

Warszawa, dn. 28 marca 2025 r.

Szanowny Pan
Daniel Rutkowski
Prezes Agencji Oceny Technologii
Medycznych i Taryfikacji
ul. Przeskok 2
00-032 Warszawa

Dotyczy: wniosku o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto dla produktu leczniczego **Minjuvi® (tafasytamab)**, w ramach istniejącego programu lekowego tj. „**Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)**”; znak pisma zlecającego, sygnatura i data wpłynięcia do AOTMiT: PLR.4500.184.2025.5.PRU; 17.02.2025

Szanowny Panie Prezesie,

w odpowiedzi na pismo otrzymane 7 marca 2025 roku, znak sprawy WS.423.1.2025.EJ.MN, dotyczące niezgodności analiz załączonych do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto produktu leczniczego:

- **Minjuvi® (tafasytamab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 200 mg, 1 fiol., GTIN: 09088885500694;**

w ramach istniejącego programu lekowego tj. „**Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)**”, względem wymagań określonych w rozporządzeniu 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) Incyte Biosciences Distribution B.V., będący Wnioskodawcą, przesyła uzupełnienie analiz HTA.

Odpowiedzi na uwagi zawarte w piśmie WS.423.1.2025.EJ.MN dot. analizy HTA dla leku Minjuvi®.

W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji:

Uwaga 1. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (**§ 3 Rozporządzenia**).

- a) Informacje dotyczące poziomu i sposobu finansowania technologii przedstawionych w z analizie wnioskodawcy pochodzą Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 roku, natomiast na dzień składania wniosku dostępne było nowe Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18.12.2024 roku.
- b) Brak aktualizacji przeglądu systematycznego w ramach analizy klinicznej (AKL) – przegląd przeprowadzono w listopadzie i grudniu 2024 roku.

[REDACTED]

- d) Brak aktualizacji przeglądu baz dodatkowych, tj. EMA, WHO UMC – przegląd przeprowadzono w grudniu 2024 roku.
- e) Brak aktualizacji danych dotyczących bezpieczeństwa – dane zebrane przez wnioskodawcę z baz WHO oraz ADRReport pochodzą z grudnia 2024 roku.
- f) W analizach wnioskodawcy wykorzystano nieaktualny dokument wytycznych NCCN z sierpnia 2024 roku – na dzień składania wniosku dostępny był nowy dokument wytycznych ze stycznia 2025 roku.
- g) Informacje wykorzystane w analizach wnioskodawcy do szacowania populacji w ocenianym wskazaniu pochodzą z raportu Narodowego Instytutu Onkologii „Nowotwory złośliwe w Polsce w 2021 roku”, natomiast aktualnie dostępny raport opublikowany w 2024 roku obejmuje dane z 2022 roku.

Odpowiedź:

Ad. a)

Zgodnie z uwagą, wszystkie złożone analizy zostały zaktualizowane o informacje dotyczące poziomu i sposobu finansowania technologii pochodzące z aktualnie obowiązującego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18.12.2024 roku.

Ad. b)

W odpowiedzi na uwagę Analityków Agencji, w analizie klinicznej Wnioskodawca dokonał aktualizacji przeglądu systematycznego dla wnioskowanej interwencji z listopada 2024 roku, jak również przeglądów systematycznych dla epkorytamabu i glofitamabu przeprowadzonych w grudniu 2022 roku.

Ad. c)

[REDACTED]

Warto przy tym zaznaczyć, że [REDACTED]
[REDACTED] jako nadrzędne źródło danych oceniające skuteczność Tafa-Len względem zdefiniowanych komparatorów należy traktować badanie *RE-MIND2* (publikacje *Nowakowski 2022* i *Nowakowski 2023*).

Ad. d)

Zgodnie z uwagą, przeprowadzono aktualizację wyszukiwania w bazach dodatkowych dla wnioskowanej interwencji.

Ad. e)

W odpowiedzi na uwagę Analityków Agencji, Wnioskodawca przeprowadził aktualizację przeglądu baz dodatkowych oraz w konsekwencji aktualizację danych z WHO oraz ADRReport, jak również danych pochodzących z FDA.

Ad. f)

Zgodnie z uwagą, w analizie problemu decyzyjnego zaktualizowano opis wytycznych NCCN o najnowsze dostępne wytyczne, tj. te ze stycznia 2025 roku.

Ad. g)

W odpowiedzi na uwagę w analizie problemu decyzyjnego zaktualizowano dane pochodzące z raportu Narodowego Instytutu Onkologii, uwzględniając dane z 2022 roku.

W ramach analizy klinicznej (AKL):

Uwaga 1. Jako komparatory przyjęto terapię z wykorzystaniem polatuzumabu wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (Pola-BR), gemcytabiną w skojarzeniu z oksaliplatyną i rytuksymabem (R-GemOx), CAR-T (aksykabtagen cyloleucel (Axi-cel) i tisagenlecleucel (Tisa-cel)) oraz epkorytamab i glofitamab, z pominięciem innej dostępnej opcji w przedmiotowym wskazaniu, tj. lonkastuksymabu tezyryny refundowanego na dzień złożenia wniosku w ramach programu lekowego B.12.FM.: „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)” (§ 4 ust. 1 pkt 2; § 4 ust. 3 pkt 1; § 4 ust. 3 pkt 5 Rozporządzenia).

Odpowiedź:

We wszystkich złożonych analizach uwzględniono lonkastuksymab tezyryny jako komparator dla wnioskowanej interwencji. W analizie problemu decyzyjnego zaktualizowano opis wyboru komparatora a także uwzględniono charakterystykę lonkastuksymabu tezyryny na podstawie ChPL Zynlonta®. W analizie klinicznej przedstawiono porównanie wnioskowanej interwencji z lonkastuksymabem tezyryny na podstawie [REDACTED]. W analizie ekonomicznej przedstawiono oszacowanie kosztów i wyników zdrowotnych lonkastuksymabu tezyryny. W analizie wpływu na budżet uwzględniono zmianę struktury udziałów rynkowych w scenariuszu istniejącym i nowym w związku z refundacją od 1 stycznia 2025 roku lonkastuksymabu tezyryny.

Uwaga 2. Nie zawarto opisu kwerend przeglądu systematycznego dla komparatorów Pola-BR, R-GemOx, Axi-cel i Tisa-cel – [REDACTED] (§ 4 ust. 3 pkt 3 Rozporządzenia).

Odpowiedź:

Opis kwerend przeglądu systematycznego dla Pola-BR i R-GemOx zgodnie z opisem w rozdziale 3.4.2.1 analizy klinicznej przedstawiono w publikacji *Cordoba 2022*. W odpowiedzi na uwagę, analiza kliniczna (Załącznik, rozdział 15.3.2) została uzupełniona o strategię wyszukiwania przedstawioną w publikacji *Cordoba 2022*.

Dodatkowo, w rozdziałach 15.3.3. i 15.3.5 przedstawiono strategię wyszukiwania dla aktualizacji przeglądów dla Pola-BR, R-GemOx i terapii CAR-T, która została przeprowadzona 19.03.2025 r.

Uwaga 3. Charakterystyka badań pozyskanych z analiz MAIC i włączonych do przeglądu nie zawiera opisu procedur przypisania osób badanych do przyjmowania poszczególnych technologii, charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane, wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu (zawarto jedynie definicje wybranych punktów końcowych) oraz informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. c; § 4 ust. 3 pkt 5 lit. e; § 4 ust. 3 pkt 5 lit. f; § 4 ust. 3 pkt 5 lit. g Rozporządzenia).

Odpowiedź:

W odpowiedzi na uwagę Analityków Agencji, charakterystyka badań włączonych do analiz MAIC została uzupełniona o opis procedur przypisania osób badanych do przyjmowania poszczególnych technologii, charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane, wykaz wszystkich punktów końcowych podlegających ocenie w badaniu oraz informacje na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem.

Informacje te zostały zawarte w rozdziale 15.6.4 analizy klinicznej.

Uwaga 4. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 4 ust. 3 pkt 7 Rozporządzenia). Dane zebrane przez wnioskodawcę z baz WHO oraz ADRReport pochodzą z grudnia 2024, zatem na dzień złożenia wniosku zostały one już zaktualizowane i ilość zdarzeń niepożądanych różni się od tych umieszczonych w analizie klinicznej.

Ponadto, w ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa dla tafasytamabu wykorzystano dane pochodzące m.in. z dokumentu *FDA 2020*, który na dzień złożenia wniosku może zawierać nieaktualne już dane.

Odpowiedź:

W odpowiedzi na uwagę Analityków Agencji, Wnioskodawca przeprowadził aktualizację przeglądu baz dodatkowych oraz w konsekwencji aktualizację danych z WHO oraz ADRReport.

W analizie zaktualizowano też dokument *FDA 2020* o najnowsze informacje przedstawione w *FDA 2024*.

W ramach analizy ekonomicznej (AE):

Uwaga 1. Z uwagi na pominięcie jednej z dostępnych, refundowanych technologii opcjonalnych (lonkastuksymab tezyryny) nie przeprowadzono przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych z uwzględnieniem ww. technologii oraz nie oszacowano jej kosztów ani efektów zdrowotnych (§ 5 ust. 1 pkt 3; § 5 ust. 2 pkt 1 lit. a; § 5 ust. 2 pkt 1 lit. b Rozporządzenia).

Odpowiedź:

Kryteria włączenia publikacji do przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych zostały rozszerzone o nowy komparator lonkastuksymab tezyryny. Dla nowo ustalonych kryteriów włączenia przegląd systematyczny został wykonany ponownie, niemniej jednak nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych porównujących wnioskowaną technologię z lonkastuksymabem tezyryny.

W zaktualizowanej wersji analizy ekonomicznej przedstawiono oszacowanie kosztów i wyników zdrowotnych lonkastuksymabu tezyryny.

Uwaga 2. Nie załączono dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie dokonanych kalkulacji i oszacowań, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami (§ 5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia).

Odpowiedź:

Dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie dokonanych kalkulacji i oszacowań, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami został załączony wraz z zaktualizowanymi wersjami analiz.

Uwaga 3. Brak informacji, na jakiej podstawie stwierdzono terapeutyczną równorzędność efektów zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologiami opcjonalnymi (§ 5 ust. 3 Rozporządzenia). Dodatkowo, dane dotyczące wyników zdrowotnych (QALY) są przedstawione w sposób niejasny – z analizy nie wynika jednoznacznie w jaki sposób zostały obliczone.

Odpowiedź:

Szczegółowy opis dotyczący wnioskowania o terapeutycznej równorzędności między wnioskowaną technologią a komparatorami, dla których została zastosowana technika analityczna minimalizacji kosztów znajduje się w analizie klinicznej (AKL).

Wynik QALY w poszczególnych ramionach leczenia oszacowany został jako suma iloczynów odsetków chorych występujących w poszczególnych cyklach modelowania w stanach zdrowia uwzględnionych w modelu oraz wartości użyteczności odpowiadających tym stanom zdrowia (rozdział 5.3.1, Tabela 6, str. 53 analizy ekonomicznej).

W ramach analizy wpływu na budżet (BIA):

Uwaga 1. Populację, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją ww. technologii, szacowano z uwzględnieniem udziałów w rynku technologii wnioskowanej i komparatorów. Z uwagi na pominięcie jednej z dostępnych, refundowanych technologii opcjonalnych (lonkastuksymab tezyryny), szacunki te nie są aktualne (§ 6 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).

Odpowiedź:

[Redacted response]

Uwaga 2. Nie załączono dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano przedstawione w analizie oszacowania oraz prognozy (§ 6 ust. 1 pkt 10 Rozporządzenia).

Odpowiedź:

Dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano przedstawione w analizie oszacowania oraz prognozy został załączony wraz z zaktualizowanymi wersjami analiz.

W ramach źródeł informacji przedstawionej dokumentacji:

Uwaga 1. Analizy nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8 ust. 1 pkt Rozporządzenia) – brak możliwości jednoznacznej identyfikacji źródła danych opisanych jako „Dane od Wnioskodawcy”.

Odpowiedź:

Wnioskodawca pragnie wyjaśnić, iż „Dane od Wnioskodawcy” należy rozumieć jako materiały poufne przekazane przez Wnioskodawcę, niezbędne do opracowania raportu HTA.

Dane te zostały przekazane wraz ze zmienionymi analizami oraz pozostałymi publikacjami wykorzystanymi do ich opracowania jako „materiały poufne do AOTMiT”. Należą do nich następujące dokumenty: [REDACTED]

Jako „Dane od Wnioskodawcy” należy również uznać informację odnośnie proponowanej ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, warunków instrumentu podziału ryzyka oraz dostarczony przez Wnioskodawcę model farmakoekonomiczny dostosowany do warunków polskiej praktyki klinicznej. W zaktualizowanych wersjach analiz, w miejscach, w których przedstawiono dane niejawne pochodzące od Wnioskodawcy, referowano do poszczególnych dokumentów z katalogu „materiały poufne do AOTMiT”.

Uwaga 2. W analizach nie wskazano danych osobowych ekspertów, których opinia została uwzględniona w kwestionariuszu „Ankieta 2024” (§ 8 ust. 2 pkt Rozporządzenia).

Odpowiedź:

Dane osobowe ekspertów klinicznych, których opinia została uwzględniona w kwestionariuszu „Ankieta 2024” są następujące: [REDACTED]. Należy zaznaczyć, iż dane osobowe zostały wymienione w kolejności losowej.

Dodatkowy komentarz:

Dnia 29.01.2025 roku AOTMiT opublikowała raport oceny efektywności oraz jakości leczenia technologią lekową o wysokim poziomie innowacyjności, objętej refundacją w ramach Funduszu Medycznego dla produktu leczniczego Minjuvi¹. Wyniki raportu wskazują na dłuższą medianę OS i PFS dla produktu leczniczego Polivy® w porównaniu z medianami dla produktu leczniczego Minjuvi®.

Dokonano analizy tego raportu i zidentyfikowano szereg czynników mogących mieć wpływ na jego wyniki. Poniżej wskazano kwestie, na podstawie których można wnioskować o ograniczonej wiarygodności przedstawionych w Raporcie TLI dla Minjuvi® danych:

¹<https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/Raportzocenyefektywno%C5%9BciTLI/2025%2001%2029%20WS%20425%204%202024%204%20Minjuvi%20Raport%20oceny%20efektywno%C5%9Bci%20TLI.pdf>

- dane zebrane dla produktu leczniczego Polivy® pozyskane z SMPT dla Programu Lekowego B.12.FM obejmują znacznie większą liczbę chorych w porównaniu do produktu leczniczego Minjuvi® (432 vs 130);
- dane dla produktu leczniczego Polivy® zbierane były dla dłuższego (o rok) okresu obserwacji w porównaniu z produktem leczniczym Minjuvi®;
- dane dla produktu leczniczego Polivy® obejmują również chorych na 1. linii leczenia, którzy cechują się lepszym rokowaniem niż chorzy na późniejszych liniach.
Należy więc mieć na uwadze, że wyniki dla produktu leczniczego Polivy® mogą być korzystniejsze w prostym zestawieniu danych w porównaniu z produktem leczniczym Minjuvi®, który stosowany jest od 2. linii leczenia a więc u chorych w gorszym stanie klinicznym;
- w przypadku kilkudziesięciu chorych wskazano, iż leczenie polatuzumabem wedotyny stanowi terapię pomostową, a zakończenie leczenia było spowodowane kwalifikacją do terapii CAR-T. W związku z tym wnioskowanie w zakresie skuteczności polatuzumabu wedotyny jest związane ze znaczną niepewnością;
- weryfikacja krzywych Kaplana-Meiera przy wykorzystaniu liczby chorych narażonych na zdarzenie (*number at risk*) w kolejnych cyklach oraz liczby danych cenzurowanych wskazuje, iż prawdopodobieństwa przeżycia, a tym samym mediany OS i PFS mogą nie być prawidłowo wytyczone;
- wyniki dla punktu końcowego OS i PFS uzyskane w grupie chorych leczonych produktem leczniczym Minjuvi® i Polivy® obarczone są z dużą niepewnością, ponieważ w grupie Minjuvi® daty zgonu dla 32 (44% spośród wszystkich zgonów) chorych są późniejsze niż daty zakończenia udziału w Programie Lekowym B.12.FM.

Dane z programu lekowego nie dostarczają informacji na temat chorych po zakończeniu leczenia tafasytamabem w programie lekowym, zwłaszcza dotyczących ewentualnego, dalszego leczenia innymi substancjami. Tym samym wnioskowanie w zakresie wpływu na przeżycie po zastosowaniu produktu leczniczego Minjuvi® wiąże się ze znaczną niepewnością. Ponadto w grupie Polivy® również daty zgonu dla 133 (59% spośród wszystkich zgonów) chorych są późniejsze niż daty zakończenia udziału w Programie Lekowym B.12.FM.

Biorąc pod uwagę powyższe, należy pamiętać, że wyniki raportu TLI mogą mieć wyłącznie charakter poglądowy a wnioskowanie o skuteczności tafasytamabu na jego podstawie jest ograniczone. Niemożliwe jest bowiem porównanie wyników skuteczności i bezpieczeństwa technologii stosowanych w różnych populacjach chorych bez zastosowania procesu randomizacji lub chociażby wykonania dopasowania charakterystyk chorych. Tym samym na podstawie raportu TLI nie można sformułować jednoznacznych wniosków na temat wyższej skuteczności produktu leczniczego Polivy® lub Minjuvi®.