



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 61/2024 z dnia 1 lipca 2024 roku  
w sprawie oceny leku Zynlonta (lonkastuksymab tezyryna) w ramach  
programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe  
(ICD-10: C82, C83, C85)”

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Zynlonta (lonkastuksymab tezyryna), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiole. 10 mg, GTIN 07350031444049, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.*

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne pogłębienie instrumentu dzielenia ryzyka.*

*Rada zgłasza następujące uwagi do projektu programu lekowego:*

- *lek powinien być dostępny jedynie po niepowodzeniu terapii CAR-T lub przeciwciałami bi-specyficznymi lub przeciwskazaniami do tych terapii.*

## **Uzasadnienie**

### Problem decyzyjny

*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.*

*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.

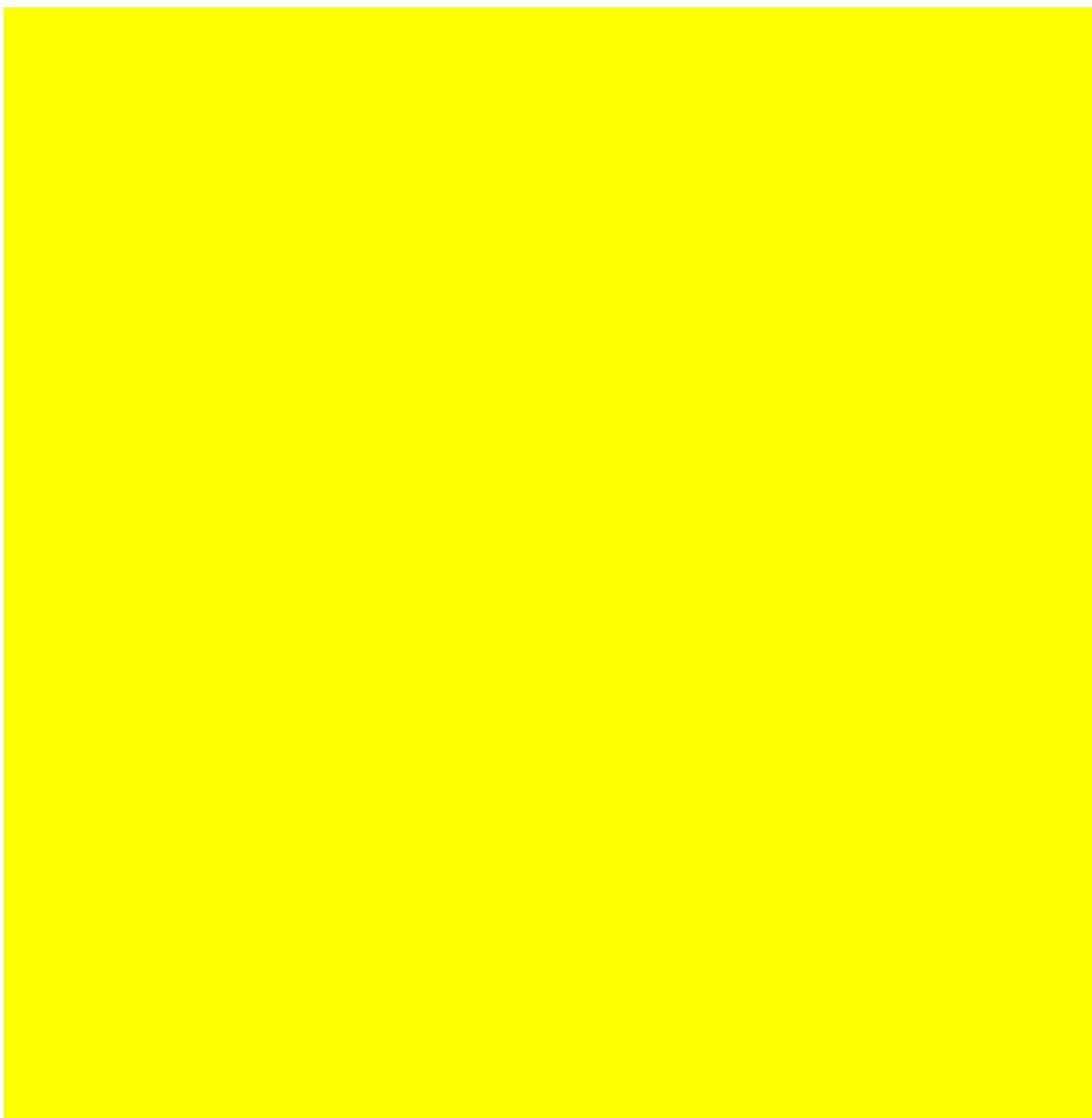
Chłoniaki rozlane z dużych komórek B należą do chłoniaków agresywnych, w przebiegu których przeżycie chorych bez leczenia wynosi od kilku do kilkunastu miesięcy. Cechuje je znaczna wrażliwość na immunochemioterapię i radioterapię, dlatego też u chorych na DLBCL leczenie powinno być wdrożone jak najwcześniej, 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.

### Dowody naukowe

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 (TAF+LEN) oraz terapia CAR-T [akcykabtagen cyloleucel (CAR-T AX), tisagenlecleucel (TIS)]. W ramach przeglądu systematycznego dla lonkastuksymabu tezyryny (LON) nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących skuteczność LON 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.

Wyniki badania LOTIS-2 wykazały, że 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). 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. 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.



[REDAKTOWANE]

Analiza zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej wykazała, że 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.

#### Problem ekonomiczny

Stosowanie LON w miejsce POLA+BR, TAF+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 [REDAKTOWANE]

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

[REDAKTOWANE]

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

[REDAKTOWANE]

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 [REDAKTOWANE] Analizy 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 [REDAKTOWANE]

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 [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Zynlonta

wynosi 30,21 mln zł w I roku i 53,27 mln zł w II roku analizy w wariacie bez RSS oraz [REDAKTOWANE] w wariacie z RSS.

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

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 zawężenie 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 dla porównania z technologiami alternatywnymi, a NCPE 2023 wskazuje na potrzebę pełnej HTA.

#### Główne argumenty decyzji

- Niezaspokojona potrzeba medyczna w III linii leczenia DLBCL.
- Rekomendacje międzynarodowych towarzystw naukowych.
- Opinie ekspertów.
- Dowody naukowe niskiej jakości dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leku.

#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.1.21.2024 „Zynlonta (lonkastuksymab tezyryna) w ramach programu lekowego »Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85) «”; data ukończenia: 17.06.2024 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawiciela pacjentów przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

## 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 2022r., 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