



Rekomendacja nr 65/2024

z dnia 2 lipca 2024 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny leku Zynlonta (lonkastuksymab tezyryna)

w ramach programu lekowego

**„Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe
(ICD-10: C82, C83, C85)”**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Zynlonta (lonkastuksymab tezyryna) w programie lekowym B.12 „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)” **na zaproponowanych warunkach.**

Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy zasadności uwzględnienia w programie B.12 drugiej terapii typu koniugat lek-przeciwcało – lonkastuksymabu tezyryna [LON] – dla populacji aktualnie objętej refundacją (dorośli na opornego/nawrotowego DLBCL i HGBCL po ≥ 2 liniach leczenia). W populacji docelowej dostępne jest leczenie polatuzumabem wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem [POLA+BR], tafasytamabem w skojarzeniu z lenalidomidem [TAF+LEN] oraz CAR-T z zastosowaniem aksykabtagenu cyloleucelu [CAR-T AX] i tisagenlecleucelu [CAR-T TIS]. Poza leczeniem finansowanym w programie pacjenci mają również dostęp do licznych schematów chemioterapii. Uznaje się, że populacja docelowa aktualnie ma zaspokojone potrzeby zdrowotne.

Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii (LON) opiera się na porównaniu pośrednim typu MAIC z POLA+ BR, TAF+LEN oraz chemioterapią traktowaną zbiorczo. W odniesieniu do CAR-T zostało przedstawione wyłącznie proste zestawienie wyników. Wykazano istotne statystycznie wydłużenie przeżycia całkowitego w porównaniu z [REDACTED], dla pozostałych komparatorów wyniki były niejednoznaczne. Zestawienie wyników z terapiami CAR-T wskazuje na niższą skuteczność LON.

Analiza użyteczności kosztów w dożywotnim horyzoncie czasowym wykazała, że LON jest efektywny kosztowo względem dwóch technologii dostępnych w programie (POLA+ BR, TAF+LEN), jednak nie jest opłacalny względem chemioterapii. Zgodnie z wynikami analizy minimalizacji kosztów koszty leczenia LON są niższe względem CAR-T.

Odnalezione rekomendacje refundacyjne wskazują na brak dodatkowych korzyści względem komparatorów (G-Ba 2023) oraz ograniczone stosowanie do chorych z nawrotowym/opornym DLBCL i HGBCL po co najmniej dwóch liniach leczenia (ZIN 2024, NICE 2024, SMC 2024). Wśród dodatkowych warunków wskazano konieczność redukcji kosztów terapii i dodatkowe

zawężenia populacji do chorych po niepowodzeniu POLA+BR (NICE), nieskuteczności lub braku wskazań do CAR-T (SMC).

Prezes Agencji, mając na uwadze istotę problemu zdrowotnego, uznaje za zasadne ewentualne finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych po spełnieniu następującego warunku: pogłębienie zaproponowanego oraz wprowadzenie dodatkowego mechanizmu podziału ryzyka zabezpieczającego maksymalne wydatki płatnika z tytułu finansowania lonkastuksymabu tezyryny.

Prezes Agencji sugeruje dodatkowo, ze względu na niedojrzałość danych klinicznych, rozważenie wprowadzenia monitorowania skuteczności leczenia (co 3 miesiące terapii), a przed upływem okresu obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej - przeprowadzenia oceny skuteczności praktycznej w warunkach polskich dla finansowanych technologii w leczeniu nawrotowego lub opornego DLBCL i HGBCL.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

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

w części II.A programu lekowego B.12 „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”. Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w programie lekowym, w nowej grupie limitowej.

Przedmiotem jest udostępnienie LON dla pacjentów w wieku 18 lat i powyżej, u których potwierdzono histologicznie rozpoznanie chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) lub chłoniaka z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (HGBCL), odnotowano nawrót choroby lub oporność na ostatnią linię leczenia zdefiniowaną jako nieosiągnięcie całkowitej remisji oraz zastosowano wcześniej co najmniej 2 linie leczenia.

Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka (RSS).

Problem zdrowotny

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.

Według danych NFZ liczba dorosłych pacjentów (unikalne identyfikatory) z rozpoznaniem ICD-10 C83.3 wyniosła 206 w 2017 r. i wzrastała do poziomu 868 pacjentów w 2022 r. Dodatkowo zweryfikowano liczbę pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C83, dla których nie przypisano szczegółowych podkodów. Nie jest pewne, jaki odsetek z nich to pacjenci z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL). Liczba takich pacjentów wyniosła odpowiednio 6 411 w 2017 r. oraz 4 782 w 2022 r. Program B.12 aktualnie obejmuje leczenie trzech jednostek chorobowych (C82, C83, C85), w 2014 r. leczeniem objęto 1 874 pacjentów na łączną kwotę 67 mln zł, w 2023 r. w programie było leczonych 1 444 pacjentów a kwota refundacji wyniosła 186 mln zł.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparatory dla wnioskowanej technologii wskazano:

- polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (POLA + BR, PL B.12);
- tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem (TAFA + LEN, PL B.12);
- aksykabtagen cyloleucel (CAR-T AX, PL B.12);
- tisagenlecleucel (CAR-T TIS, PL B.12);
- R-GemOx: (oksaliplatyna, gemcytabina) + rytuksymab (chemioterapia);
- R-DHAP: (deksametazon, cytarabina) + pochodna platyny + rytuksymab (chemioterapia);
- R-ICE: (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd) + rytuksymab (chemioterapia);
- R-GDP: (gemcytabina + deksametazon + cisplatyna) + rytuksymab (chemioterapia);
- DHAP: (deksametazon, cytarabina) + pochodna platyny (chemioterapia);
- ICE: (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd, chemioterapia);
- GDP: (gemcytabina + deksametazon + cisplatyna, chemioterapia).

Wybór komparatorów uznano za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Lonkastuksymab tezyryna jest koniugatem lek-przeciwciała (ADC), skierowanym przeciwko CD19. Składnik IgG1 kappa wiąże się z CD19, 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. Składnik ten wiąże się z rowkiem mniejszym DNA i tworzy wysoce cytotoksyczne sieciowanie między pasmami DNA, powodując śmierć komórki.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Zynlonta w monoterapii jest wskazany u dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) oraz chłoniakiem z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (HGBCL) po ≥ 2 liniach leczenia systemowego. W związku z czym, wnioskowane wskazanie zawiera się w rejestracyjnym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Porównawcza analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki porównania pośredniego LON z poszczególnymi komparatorami (POLA+BR, TAFA+LEN oraz chemioterapia) przeprowadzonego przez wnioskodawcę metodą MAIC na podstawie wyników badania LOTIS-2 (LON) oraz

. W odniesieniu do technologii CAR-T przedstawiono proste zestawienie wyników.

Ocenę badania jednoramiennego LOTIS-2 przeprowadzono 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, jakość badań

Ze względu na treść oceny skuteczności leczenia określonej przez funkcjonujący program lekowy w Rekomendacji Prezesa pod uwagę wzięto punkty końcowe pozwalające na ocenę zmiany wyniku w zakresie:

- przeżycia całkowitego (OS),
- przeżycia bez progresji choroby (PFS),
- całkowitej odpowiedzi (CR),
- częściowej odpowiedzi (PR),
- uzyskania choroby stabilnej (SD),
- brak odpowiedzi na leczenie (NR),
- progresji choroby (PD).

Skuteczność kliniczna

Porównanie pośrednie MAIC (LON vs POLA+BR, LON vs TAF+LEN, LON vs chemioterapia)

Analiza MAIC wnioskodawcy została przeprowadzona w kilku wariantach w zależności od źródła danych. Nie przeprowadzono kumulacji populacji celem zwiększenia wiarygodności i siły oszacowań.

Przeżycie całkowite

Wyniki dla porównania LON z POLA+BR wskazują na różnicę w trzech z czterech wyliczeń (HR z zakresu). W analizie wrażliwości dla jednego z badań

W przypadku oszacowań względem TAF+LEN przedstawiono 2 wyliczenia

-

Dla porównania z chemioterapią przeprowadzono jedno obliczenie i uzyskano wynik

Przeżycie wolne od nawrotu choroby

Wyniki porównania z dostosowaniem

W przypadku porównania z POLA+BR przedstawiono

-

-

Podobna sytuacja ma miejsce w przypadku TAF+LEN, [REDAKTOWANE]

- [REDAKTOWANE]
- [REDAKTOWANE]

Nie przeprowadzono porównania z [REDAKTOWANE] w analizie MAIC.

Całkowita odpowiedź

Nie wykazano różnic [REDAKTOWANE]

Nie przeprowadzono analizy względem [REDAKTOWANE].

Zestawienie wyników (LON vs CAR-T AX, CAR-T TIS)

Okres obserwacji dla LON wyniósł 7,8 miesiąca, okresy obserwacji CAR-T dochodziły do wartości 40-60 miesięcy. Całkowite przeżycie roczne odnotowano na poziomie 43-70% w przypadku CAR-T, ekstrapolowane dane dla LON wskazują na 39%. Całkowitą odpowiedź uzyskiwano u 25% pacjentów leczonych LON oraz 10-66% w przypadku CAR-T.

Bezpieczeństwo

W przypadku porównania LON z chemioterapią przedstawiono zestawienie najczęstszych TEAEs o ≥ 3 stopniu nasilenia, które wskazywało, że zdarzenia typu neutropenia (odpowiednio 26% vs 60%), małopłytkowość (18% vs 64%) czy niedokrwistość (10% vs 21%) występowały rzadziej wśród leczonych LON. Jednak w przypadku zwiększonej aktywności GGT raportowano ją częściej wśród leczonych LON (17% vs 0%). W analizie MAIC dla porównania LON vs POLA+BR oraz TAF+LEN brak jest istotnych statystycznie różnic w przypadku częstości przerwania leczenia z powodu AEs, występowania AEs o 3.-4. stopniu nasilenia (ogółem, niedokrwistość, małopłytkowość) oraz ciężkich AEs (SAEs) o dowolnym stopniu nasilenia prowadzących do zgonu.

Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

ChPL Zynlonta

Najczęstszymi zgłaszanymi działaniami niepożądanymi lonkastuksymabu tezyryny były: zwiększenie aktywności γ -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 (≥ 3 stopnia) były: neutropenia (24,2%), zwiększenie aktywności γ -glutamylotransferazy (17,2%), małopłytkowość (15,8%), niedokrwistość (11,6%) i zakażenia (9,8%). 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 γ -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%.

URPL

Nie odnaleziono żadnych ostrzeżeń w zakresie ocenianej technologii.

Ograniczenia

Włączone do analizy badanie rejestracyjne LOTIS-2 dotyczyło szerszej populacji niż wnioskowana, tj. uwzględniało pacjentów z pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z komórek B (PMBCL). Ponadto, w opisie wyników skuteczności i bezpieczeństwa nie uwzględniono osobno wyników dla populacji z DLBCL i HGBCL a podawano je łącznie dla wszystkich pacjentów włączonych do badania. Dodatkowym ograniczeniem jest nieliczna populacja badanych.

Porównanie pośrednie MAIC zostało przeprowadzone na podstawie różnych źródeł informacji, które mają bezpośredni i znaczący wpływ na uzyskiwane wyniki, przez co analiza porównawcza charakteryzuje się krytycznie niskim poziomem wiarygodności. Badania różniły się zarówno pod względem metodycznym (badania jednoramienne, RWE, RCT) jak i populacyjnym (znaczące różnice w liczebności pacjentów po 2 liniach leczenia – 22-152). Należy zwrócić szczególną uwagę, że porównywanie wyników otrzymywanych w sposób retrospektywny jako dowodów z rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE) z wynikami uzyskiwanymi prospektywnie w badaniach klinicznych nie powinno mieć miejsca. Dowody RWE są cenne przy weryfikacji badań klinicznych, niemniej wymagają określenia explicite właściwej metodologii.

Przedstawione zestawienie wyników z terapiami typu CAR-T uniemożliwia wnioskowanie o porównywalnym efekcie zdrowotnym lub o jego braku.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 190 380 zł/QALY (3 x 63 460,00 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

Przeprowadzono analizę kosztów użyteczności (CUA) w horyzoncie dożywotnim dla porównania z POLA+BR, TAF+LEN, R-GemOx oraz analizę minimalizacji kosztów dla porównania z PO CAR-T AX i CAR-T TIS. Analizy CUA i CMA zostały przeprowadzone z perspektywy płatnika publicznego, czyli Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Uwzględniono następujące kategorie kosztów: kwalifikacja pacjentów, leki i ich podanie, monitorowanie, pobranie limfocytów T, terapia pomostowa, kondycjonująca, leczenie zespołu uwalniania cytokin, przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych, kolejne linie leczenia oraz opieka paliatywna.

Wyniki analizy podstawowej

Zgodnie z oszacowaniami Agencji w CUA w wariancie z RSS zastosowanie LON w miejsce:

- POLA+BR jest [REDACTED] (ICUR [REDACTED] zł/QALY, oszacowana CZN LON [REDACTED] zł);
- Tafa+LEN jest [REDACTED] (ICUR [REDACTED], oszacowana CZN [REDACTED] zł);
- R-GemOx jest [REDACTED] (ICUR [REDACTED] zł/QALY, oszacowana CZN [REDACTED] zł).

Analiza minimalizacji kosztów zaktualizowana przez Agencję wykazała, że w dożywotnym horyzoncie czasowym LON jest [REDACTED] od terapii CAR-T TIS i CAR-T AX. Różnica kosztów wyniosła [REDACTED] zł względem CAR-T TIS oraz [REDACTED] zł względem CAR-T AX.

W analizie probabilistycznej prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej wynosi

- [REDACTED] z RSS i 0% bez RSS w porównaniu z POLA+BR,
- [REDACTED] z RSS i 59% bez RSS w porównaniu z Tafa+LEN,
- [REDACTED] z RSS i 0% bez RSS w porównaniu z R-GemOx.

Wnioskodawca nie przedstawił analizy wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest brak danych źródłowych pochodzących z badań porównujących wnioskowaną interwencję ze wskazanymi komparatorami. Wnioskodawca zwraca uwagę, że porównanie z R-GemOx ma reprezentować porównanie ze wszystkimi chemioterapiami i chemioimmunoterapiami wskazanymi wcześniej jako komparatory. Takie założenie budzi wątpliwości, ponieważ ze względu na mnogość dostępnych schematów istnieje prawdopodobieństwo występowania istotnych różnic między schematami.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 930 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W opinii Agencji na dzień wydawania decyzji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji. Progowa cena zbytu netto leku Zynlonta, przy której koszt jest równy kosztom stosowania refundowanego komparatora o najniższym CER (R-GemOX) wynosi [REDACTED] zł.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). W analizie uwzględniono koszty tożsame z ujętymi w analizie ekonomicznej.

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię na:

- [redacted] (MIN: [redacted]; MAX: [redacted]) pacjentów w I roku,
- [redacted] (MIN: [redacted]; MAX: [redacted]) pacjentów w II roku.

Wyniki analizy podstawowej zaktualizowanej przez analityków Agencji wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Zynlonta w wariantcie z RSS może wiązać się ze [redacted] wydatków płatnika publicznego o ok.:

- [redacted] zł w I roku,
- [redacted] zł w II roku refundacji.

Koszty leku w wariantcie z RSS wyniosą [redacted] zł i [redacted] zł odpowiednio w I i II roku refundacji.

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca testował dopasowanie krzywych, wastage, koszty podania leków, opieki paliatywnej, kolejnych linii leczenia, udziały oraz odsetki populacji zmieniającej terapię. Nie wykazano wpływu alternatywnych założeń wnioskodawcy na wnioskowanie z analizy.

Ograniczenia

Część oszacowań populacji oraz zmian w rynku została przyjęta na podstawie opinii eksperckich. Analiza wrażliwości była znacznie ograniczona, co potwierdzają obliczenia przedstawione w AWA, w których zmiana parametrów kosztowych zmieniała wnioskowanie. Wynik scenariusza istniejącego jest znacznie przeszacowany względem notowanych aktualnie wydatków płatnika.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Zaproponowany instrument dzielenia ryzyka nie jest wystarczający [redacted]

Uwagi do programu lekowego

Nie zgłoszono.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania wydane przez:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2020);
- European Society for Medical Oncology (ESMO 2023);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2024).

W polskich wytycznych (PTOK 2020) zalecanym postępowaniem u chorych niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych (≥ 3 linii leczenia) jest zastosowanie:

- polatuzumabu wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (POLA+BR);
- piksantronu.

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 bispecyficznych¹ w R/R DLBCL (ESMO 2023).

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 dokumencie AWA przedstawiono szczegółowo również wytyczne niższego poziomu DGHO 2024 (Niemcy) oraz SEOM-GOTEL 2023 (Hiszpania).

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 5 rekomendacji, z czego 3 były warunkowo pozytywne (NICE 2024, SMC 2024, ZIN 2024). Rekomendacja ZIN wskazuje na ograniczone zastosowanie ze względu na wysoką cenę leku, natomiast zawężenie populacji do chorych po niepowodzeniu POLA+BR wskazywane jest przez NICE, SMC jako warunek określa nieskuteczność lub przeciwwskazania do CAR-T.

W ocenie G-Ba 2023 nie wykazano dodatkowych korzyści terapii LON ze względu na brak istotnych dowodów, a NCPE 2023 wskazuje na potrzebę pełnej HTA.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Zynlonta jest finansowany w ocenianym wskazaniu w 3 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 25.03.2024 r. (znak PLR.4500.2926.2023.19.PRU) w sprawie oceny leku:

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

w ramach programu lekowego B.12: „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości.

¹ Do tej klasy przeciwciał należą m.in. epkorytamab oraz glofitamab. Wniosek dotyczący epkorytamabu w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych w 3. lub kolejnych liniach leczenia został rozpatrzony przez Agencję [29 kwietnia 2024 r.](#) z kolei wniosek dla glofitamabu w analogicznym wskazaniu został rozpatrzony [30 kwietnia 2024 r.](#)

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 61/2024 z dnia 1 lipca 2024 roku w sprawie oceny leku Zynlonta (lonkastuksymab tezyryny) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”
2. Raport nr OT.423.1.21.2024. Zynlonta (lonkastuksymab tezyryna) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 17 czerwca 2024 r.