for Pharmacoeconomics; NICE, National Institute for Health and Care Excellence; SMC, Scottish Medicines Consortium; ZN, Zorginstituut Nederland

## 9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 34. Warunki finansowania leku Zynlonta w ocenianym wskazaniu ze środków publicznych w UE i EFTA

	Dostępność w obrocie	Produkt refundowany	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
<b>Austria</b>	TAK	TAK	DLBCL, HGBCL 100%	NIE
<b>Belgia</b>	NIE	NIE	ND	ND
<b>Bułgaria</b>	NIE	NIE	ND	ND
<b>Chorwacja</b>	TAK	NIE	ND	ND
<b>Cypr</b>	NIE	NIE	ND	ND
<b>Czechy</b>	NIE	NIE	ND	ND
<b>Dania</b>	NIE	NIE	ND	ND
<b>Estonia</b>	NIE	NIE	ND	ND
<b>Finlandia</b>	NIE	NIE	ND	ND
<b>Francja</b>	NIE	NIE	ND	ND
<b>Grecja</b>	NIE	NIE	ND	ND
<b>Hiszpania</b>	NIE	NIE	ND	ND
<b>Holandia</b>	NIE	NIE	ND	ND
<b>Irlandia</b>	NIE	NIE	ND	ND
<b>Islandia</b>	NIE	NIE	ND	ND
<b>Liechtenstein</b>	NIE	NIE	ND	ND
<b>Litwa</b>	NIE	NIE	ND	ND
<b>Luksemburg</b>	TAK	TAK	DLBCL, HGBCL 100%	NIE
<b>Łotwa</b>	NIE	NIE	ND	ND
<b>Malta</b>	NIE	NIE	ND	ND
<b>Niemcy</b>	TAK	TAK	DLBCL, HGBCL 100%	NIE
<b>Norwegia</b>	TAK	NIE	ND	ND
<b>Portugalia</b>	NIE	NIE	ND	ND
<b>Rumunia</b>	NIE	NIE	ND	ND
<b>Słowacja</b>	NIE	NIE	ND	ND
<b>Słowenia</b>	TAK	NIE	ND	ND
<b>Szwajcaria</b>	NIE	NIE	ND	ND
<b>Szwecja</b>	NIE	NIE	ND	ND
<b>Węgry</b>	NIE	NIE	ND	ND
<b>Włochy</b>	NIE	NIE	ND	ND

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Zynlonta (lonkastuksymab tezyryna) w ocenianym wskazaniu refundacyjnym jest dostępny w obrocie w 6 krajach UE i EFTA i finansowany w 3 krajach UE i EFTA. Instrumenty podziału ryzyka w tych krajach nie są stosowane.



## 10. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 25.03.2024 r., znak PLR.4500.2926.2023.19.PRU (data wpływu do AOTMiT 25.03.2024 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 Zynlonta (lonkastuksymab tezyryna), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiolel. 10 mg, GTIN 07350031444049, we wskazaniu: leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85).

### Alternatywne technologie medyczne

Komparatorami dla lonkastuksymab tezyryna (LON) w zdefiniowanej populacji docelowej są chemioterapia lub immunochemioterapia (CIT/CT), polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (POLA+BR), tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem (TAFA+LEN) oraz terapia CAR-T [aksykabtagen cycloleucel (CAR-T AX), tisagenlecleucel (TIS)].

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

W ramach przeglądu systematycznego dla lonkastuksymabu tezyryny (LON) nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących skuteczność LON z wybranymi komparatorami (brak RCT).

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej do analizy klinicznej włączono:

- wielośrodkowe, otwarte badanie jednoramienne (fazy II) – LOTIS-2,
- dwa przeglądy systematyczne – Xu 2022 podkreślający skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa LON oraz Kim 2023 wskazujący, że w przypadku porównania terapii CAR-T z innymi terapiami zatwierdzonymi w leczeniu R/R DLBCL, w tym z LON, nie zidentyfikowano żadnych istotnych różnic w głównych wynikach dotyczących skuteczności;
- oraz badania pierwotne umożliwiające wykonanie porównania pośredniego techniką MAIC dla LON vs POLA+BR, TAFA+LEN i CIT/CT, jak również prostego zestawienia dowodów w przypadku porównania LON z CAR-T.

#### Wyniki dla LON w LOTIS-2

Do badania włączono 145 pacjentów, w tym ok. 88% z DLBCL NOS, ok. 7% z HGBCL i ok. 5% z PMBCL. Pomimo małej liczebności pacjentów, badanie dotyczyło szerszej populacji niż wnioskowana, tj. uwzględniało również pacjentów z PMBCL. Ok. 10% badanych było leczonych wcześniej terapią CAR-T. Dla tej subpopulacji, tj. chorych po niepowodzeniu terapii CAR-T (n=13) przedstawiono również wyniki w zakresie kluczowych punktów końcowych. Mediana okresu obserwacji to 7,8 mies.

#### *Punkty końcowe w zakresie odpowiedzi na leczenie (ORR - pierwszorzędowy punkt końcowy, CR i DOR)*

Ogólną odpowiedź na leczenie (ORR) osiągnęło ponad 48% badanych, w tym całkowitą odpowiedź (CR) odnotowano u blisko 25%. Mediana DOR wyniosła 13,4 mies. (95%CI: 6,9; n/o) a prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi przez 12 i 24 mies. wyniosło odpowiednio 54,7% i 44,6%. W przypadku badanych z uzyskaną CR, mediana DOR nie została osiągnięta.

W subpopulacji po niepowodzeniu CAR-T również odnotowano uzyskanie odpowiedzi na leczenie LON, gdzie CR lub PR raportowano u ok. 46% badanych. Jednak CR uzyskało 2 pacjentów, tj. 15% badanych. Mediana DOR wyniosła 8 mies. (95%CI: 3,38; n/o).

#### *Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe (w tym jakość życia)*

Zarówno w przypadku przeżycia całkowitego (OS), jak i przeżycia wolnego od progresji (PFS), mediana dla leczonych LON została osiągnięta i wyniosła odpowiednio 9,5 mies. (95%CI: 6,7; 11,5) oraz 4,9 mies. (95%CI: 2,9; 8,3). Odnotowano również istotne statystycznie prawdopodobieństwo utrzymania OS i PFS przez 12 i 24 mies. W subpopulacji po niepowodzeniu CAR-T, terapia LON wiązała się osiągnięciem mediany OS również 8,2 mies. (95%CI: 4,73; n/o) a dla PFS – 1,4 mies. (95%CI: 0,69; n/o). 12 mies. prawdopodobieństwo OS wyniosło 33,3%.

W zakresie jakości życia, średnia zmiana wyniku EQ-5D-5L VAS w porównaniu z wartością wyjściową wykazała tendencję do poprawy ogólnego stanu zdrowia w całej populacji badania. W przypadku wyników FACT-Lym

w domenie funkcjonowania emocjonalnego stwierdzono istotną statystycznie poprawę wyniku względem wartości początkowej w dniu 1. cyklów 2. (zmiana 0,69; 95%CI: 0,12; 1,25; p=0,018) i 9. (zmiana 0,80; 95%CI: 0,08; 1,52; p=0,03), jednak wielkość zmiany nie była istotna klinicznie.

### *Bezpieczeństwo*

W analizowanym badaniu LOTIS-2, częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w czasie leczenia (TEAEs) prowadzących do zgonu wyniosła ponad 5%, ale żadne z nich nie było związane z wnioskowaną technologią – LON. Odsetek TEAEs związanych z leczeniem wyniósł ponad 81% a ok. 19% prowadziło do przerwania leczenia. Ciężkie TEAEs związane z leczeniem stanowiły prawie 16% ww. zdarzeń.

Do najczęstszych TEAEs związanych z leczeniem (>10%) należały zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych (zwiększona aktywność GGT, zwiększona aktywność ALP, zwiększona aktywność AST, zwiększona aktywność ALT) oraz zaburzenia krwi i układu chłonnego (neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość), jak również zmęczenie, nudności, obrzęk obwodowy oraz wysypka.

Z kolei, najczęstszymi TEAEs prowadzącymi do przerwania leczenia zgodnie z wynikami długoterminowej obserwacji (dane z 15.09.2022) były: zwiększona aktywność GGT (ponad 12%), obrzęk obwodowy (ok. 3%), obrzęk miejscowy (ponad 2%) i wysięk opłucnowy (ponad 2%).

Zgodnie z bazą VigAccess (WHO, stan na 12.06.2024) wśród najczęściej raportowanych działań niepożądanych LON są zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej.

### *Wyniki porównania pośredniego techniką MAIC*

### *Skuteczność kliniczna*

### *Bezpieczeństwo*

### Wyniki prostego zestawienia dowodów dla porównania LON z CAR-T

W ramach uzupełnień analiz wnioskodawca przedstawił proste zestawienie danych dla porównania LON vs CAR-T. Odstąpiono od przeprowadzenia porównania pośredniego. Należy mieć na uwadze, że proste zestawienie danych nie daje możliwości stwierdzenia czy różnice w raportowanych wynikach między terapiami są istotne statystycznie. Dlatego też dane zestawienie należy traktować z ostrożnością.

Na podstawie zgłaszanych odsetków można założyć, że skuteczność LON i terapii CAR-T jest co najmniej porównywalna. Jednocześnie terapia CAR-T wiąże się z wysoką częstością występowania CRS (w przypadku terapii LON nie zgłoszono takich przypadków) oraz toksycznego działania na układ nerwowy / ICANS.

### **Aktualne wytyczne praktyki klinicznej we wnioskowanym wskazaniu**

Do analizy włączono 4 dokumenty wytycznych zagranicznych z ostatnich dwóch lat, tj. NCCN 2024 (USA), DGHO 2024 (Niemcy), SEOM-GOTEL 2023 (Hiszpania) oraz ESMO 2023 (Europa), jak również jedyne dostępne wytyczne polskie – PTOK 2020 (wyjątek od przyjętych założeń).

Jedynie wytyczne amerykańskie (NCCN 2024) i niemieckie (DGHO 2024) odnoszą się do wnioskowanej technologii w przedmiotowym wskazaniu. Zgodnie z NCCN 2024, terapia lonkastuksymabem tezyryny jest zalecaną opcją terapeutyczną w 3. i kolejnej linii leczenia pacjentów z R/R DLBCL oraz HGBCL. Jednak wśród preferowanych terapii NCCN wskazuje głównie CAR-T oraz przeciwciała bispecyficzne. W przypadku DGHO 2024, lonkastuksymab tezyryna jest zalecany jako jedna z opcji leczenia u pacjentów niekwalifikujących się do CAR-T, ale w kolejnych nawrotach DLBCL.

W przypadku polskich wytycznych (PTOK 2020) zalecanym postępowaniem u chorych niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych ( $\geq 3$  linii leczenia) jest zastosowanie polatuzumabu wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (POLA+BR) bądź piksantron. PTOK dodaje również, że w związku ze złym rokowaniem pacjentów nieodpowiadających na 2. linię leczenia należy rozważyć inne terapie najlepiej w ramach badań klinicznych nad nowymi cząstkami.

Wytyczne europejskie podkreślają istotną rolę terapii CAR-T i przeciwciał bispecyficznych w R/R DLBCL (ESMO 2023). Rekomendacje hiszpańskie (SEOM-GOTEL 2023) wskazują, że w przypadku nawrotu po wysokodawkowej chemioterapii lub CAR-T lub u chorych, którzy nie są kandydatami do terapii CAR-T, można zastosować POLA+BR, TAFA+LEN, piksantron lub paliatywną konwencjonalną chemioterapię w niskich dawkach. Natomiast leczenie przeciwciałami bispecyficznymi lub innymi nowymi lekami w ramach badania klinicznego jest również wysoce zalecane (SEOM-GOTEL 2023).

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Stosowanie LON w miejsce POLA+BR, TAFA+LEN i R-GemOx jest droższe i lepsze bez uwzględniania RSS. Oszacowany ICUR wyniósł od 149 do 566 tys. zł. Po uwzględnieniu zaproponowanego RSS LON jest

Aktualna wysokość progu użyteczności kosztowej to 190 380 zł/QALY. Stosowanie LON jest tańsze od terapii CAR-T TIS i CAR-T AX

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości.

Analiza wrażliwości prawidłowa, Wnioskodawca nie przedstawił analizy wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów.

W analizie probabilistycznej prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej wynosi i 1% bez RSS w porównaniu z POLA+BR, i 0% bez RSS w porównaniu z R-GemOx oraz i 64% bez RSS w porównaniu z TAFA+LEN.

Głównym ograniczeniem analizy jest

Analitycy Agencji zwracają uwagę, że dowody wskazujące na równorzędność LON i CAR-T są ograniczone (proste zestawienie wyników badań). Należy mieć to na uwadze interpretując przedstawioną analizę minimalizacji kosztów.

Analitycy Agencji wprowadzili do modelu ceny komparatorów na podstawie informacji o zawartych RSS uzyskanej od MZ. Stosowanie LON w miejsce POLA+BR, TAFA+LEN i R-GemOx

Aktualna wysokość progu użyteczności kosztowej to 190 380 zł/QALY.

Wnioskodawca nie przedstawił RCTs 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 (52 tygodnie), uwzględniono wyłącznie koszty leków i ich podania (pozostałe koszty uznano za nieróżniące). Cena zbytu netto leku Zynlonta wynikająca z art. 13 ust. 3 UoR wynosi [REDACTED].

### **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 Zynlonta (lonkastuksymabu tezyryny, LON) w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL i HGBCL, po  $\geq 2$  wcześniejszych liniach leczenia systemowego.

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym. Analizę wykonano z perspektywy NFZ, która jest tożsama z perspektywą wspólną (brak dopłat pacjenta do leków w programie lekowym). Dla kluczowych danych wejściowych przeprowadzono analizę wrażliwości.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Zynlonta spowoduje wzrost wydatków NFZ w wariantcie bez RSS o 6,13 mln zł w I roku i o 13,74 mln w II roku refundacji i [REDACTED]. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Zynlonta wynosi 30,21 mln zł w I roku i 50,27 mln zł w II roku analizy w wariantcie bez RSS oraz [REDACTED] w wariantcie z RSS.

Do obliczeń własnych Agencji, przyjęto ceny komparatorów na podstawie bazy NFZ i informacji o zawartych RSS uzyskanej od MZ. [REDACTED]

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych, w tym 3 były warunkowo pozytywne (NICE 2024, SMC 2024, ZN 2024). Rekomendacja holenderska wskazuje na ograniczone zastosowanie ze względu na wysoką cenę leku, natomiast wytyczne NICE i SMC wskazują dodatkowe kryteria kwalifikacji do leczenia LON. W przypadku NICE jest to zawężenia populacji docelowej do osób leczonych wcześniej polatuzumabem wedotyny lub z przeciwwskazaniami do ww. terapii celowanej, natomiast SMC zaznacza, że LON może być stosowany tylko, gdy terapia CAR-T jest nieodpowiednia, nietolerowana lub nieskuteczna.

G-BA 2023 nie wykazało dodatkowych korzyści terapii LON ze względu na brak istotnych dowodów, a NCPE 2023 wskazuje na potrzebę pełnej HTA.

### **Uwagi do programu lekowego**

Nie zgłoszono.

## **11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych**

Ostatecznie zweryfikowane analizy zgodne z rozporządzeniem ws. wymagań minimalnych.

## **12. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA**

Ostatecznie zweryfikowane analizy zasadniczo zgodne z wytycznymi HTA AOTMiT 2016, jednak analiza wrażliwości została przeprowadzona jedynie dla analizy użyteczności kosztów.

## 13. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- LOTIS-2 (Caimi 2023)** Caimi PF, Ai WZ, Alderuccio JP, Ardeszna KM, Hamadani M, Hess B, Kahl BS, Radford J, Solh M, Stathis A, Zinzani PL, Wang Y, Qin Y, Wang L, Xu ZC, Carlo-Stella C. Loncastuximab tesirine in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: long-term efficacy and safety from the phase II LOTIS-2 study. *Haematologica*. 2024 Apr 1;109(4):1184-1193. doi: 10.3324/haematol.2023.283459. PMID: 37646659; PMCID: PMC10985439. Opublikowana po raz pierwszy w 2023r.
- LOTIS-2 (Caimi 2021)** Caimi PF, Ai W, Alderuccio JP, Ardeszna KM, Hamadani M, Hess B, Kahl BS, Radford J, Solh M, Stathis A, Zinzani PL, Havenith K, Feingold J, He S, Qin Y, Ungar D, Zhang X, Carlo-Stella C. Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LOTIS-2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Jun;22(6):790-800. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00139-X. Epub 2021 May 11. PMID: 33989558.
- LOTIS-2 (Caimi 2021a)** Caimi PF, Ardeszna KM, Reid E, Ai W, Lunning M, Zain J, Solh M, Kahl BS, Hamadani M. The AntiCD19 Antibody Drug Immunoconjugate Loncastuximab Achieves Responses in DLBCL Relapsing After AntiCD19 CAR-T Cell Therapy. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2022 May;22(5):e335-e339. doi: 10.1016/j.clml.2021.11.005. Epub 2021 Nov 12. PMID: 35034868.
- LOTIS-2 (Spira 2022)** Spira A, Zhou X, Chen L, Gnanasakthy A, Wang L, Ungar D, Curiel R, Liao L, Radford J, Kahl B. Health-Related Quality of Life, Symptoms, and Tolerability of Loncastuximab Tesirine in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2022 Mar;22(3):158-168. doi: 10.1016/j.clml.2021.09.001. Epub 2021 Sep 22. PMID: 34690090.
- Kim 2023** Kim J., Cho J., Yoon SE., i in., Efficacy of Salvage Treatments in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma Including Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Cancer Res Treat*.;55(3):1031-1047, 2023 Xu 2022
- Xu 2023** Xu B., Loncastuximab tesirine: an effective therapy for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma, *European Journal of Clinical Pharmacology* 78:707–719, 2022

### Publikacje włączone do MAIC

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

### Badania włączone do zestawienia danych dla CAR-T

- Ahmed 2023** Ahmed N., Wesson W., Mushtaq MU., i in., Patient Characteristics and Outcomes of Outpatient Tisagenlecleucel Recipients for B Cell Non-Hodgkin Lymphoma. *Transplant Cell Ther*. 2023 (7):449.e1-449.e7.

- Bücklein 2023 (Bucklein 2023)** Bücklein V., Perez A., Rejeski K., i in., Inferior Outcomes of EU Versus US Patients Treated With CD19 CAR-T for Relapsed/Refractory Large B-cell Lymphoma: Association With Differences in Tumor Burden, Systemic Inflammation, Bridging Therapy Utilization, and CAR-T Product Use. *Hemasphere*. 2023 Jul 11;7(8):e907.
- CIBMTR (Jacobson 20220)** Jacobson C.A., Locke F.L., Ma L., i in., Real-World Evidence of Axicabtagene Ciloleucel for the Treatment of Large B Cell Lymphoma in the United States. *Transplant Cell Ther*. 2022 ;28(9):581.e1-581.e8.
- CIBMTR (Shadman 2022)** Shadman M., Pasquini M., Ahn K.W., Autologous transplant vs chimeric antigen receptor T-cell therapy for relapsed DLBCL in partial remission. *Blood*. 2022;139(9):1330-1339.
- GELTAMO-GETH-TC (Bastos-Oreiro 2022)** Bastos-Oreiro M., Gutierrez A., Reguera J.L., i in., Best Treatment Option for Patients With Refractory Aggressive B-Cell Lymphoma in the CAR-T Cell Era: Real-World Evidence From GELTAMO/GETH Spanish Groups. *Front Immunol*. 2022 12;13:855730.
- GLA-DRST (Bethge 2022)** Bethge W.A., Martus P., Schmitt M., i in. GLA/DRST real-world outcome analysis of CAR T-cell therapies for large B-cell lymphoma in Germany. *Blood*. 2022 ;140(4):349-358.
- Grana 2021** Grana A., Gut N., Williams K., i in. Safety of Axicabtagene Ciloleucel for the Treatment of Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021;21(4):238-245.
- Iacoboni 2021** Iacoboni G., Villacampa G., Martinez-Cibrian N., i in., GELTAMO Spanish Groups. Real-world evidence of tisagenlecleucel for the treatment of relapsed or refractory large B-cell lymphoma. *Cancer Med*. 2021;10(10):3214-3223.
- JULIET (Schuster 2021)** Schuster S.J., Tam C.S., Borchmann P., Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas (JULIET): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2021;22(10):1403-1415.
- Kwon 2023** Kwon M., Iacoboni G., Reguera J.L. i in., Axicabtagene ciloleucel compared to tisagenlecleucel for the treatment of aggressive B-cell lymphoma. *Haematologica*. 2023;108(1):110-121.
- Nasta 2022** Nasta S.D., Hughes M.E., Namoglu E.C., i in. Outcomes of Tisagenlecleucel in Lymphoma Patients With Predominant Management in an Ambulatory Setting. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2022;22(8):e730-e737.
- Nastoupil 2020** Nastoupil L.J., Jain M.D., Feng L., Standard-of-Care Axicabtagene Ciloleucel for Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Results From the US Lymphoma CAR T Consortium. *J Clin Oncol*. 2020;38(27):3119-3128.
- NCCP (Kuhnl 2022)** Kuhnl A., Roddie C., Kirkwood A.A., i in. A national service for delivering CD19 CAR-Tin large B-cell lymphoma - The UK real-world experience. *Br J Haematol*. 2022 ;198(3):492-502.
- Riedell 2022** Riedell P.A., Hwang W.T., Nastoupil L.J. i in., Patterns of Use, Outcomes, and Resource Utilization among Recipients of Commercial Axicabtagene Ciloleucel and Tisagenlecleucel for Relapsed/Refractory Aggressive B Cell Lymphomas. *Transplant Cell Ther*. 2022;28(10):669-676.
- Sesques 2020** Sesques P., Ferrant E., Safar V., i in. Commercial anti-CD19 CAR T cell therapy for patients with relapsed/refractory aggressive B cell lymphoma in a European center. *Am J Hematol*. 2020;95(11):1324-1333.
- Spanjaart 2023** Spanjaart A.M., Pennings E.R.A., Mutsaers P.G.N.J., i in., Dutch CAR-T Tumorboard Consortium. The Dutch CAR-T Tumorboard Experience: Population-Based Real-World Data on Patients with Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma Referred for CD19-Directed CAR T-Cell Therapy in The Netherlands, *Cancers (Basel)*. 2023; 15(17):4334
- ZUMA-1 (Neelapu 2023)** Neelapu S.S., Jacobson C.A., Ghobadi A., i in., Five-year follow-up of ZUMA-1 supports the curative potential of axicabtagene ciloleucel in refractory large Bcell lymphoma, *Blood*. 2023 May 11;141(19):2307-2315

#### Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ESMO 2023** T. Melchardt et al., How I treat diffuse large B-cell lymphoma, *ESMO Open*. 2023 Feb;8(1):100750, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9843196/>
- SEOM-GOTEL 2023** Gumà J, Palazón-Carrión N, Rueda-Domínguez A, Sequero S, Calvo V, García-Arroyo R, Gómez-Codina J, Llanos M, Martínez-Banaclocha N, Provencio M. SEOM-GOTEL clinical guidelines on diffuse large B cell lymphoma (2022). *Clin Transl Oncol*. 2023 Sep;25(9):2749-2758. doi: 10.1007/s12094-023-03206-5. Epub 2023 Jun 8. PMID: 37289353; PMCID: PMC10425474.
- DGHO 2024** Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, *Onkopedia* 2024. <https://www.onkopedia-guidelines.info/en/onkopedia/guidelines/diffuse-large-b-cell-lymphoma/@@guideline/html/index.html> [dostęp 11.06.2024]



<b>NCCN 2024 v.2</b>	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). B-Cell Lymphomas. Version 2.2024 — April 30, 2024. <a href="https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf">https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf</a> [dostęp 11.06.2024]
<b>PTOK 2020</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (aktualizacja z 26.05.2020). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych: Warzocha, K. Rozdział 2.13. Chłoniaki rozlane z dużych komórek B. <a href="http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.13.Chloniaki_rozlane_z_duzych_komorek_B_2005_20.pdf">http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.13.Chloniaki_rozlane_z_duzych_komorek_B_2005_20.pdf</a> [dostęp 11.06.2024]
<b>G-BA 2023</b>	Resolution of the Federal Joint Committee on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a (SGB V) Loncastuximab tesirine (diffuse large B-cell lymphoma and high-grade B-cell lymphoma, after ≥ 2 prior therapies) 02.11.2023. <a href="https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-6260/2023-11-02_AM-RL-XII_Loncastuximab-tesirine_D-936_EN.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-6260/2023-11-02_AM-RL-XII_Loncastuximab-tesirine_D-936_EN.pdf</a> [dostęp 11.06.2024]
<b>NCPE 2023</b>	National Centre for Pharmacoeconomics Loncastuximab tesirine (Zynlonta®). HTA ID: 23053. 01/09/2023. <a href="https://www.ncpe.ie/loncastuximab-tesirine-zynlonta-hta-id-23053/">https://www.ncpe.ie/loncastuximab-tesirine-zynlonta-hta-id-23053/</a> [dostęp 11.06.2024]
<b>NICE 2024</b>	NICE, Loncastuximab tesirine for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma and high-grade B-cell lymphoma after 2 or more systemic treatments, Technology appraisal guidance, 31 January 2024. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta947/chapter/1-Recommendations">https://www.nice.org.uk/guidance/ta947/chapter/1-Recommendations</a> [dostęp 11.06.2024]
<b>SMC 2024</b>	Scottish Medicines Consortium. SMC2609. loncastuximab tesirine (Zynlonta) 12 February 2024. <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/loncastuximab-tesirine-zynlonta-full-smc2609/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/loncastuximab-tesirine-zynlonta-full-smc2609/</a> [dostęp 11.06.2024]
<b>ZN 2024</b>	Pakketadvies sluisgeneesmiddel loncastuximab tesirine (Zynlonta®) voor de behandeling van lymfeklierkanker. <a href="https://www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/kanker/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-loncastuximab-tesirine-zynlonta">https://www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/kanker/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-loncastuximab-tesirine-zynlonta</a> [dostęp 11.06.2024]

#### Pozostałe publikacje

<b>Interna Szczeklika 2023</b>	Warzocha K. Chłoniaki nie-Hodgkina. W: Gajewski P, red. Interna Szczeklika 2023, Medycyna Praktyczna, <a href="https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.13">https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.13</a> [dostęp 10.06.2024]
<b>OT.423.1.10.2024</b>	Raport analityczny AOTMiT nr OT.423.1.10.2024. Columvi (glofitamab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/019/AWA/2024_04_17_OT_AWA_Columvi_BIP_REOPTR.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/019/AWA/2024_04_17_OT_AWA_Columvi_BIP_REOPTR.pdf</a> [dostęp 10.06.2024]

## 14. Załączniki

Tabela 35. 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]
<b>Produkty lecznicze refundowane w ramach programu B.12.FM</b>							
Axicabtagene ciloleucel	Yescarta, dyspersja do infuzji, 0,4 x 10 <sup>8</sup> – 2 x 10 <sup>8</sup> 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 <sup>6</sup> – 6 x 10 <sup>8</sup> komórek	1 lub więcej worków infuzyjnych	05909991384388	1272000,00	1373760,00	1375920,00	1375920,00
<b>Substancje czynne refundowane w ramach katalogu chemioterapii</b>							
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