



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
www.aotmit.gov.pl

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Minjuvi (tafasytamab)**
**w ramach programu lekowego B.12.FM. Leczenie chorych
na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)**
Analiza weryfikacyjna

Nr: WS.423.1.2025

Data ukończenia: 9 kwietnia 2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Incyte Biosciences Distribution B.V.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Incyte Biosciences Distribution B.V. 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 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Incyte Biosciences Distribution B.V.

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.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG i Swedish Orphan Biovitrum AB).

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

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 art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG i Swedish Orphan Biovitrum AB.

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AIC	kryterium informacyjne Akaike (Akaike Information Criterion)
AKL	analiza kliniczna
APD	analiza problemu decyzyjnego
ASCT	autologiczny przeszczep komórek macierzystych (autologous stem cell transplant)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
AWW	analiza wrażliwości wielokierunkowa
Axi-cel	aktykabtagen cytoleucel
B-NHL	chłoniaki nie-Hodgkina z komórek B (B-cell non-Hodgkin lymphoma)
BIA	analiza wpływu na budżet
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne (Bayesian Information Criterion)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CAR-T	terapia limfocytami T z chimerycznym receptorem antygenowym (chimeric antigen receptor T cell therapy)
CCA	Cancer Care Alberta
CCA	analiza konsekwencji kosztów (cost consequence analysis)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CIT	chemioimmunoterapia
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CR	odpowiedź całkowita (complete response)
CRR	wskaźnik odpowiedzi całkowitej (complete response rate)
CRS	zespół uwalniania cytokin (cytokine release syndrome)
CT	chemioterapia
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
DCO	data odcięcia danych (data cut-off)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und med. Onkologie
DLBCL	chłoniak rozlany z dużych komórek B (diffuse large B-cell lymphoma)
DOR	czas trwania odpowiedzi (duration of response)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESS	efektywna wielkość próby (effective sample size)
FDG	fluorodeoksyglukoza
FL3B	chłoniak grudkowy w stopniu zaawansowanym 3B (follicular lymphoma grade 3B)
EPCO	epkorytamab
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss

GGN	górną granicę normy
GKS	glikokortykosteroidy
GLOF	glofitamab
HGBCL	chłoniak z limfocytów B o wysokim stopniu złośliwości (high-grade B cell lymphoma)
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HSCT	transplantacja komórek krwiotwórczych (hematopoietic stem cell transplantation)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LBCL	chłoniak z dużych komórek B (large B-cell lymphoma)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2024 r., poz. 686 z późn. zm.)
Len	lenalidomid
LON	lonkastuksymab tezyryny
LY	lata życia (life years)
MAIC	porównanie z dopasowaniem populacji (matching-adjusted indirect comparison)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n/o	nie osiągnięto
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHL	chłoniak nieziarniczy (non-Hodgkin lymphoma)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NOS	bliżej nieokreślony (not otherwise specified)
OR	iloraz szans (odds ratio)
ORR	ogólny wskaźnik odpowiedzi (overall response rate)
OS	przeżycie całkowite (overall survival)
PFS	przeżycie wolne od progresji (progression free survival)
PKB	produkt krajowy brutto
PMBCL	pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B (primary mediastinal large B-cell lymphoma)
Polab-R	polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem
PRR	wskaźnik odpowiedzi częściowej (partial response rate)
PSM	dopasowanie na podstawie wyniku skłonności (propensity score matching)
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
R/R	nawrotowy/oporny (relapsed/refractory)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (risk difference)
R-GemOx	rytuksymab w skojarzeniu z gemcytabiną i oksaliplatyną

Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2023 r., poz. 2345)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMPT	elektroniczny system monitorowania programów lekowych
Tafa	tafasytamab
Tafa-Len	tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem
TEAE	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (treatment emergent adverse events)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
Tisa-cel	tisagenlecleucel
TLI	technologia lekowa o wysokim poziomie innowacyjności
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej
ZORG	Zorginstituut Nederland

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	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	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	13
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	14
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	14
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	17
3.5. Refundowane technologie medyczne	17
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	18
4. Ocena analizy klinicznej	19
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	19
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	19
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	20
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	20
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	21
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	25
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	26
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	26
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	26
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	35
4.2.1.3. Badania wtórne	36
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	36
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	36

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	37
4.3.	Komentarz Agencji	39
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	41
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	41
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	41
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	42
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	43
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	43
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	45
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	45
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	48
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	48
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	49
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	49
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	50
5.4.	Komentarz Agencji	51
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	52
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	52
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	52
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	52
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	54
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	55
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	56
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	56
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	57
6.4.	Komentarz Agencji	57
7.	Uwagi do zapisów programu lekowego	58
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	59
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	62
10.	Kluczowe informacje i wnioski	63
11.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	66
12.	Źródła.....	67
13.	Załączniki.....	69

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 17.02.2025 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.184.2025.5.PRU

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Minjuvi, tafasytamab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 200 mg, 1 fiol., kod GTIN: 09088885500694
- Wnioskowane wskazanie:
W skojarzeniu z lenalidomidem, a następnie w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych, od 2. linii leczenia systemowego.

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:

– PLN

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holandia

Wnioskodawca

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holandia

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 17 lutego 2025 r. znak PLR.4500.184.2025.5.PRU (data wpływu do AOTMiT 17.02.2025 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Minjuvi (tafasytamab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 200 mg, 1 fiol., kod GTIN: 0908885500694 w ramach programu lekowego B.12.FM. Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85).

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 07.03.2025 r., znak WS.423.1.2025.EJ.MN Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji pismem z dnia 28.03.2025 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Minjuvi® (tafasytamab) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT), Wersja 1.1, MAHTA Sp. z o.o., [REDACTED], Warszawa, 28.03.2025 r.
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Minjuvi® (tafasytamab) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT), Wersja 1.1, MAHTA Sp. z o.o., [REDACTED], Warszawa, 28.03.2025 r.
- Analiza ekonomiczna dla leku Minjuvi® (tafasytamab) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT), Wersja 1.2, MAHTA Sp. z o.o., [REDACTED], Warszawa, 28.03.2025 r.
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Minjuvi® (tafasytamab) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT), Wersja 1.1, MAHTA Sp. z o.o., [REDACTED], Warszawa, 28.03.2025 r.
- Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Minjuvi (tafasytamab) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT), zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia WS.423.1.2025.EJ.MN.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	Minjuvi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 200 mg, 1 fiol., kod GTIN: 0908885500694,
Kod ATC	L01FX12
Substancja czynna	Tafasytamab
Droga podania	Podanie dożylnie po rekonstytucji i rozcieńczeniu.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Tafasytamab to przeciwciało monoklonalne o zwiększonym powinowactwie wiązania się z receptorem Fc skierowane przeciwko antygenowi CD19 ulegającemu ekspresji na powierzchni limfocytów pre-B i dojrzałych limfocytów B. Po związaniu się z CD19 tafasytamab wywołuje lizę limfocytów B poprzez: • zaangażowanie komórek efektorowych układu odpornościowego, takich jak komórki naturalnej cytotoksyczności, limfocyty T$\gamma\delta$ i fagocyty; • bezpośrednią indukcję śmierci komórki (apoptozę). Modyfikacja fragmentu Fc powoduje zwiększenie cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał i fagocytozy komórek zależnej od przeciwciał.
Wskazanie z wnioskiem refundacyjnym	zgodne W ramach programu lekowego B.12.FM. Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85).
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne oraz kryteria szczegółowe. Ogólne kryteria kwalifikacji: 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) stan sprawności 0-2 według skali ECOG; 3) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; 4) brak nadwrażliwości na którykolwiek lek lub białka mysie lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku; 5) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń; 6) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie, aktualne Charakterystyki Produktu Leczniczego; 7) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 8) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 9) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii tafasytamabem w skojarzeniu z lenalidomidem: 1) potwierdzony histologicznie chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL); 2) nawrót lub oporność na wcześniejsze leczenie; 3) zastosowanie wcześniej co najmniej 1 linii leczenia; 4) niekwalifikowanie się pacjenta do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych w momencie kwalifikacji do programu lekowego.

Dawkowanie	Zalecana dawka produktu leczniczego Minjuvi to 12 mg na kg masy ciała podawane w infuzji dożylniej według następującego schematu: • cykl 1.: infuzja w dniach 1., 4., 8., 15. i 22. cyklu; • cykle 2. i 3.: infuzja w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego cyklu; • od cyklu 4. do momentu wystąpienia progresji choroby: infuzja w dniach 1. i 15. każdego cyklu. Każdy cykl trwa 28 dni. Ponadto pacjenci powinni samodzielnie przyjmować lenalidomid w kapsułkach w zalecanej dawce początkowej wynoszącej 25 mg w dniach od 1. do 21. każdego cyklu. Dawkę początkową i późniejszy sposób dawkowania można dostosować zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) dotyczącą lenalidomidu. Produkt leczniczy Minjuvi w skojarzeniu z lenalidomidem podaje się przez maksymalnie 12 cykli. Leczenie lenalidomidem należy zakończyć po maksymalnie 12 cyklach leczenia skojarzonego. Pacjenci powinni kontynuować przyjmowanie infuzji produktu leczniczego Minjuvi w monoterapii w dniach 1. i 15. każdego 28-dniowego cyklu do momentu wystąpienia progresji choroby albo niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.
-------------------	--

Źródło: ChPL Minjuvi, Obwieszczenie MZ¹.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	26 sierpnia 2021 r. (EMA, Europejska Agencja Leków)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt Minjuvi jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z lenalidomidem, a następnie w monoterapii w leczeniu pacjentów dorosłych z nawrotową albo oporną na leczenie postacią chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B (<i>diffuse large B-cell lymphoma</i> , DLBCL), którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (<i>autologous stem cell transplant</i> , ASCT).
Status leku sierociego	Tak, decyzja wykonawcza KE na mocy rozporządzenia (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady – EU/3/14/1424 z 15.01.2015 r.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

Źródło: ChPL Minjuvi.

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Terapia tafasytamabem była przedmiotem oceny Agencji w 2022 roku w ramach tworzenia wykazu technologii o wysokim poziomie innowacyjności (TLI) na podstawie art. 40a ust. 2 ustawy o refundacji. Opracowanie analityczne oceny ww. technologii nr 15/2022 dostępne jest na stronie BIP Agencji. Dnia 21 lutego 2022 roku produkt leczniczy Minjuvi uzyskał pozytywną opinię Rady Przejrzystości (nr 25/2022)² w sprawie uwzględnienia w wykazie technologii leków o wysokim poziomie innowacyjności.

Na podstawie art. 40a ust. 5 ustawy o refundacji po zasięgnięciu opinii Rady Przejrzystości, Konsultantów Krajowych oraz Rzecznika Praw Pacjenta, Minister Zdrowia uwzględnił m.in. produkt leczniczy Minjuvi na pierwszej liście technologii o wysokim poziomie innowacyjności.

Na podstawie pozytywnie rozpatrzonego przez Ministra Zdrowia wniosku, o którym mowa w art. 24 ust. 1 pkt 1b ustawy o refundacji, produkt leczniczy Minjuvi (tafasytamab) od dnia 1 maja 2023 roku uzyskał refundację w ramach programu lekowego B.12.FM. jako technologia lekowa o wysokim poziomie innowacyjności, finansowana w ramach Funduszu Medycznego. Okres obowiązywania decyzji refundacyjnej wynosi 2 lata. Okres obowiązywania decyzji dla finansowania tafasytamabu upływa 30 czerwca 2025 roku.

Należy zaznaczyć, że przedmiotowe wnioski złożone zgodnie z art. 24 ust. 1 pkt 1. ustawy o refundacji dotyczą kontynuacji refundacji wnioskowanej technologii (1. wniosek kontynuacyjny) i są procedowane w związku z opublikowaniem przez Agencję zgodnie z art. 40a. ust. 7 ustawy o refundacji raportu z oceny efektywności

¹ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r., <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r> [data dostępu: 06.03.2025].

² https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2022/ORP.pdf [dostęp: 06.03.2025].

terapii tafasytamabem objętej refundacją jako technologia lekowa o wysokim poziomie innowacyjności w ramach programu lekowego B.12.FM.³

Poniżej w tabeli przedstawiono wcześniejsze stanowisko Rady Przejrzystości dotyczące wnioskowanej technologii.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowisko RP
Opinia Rady Przejrzystości nr 25/2022 z dnia 21 lutego 2022 roku	Rada Przejrzystości uważa za zasadne uwzględnienie w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności następujących pozycji, spośród przedstawionych przez Agencję do oceny Rady: w pierwszej kolejności (kategoria A): (...) - Minjuvi (tafasytamab) we wskazaniu: nawrotowa albo oporna na leczenie postać chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B (<i>diffuse large B-cell lymphoma</i>, DLBCL), w skojarzeniu z lenalidomidem, a następnie w monoterapii w leczeniu pacjentów dorosłych, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (<i>autologous stem cell transplant</i>, ASCT). (...) Dokonując wyboru technologii spośród zakwalifikowanych przez AOTMiT do oceny w ramach opracowania wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności, w zakresie chorób onkologicznych i chorób rzadkich, Rada Przejrzystości kierowała się następującymi kryteriami: 1. Istotność schorzenia (lub wskazania szczegółowego), na które składają się: ciężkość skutków i występowanie w Polsce. 2. Zaspokojenie potrzeby zdrowotnej – dostępność w Polsce i skuteczność dostępnych technologii lekowych w tym schorzeniu. 3. Siła wnioskowanej interwencji, uwzględniając jej skuteczność i bezpieczeństwo (działania niepożądane) w rozpatrywanym wskazaniu. 4. Istotność najważniejszego punktu końcowego. 5. Jakość dostępnych dowodów naukowych. Wyboru dokonywano spośród technologii przedstawionych w raporcie AOTMiT, które Europejska Agencja Leków zarejestrowała jako leki służące do terapii chorób nowotworowych lub określonych jako sieroce w okresie od 27 listopada 2020 r. do 26 listopada 2021 r. Technologie rekomendowane podzielono na 3 kategorie – A (rekomendowane w pierwszej kolejności), A/B (rekomendowane w drugiej kolejności) i B (rekomendowane w trzeciej kolejności). Technologie, które uzyskały najniższą ocenę w opinii Rady uznano za nierekomendowane.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	PLN
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa 1275.0, Tafasytamab.
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

Źródło: AE wnioskodawcy, rozdz. 6.1.2.

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie refundacyjne leku Minjuvi obejmuje leczenie pacjentów w skojarzeniu z lenalidomidem, a następnie w monoterapii, w 2. lub kolejnych liniach leczenia u dorosłych chorych z nawrotową albo oporną na leczenie postacią chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych.

Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym i rozpatrywana w analizie jest zgodna z kryteriami włączenia do obowiązującego programu lekowego B.12.FM. Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85). Celem aktualnie prowadzonego w Agencji procesu jest ocena wniosku o kontynuowanie refundacji w dotychczasowym wskazaniu (odnowienie po pierwszej decyzji wydanej w ramach Funduszu Medycznego) produktu leczniczego Minjuvi.

Analitycy nie zgłaszają uwag względem wnioskowanego wskazania, kategorii refundacyjnej, poziomu odpłatności i możliwości wprowadzenia RSS. Zgodnie z aktualnie obowiązującymi warunkami, wnioskowane jest włączenie leku Minjuvi do istniejącej grupy limitowej oraz istniejącego programu lekowego.

3.2. Problem zdrowotny

Chłoniak rozlany z dużych komórek B (Kod ICD-10: C83.3)

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w rozdziale 3. APD wnioskodawcy.

Definicja

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL) należą do grupy chłoniaków nieziarniczych (ang. *non-Hodgkin lymphoma*, NHL) oraz stanowią dużą grupę nowotworów hematologicznych wywodzącą się z dojrzałych obwodowych limfocytów B (DLBCL stanowi najczęstszy podtyp NHL i obejmuje około 30-33% wszystkich przypadków chłoniaków nieziarniczych). Klonalny rozrost komórek limfoidalnych charakteryzuje się wysoką heterogenicznością i agresywnością. DLBCL może rozwijać się bezpośrednio lub poprzez transformację z bardziej łagodnego chłoniaka nieziarniczego

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 oraz innych czynników rokowniczych.

Przyjmuje się, że u około 20-30% chorych z DLBCL występuje nawrót choroby, a u 10-15% chorych występuje pierwotna oporność na leczenie. Większość nawrotów pojawia się w pierwszych 3 latach trwania choroby, tylko 10% występuje później niż 5 lat od zakończenia leczenia.

W przypadku oporności lub nawrotu u chorych w dobrym stanie ogólnym, którzy są kwalifikowani do intensywnego leczenia, zalecana jest wysokodawkowana chemioterapia wspomagana auto-HSCT. Rokowania dla chorych, którzy nie kwalifikują się do intensywnej terapii ratunkowej, auto-HSCT i/lub allo-HSCT z powodu wieku, złego stanu ogólnego lub współistniejących schorzeń, są niekorzystne – mediana czasu przeżycia nie przekracza kilku miesięcy.

Źródło: raport AOTMiT nr OT.423.1.9.2024, raport AOTMiT nr OT.423.1.10.2024, APD wnioskodawcy.

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane z SMPT

W poniższej tabeli przedstawiono dane uzyskane z bazy SMPT⁴, dotyczące stosowania ocenianej technologii w Polsce w okresie od dnia obowiązywania decyzji refundacyjnej tj. 1.05.2023 r. do dnia 5.11.2024 r.

Tabela 5. Liczba pacjentów w programie lekowym B.12.FM.

Liczba pacjentów zgłoszonych do programu	130
Liczba pacjentów, którzy otrzymali tafasytamab	130

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych pozyskanych z SMPT.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) (<https://ptok.pl/>);
- European Society for Medical Oncology (ESMO) (<https://www.esmo.org/>);
- European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (<https://www.eortc.org/>);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (<https://www.nccn.org/>);
- American Society of Hematology (ASH) (<https://www.hematology.org/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<https://www.nice.org.uk/>);
- British Society for Haematology (BSH) (<https://b-s-h.org.uk/>);
- Alberta Health Services (AHS) (<https://www.albertahealthservices.ca/>);
- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und med. Onkologie (DGHO) (<https://www.dgho.de/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 31.03.2025 r. Z uwagi na datę rejestracji produktu leczniczego Minjuvi (26.08.2021 r.) wyszukiwanie ograniczono do dokumentów opublikowanych po 2021 roku. Włączono i opisano trzy dokumenty wytycznych: amerykańskie (NCCN 2025), kanadyjskie (CCA 2025) i niemieckie (DGHO 2024).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

4

<https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/Raportzocenyefektywno%C5%9BciTILI/2025%2001%2029%20WS%20425%204%202024%204%20Mini%20Rapot%20oceny%20efektywno%C5%9Bci%20TILI.pdf> [dostęp: 31.03.2025].

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
National Comprehensive Cancer Network NCCN 2025 (Stany Zjednoczone)	<u>Leczenie pacjentów z nawrotowym/opornym DLBCL, którzy są kandydatami do terapii CAR-T, w drugiej linii leczenia:</u> • Terapia CAR-T (kat. 1): ◦ aksykabtagen cyloleucel, ◦ lisokabtagen maraleucel, • Terapia pomostowa (zazwyczaj ≥ 1 cykli według potrzeby, aż do momentu dostępności terapii CAR-T): ◦ DHA (deksametazon, cytarabina) + platyna (karboplatyna, cisplatyna lub oksaliplatyna) $\pm$ rytuksymab; ◦ GDP (gemcytabina, deksametazon, karboplatyna lub cisplatyna) $\pm$ rytuksymab; ◦ GemOx (gemcytabina + oksaliplatyna) $\pm$ rytuksymab; ◦ ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd) $\pm$ rytuksymab; ◦ polatuzumab wedotyny $\pm$ rytuksymab $\pm$ bendamustyna; ◦ ISRT (może być stosowana jako monoterapia lub sekwencyjnie z terapią systemową). <u>Leczenie pacjentów z nawrotowym/opornym DLBCL, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu, w drugiej linii leczenia:</u> • Preferowane schematy leczenia: ◦ terapia komórkami CAR T skierowana przeciwko CD19 (z terapią pomostową w razie potrzeby): lisokabtagen maraleucel; ◦ epkorytamab; ◦ glofitamab (kat. 1); ◦ polatuzumabu wedotyny $\pm$ bendamustyna $\pm$ rytuksymab; ◦ polatuzumabu wedotyny w skojarzeniu z mosunetuzumabem; ◦ tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem. • Inne zalecane schematy leczenia (w kolejności alfabetycznej): ◦ CEOP (cyklofosfamid, etopozyd, winkrystyna, prednizon) $\pm$ rytuksymab; ◦ GDP (gemcytabina, deksametazon, karboplatyna lub cisplatyna) $\pm$ rytuksymab; ◦ GemOx $\pm$ rytuksymab (jeśli pacjent nie może otrzymać epkorytamabu lub glofitamabu); ◦ rytuksymab. • Przydatne w określonych sytuacjach: ◦ brentuksymab wedotyny (dla choroby CD30+); ◦ ibrutynib (dla DLBCL typu non-GCB); ◦ lenalidomid $\pm$ rytuksymab (dla DLBCL typu non-GCB). <u>Leczenie pacjentów z nawrotowym/opornym DLBCL w trzeciej i kolejnych liniach leczenia:</u> • Terapia komórkami CAR T skierowana przeciwko CD19 (jeśli wcześniej nie zastosowano), w porządku alfabetycznym: ◦ aksykabtagen cyloleucel, ◦ lisokabtagen maraleucel, ◦ tisagenlecleucel. • Terapia z zastosowaniem bispecyficznych przeciwciał angażujących limfocyty T (tylko po co najmniej dwóch liniach terapii systemowej, w tym u pacjentów z progresją po przeszczepie lub terapii CAR-T): ◦ epkorytamab, ◦ glofitamab. • Inne zalecane schematy leczenia: ◦ brentuksymab wedotyny w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem (dla choroby CD30+), ◦ lonkastuksymab tezyryny, ◦ selineksor (w tym u pacjentów z progresją po przeszczepie lub terapii CAR-T). <i>Kategorie dowodów:</i> <i>Kategoria 1: Na podstawie dowodów wysokiej jakości istnieje jednomyślna zgoda NCCN, że interwencja jest właściwa.</i> <i>Kategoria 2A: Na podstawie dowodów niższej jakości istnieje jednomyślna zgoda NCCN, że interwencja jest właściwa.</i> <i>Kategoria 2B: Na podstawie dowodów niższej jakości istnieje zgoda NCCN, że interwencja jest właściwa.</i> <i>Kategoria 3: Na podstawie dowodów dowolnej jakości istnieją istotne rozbieżności w opinii NCCN dotyczące zasadności interwencji.</i> <i>* Wszystkie zalecenia należą do kategorii 2A, chyba że zaznaczono inaczej.</i>
Cancer Care Alberta CCA 2025 (Kanada)	<u>Leczenie pacjentów z nawrotowym/opornym DLBCL, którzy kwalifikują się do intensywnej terapii:</u> • r/r DLBCL <12 miesięcy od zakończenia chemioterapii R-CHOP: ◦ Pacjenci powinni być skierowani na terapię CAR-T jako terapię drugiego rzutu. • r/r DLBCL po dwóch lub więcej liniach terapii: ◦ Każdy pacjent z r/r DLBCL, który nie otrzymał terapii CAR-T w drugim rzucie, powinien być rozważany do terapii CAR-T w trzecim rzucie.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	o Pacjenci, którzy wcześniej otrzymali lub nie mogą otrzymać terapii CAR-T, powinni być rozważani do terapii za pomocą bispecyficznych przeciwciał (glofitamab lub epkorytamab) lub innych terapii paliatywnych. <u>Leczenie pacjentów z nawrotowym/opornym DLBCL, którzy nie kwalifikują się do intensywnej terapii:</u> • R-GemOx, • epkorytamab i glofitamab – pacjenci po ≥ 2 liniach terapii, którzy już otrzymali lub nie mogą otrzymać terapii CAR-T, • polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem – mogą być również rozważane w przypadku drugiego nawrotu choroby lub późniejszych rzutów, a także u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do, lub nie tolerują R-GemOx lub bispecyficznych przeciwciał. <i>Kategoria dowodów:</i> <i>I – dowody pochodzące z co najmniej jednego dużego randomizowanego badania kontrolowanego (RCT) o dobrej jakości metodologicznej z niskim potencjałem błędów; metaanalizy RCT bez heterogeniczności.</i> <i>II – małe RCT, RCT fazy II, duże RCT z potencjałem błędów lub metaanalizy, które obejmują takie badania, lub RCT z heterogenicznością.</i> <i>III – prospektywne badania kohortowe; analizy post-hoc i ad-hoc RCT.</i> <i>IV – retrospektywne badania kohortowe; badania kliniczno-kontrolne; badania walidacji narzędzi (uwaga: mogą być poziomu III, w zależności od wielkości populacji i metod).</i> <i>V – badania bez grupy kontrolnej; raporty przypadków; opinie ekspertów; artykuły przeglądowe lub przeglądy narracyjne; badania Delphi; badania przekrojowe (wywiady, grupy fokusowe, ankiety).</i> <i>Siła dowodów:</i> <i>A – silnie zalecane; mocne dowody na skuteczność z istotną korzyścią kliniczną.</i> <i>B – ogólnie zalecane; mocne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną.</i> <i>C – opcjonalne; niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyść nie przewyższa ryzyka/wad.</i> <i>D – generalnie niezalecane; umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub wskazujące na niekorzystne wyniki.</i> <i>E – nigdy niezalecane; mocne dowody przeciwko skuteczności lub wskazujące na niekorzystne wyniki.</i>
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und med. Onkologie DGHO 2024 (Niemcy)	<u>Leczenie pacjentów z nawrotowym/opornym DLBCL</u> • Chorzy kwalifikujący się do terapii CAR-T: <u>Pierwotnie oporni na leczenie z nawrotem choroby w czasie ≤ 12 miesięcy:</u> - o CAR-T (akysykabtagen cyloleucel, lisokabtagen maraleucel), W przypadku nawrotu lub oporności na leczenie: - o allo-HSCT, - o epkorytamab, - o glofitamab. <u>Niekwalifikujący się do auto-HSCT z nawrotem choroby w czasie ≥ 12 miesięcy:</u> - o polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem, - o tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem, - o immunochemioterapia, W przypadku nawrotu lub oporności na leczenie: - o CAR-T. • Chorzy niekwalifikujący się do terapii CAR-T: - o polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem, - o tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem, - o immunochemioterapia, - o najlepsza opieka wspomagająca (ang. <i>best supportive care</i>, BSC). <u>W przypadku nawrotu lub oporności na leczenie:</u> - o epkorytamab, - o glofitamab, - o polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem, - o tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem, - o lonkastuksymab tezyriny, - o immunochemioterapia, - o terapie eksperymentalne, - o BSC. <i>Brak informacji na temat kategorii dowodów i siły zaleceń.</i>

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Podsumowując, w leczeniu pacjentów z r/r DLBCL, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu, wytyczne rekomendują m.in. terapię CAR-T, przeciwciała bispecyficzne (epkorytamab, glofitamab) oraz polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (Pola-BR). W dokumencie kanadyjskim (CCA 2025) podkreślono, że epkorytamab i glofitamab powinny być zastosowane u pacjentów, którzy już otrzymali lub nie

mogą otrzymać terapii CAR-T, natomiast Pola-BR należy stosować w przypadku drugiego nawrotu choroby lub późniejszych jej rzutów oraz u osób, które nie kwalifikują się do leczenia, lub nie tolerują R-GemOx lub przeciwciał bispecyficznych. Wytyczne amerykańskie (NCCN 2025) oraz niemieckie (DGHO 2024) zalecają również leczenie pacjentów z wykorzystaniem tafasytamabu w skojarzeniu z lenalidomidem.

W dokumentach wytycznych zaleca się także schematy chemioterapii, tj. R-GemOx oraz terapię z wykorzystaniem lonkastuksymabu tezyryny.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Do czasu zakończenia prac nad raportem nie otrzymano żadnej odpowiedzi.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. Poz. 137), obecnie w nawrotowym lub opornym DLBCL, finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- W ramach programu lekowego B.12.FM *Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe*:
 - w 1. linii leczenia: polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem,
 - w 2. lub kolejnych liniach leczenia: polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem, tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem,
 - w 3. lub kolejnych liniach leczenia: lonkastuksymab tezyryny w monoterapii, epkorytamab w monoterapii albo glofitamab w monoterapii,
 - a także terapie CAR-T z zastosowaniem aksykabtagenu cyloleucelu albo tisagenlecleucelu.
- 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.
- W ramach refundacji aptecznej (katalog A): deksametazon, metyloprednizolon, cyklofosfamid, prednizon.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 7. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
• terapie celowane: – polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (Pola-BR); – epkorytamab (EPCO); – glofitamab (GLOF); – lonkastuksymab tezyryny (LON) • terapie CAR-T: – aksykabtagen cytoleucel (Axi-cel); – tisagenlecleucel (Tisa-cel); • terapie CIT/CT: – rytuksymab + gemcytabina+ oksaliplatyna (R-GemOx)	Wnioskodawca wybrał dane technologie alternatywne biorąc pod uwagę praktykę kliniczną w Polsce, wyniki badania ankietowego oraz informacje dotyczące refundacji poszczególnych opcji terapeutycznych w analizowanym wskazaniu.	Biorąc pod uwagę mnogość schematów chemioterapeutycznych wskazane przez wnioskodawcę najczęściej stosowane w ramach praktyki klinicznej komparatory uznaje się za prawidłowe.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 8. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy na opornego/nawrotowego DLBCL, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych. Populacja docelowa obejmuje chorych w 2. lub kolejnych liniach leczenia (2L+) DLBCL. Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego B.12.FM.	Niezgodna z założonymi. Badania obejmujące wyłącznie populację azjatycką.	–
Interwencja	Tafasytamab stosowany w skojarzeniu z lenalidomidem, a następnie w monoterapii (Tafa-Len). Zalecana dawka produktu leczniczego Minjuvi to 12 mg na kg masy ciała podawane w infuzji dożylniej według następującego schematu: • cykl 1: infuzja w dniach 1., 4., 8., 15. i 22. cyklu; • cykle 2 i 3: infuzja w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego cyklu; • od cyklu 4 do momentu wystąpienia progresji choroby: infuzja w dniach 1 i 15 każdego cyklu. Každy cykl trwa 28 dni. Ponadto chorzy powinni samodzielnie przyjmować lenalidomid w kapsułkach w zalecanej dawce początkowej wynoszącej 25 mg w dniach od 1. do 21. każdego cyklu. Dawkę początkową i późniejszy sposób dawkowania można dostosować zgodnie z ChPL dotyczącą lenalidomidu. Produkt leczniczy Minjuvi w skojarzeniu z lenalidomidem podaje się przez maksymalnie 12 cykli. Leczenie lenalidomidem należy zakończyć po maksymalnie 12 cyklach leczenia skojarzonego. Chorzy powinni kontynuować przyjmowanie infuzji tafasytamabu w monoterapii w dniach 1. i 15. każdego 28-dniowego cyklu, do momentu wystąpienia progresji choroby albo niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. Komentarz: w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z infuzją należy zastosować premedykację na 30 minut do dwóch godzin przed podaniem infuzji tafasytamabu. Premedykacja może obejmować leki przeciwgorączkowe, antagonistów receptora histaminowego H1, antagonistów receptora histaminowego H2 i glikokortykosteroidy.	Inna wymieniona. niż	–
Komparatory^a	• Pola-BR; • CAR-T: ◦ aksykabtagen cytoleucel (Axi-cel), ◦ tisagenlecleucel (Tisa-cel). • Przeciwciała bispecyficzne: ◦ epkorytamab (EPCO); ◦ glofitamab (GLOF); • CIT/CT, w tym m.in. R-GemOx: (oksaliplatyna, gemcytabina) + rytuksymab; • lonkastuksymab tezyriny (LON).	Niezgodny z założonymi.	–
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy	n/d	
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.: • przeżycie wolne od progresji choroby; • przeżycie całkowite; • odpowiedź na leczenie; • jakość życia;	Niezgodne z założonymi.	–

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	profil bezpieczeństwa.		
Typ badań	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).	Przeglądy niesystematyczne, opracowania pogładowe, opisy i serie przypadków.	–
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).		
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).		
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji).		
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie Tafa-Len.		
Inne kryteria	Publikacje pełnotekstowe. Komentarz: Materiały konferencyjne (abstrakty, postery) włączano jedynie w sytuacji gdy zawierały dane dla dłuższych dat odcięcia niż przedstawione w publikacjach pełnotekstowych lub gdy zawierały wyniki nieopublikowane w pełnym tekście.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście.	–
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.	

^a Szczegółowe informacje dotyczące dawkowania przedstawiono w APD wnioskodawcy, rozdz. 5.2.

Źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 3.5.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Cochrane Library, Embase oraz Medline przez Pubmed. Jako datę wyszukiwania podano 15.11.2024 r.

W ramach uzupełnienia analiz wnioskodawca przeprowadził nowy przegląd dowodów naukowych dla Pola-BR, R-GemOx i CAR-T (data aktualizacji: 19.03.2025 r.) oraz epkorytamabu i glofitamabu (data aktualizacji: 10.03.2025 r.). Dodatkowo przeprowadzono wyszukiwanie dla nowo refundowanego w Polsce produktu leczniczego Zynlonta (lonkastuksymab tezyryny), jako dodatkowego komparatora. Wnioskodawca poszukiwał badań eksperymentalnych kwalifikujących się [REDACTED]. Przegląd przeprowadzono 11.03.2025 r.

Selekcji badań na wszystkich etapach dokonywało dwóch niezależnie pracujących analityków. W przypadku niezgodności pomiędzy analitykami rozwiązywano je na drodze porozumienia z udziałem trzeciego analityka. W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Cochrane Library, MEDLINE przez PubMed oraz EMBASE przez Ovid z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej technologii i we wskazaniu zgodnym z zapisami programu lekowego. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 3.04.2025 r. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do analizy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

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

- dwa badania pierwotne dla tafasytamabu:
 - L-MIND (Salles 2020, Duell 2021, Duell 2024) – badanie jednoramienne, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo tafasytamabu w skojarzeniu z lenalidomidem (Tafa-Len);
 - RE-MIND2 (Nowakowski 2022, Nowakowski 2023) – badanie retrospektywne, obserwacyjne, z dopasowaniem kohort, w którym oceniano skuteczność Tafa-Len względem m.in. schematu: gemcytabina, oksaliplatyna w skojarzeniu z rytuksymabem (R-GemOx), polatuzumabu wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (Pola-BR) oraz CAR-T;

- jedno badanie pierwotne dla komparatora – epkorytamabu:
 - EPCORE NHL- 1 (*Thieblemont 2023, Thieblemont 2024, Phillips 2024*).

Ponadto, do przeglądu włączono badania zawarte w [redacted], Cordoba 2022 oraz AWA Columvi 2024) w celu porównania wnioskowanej technologii z wybranymi komparatorami:

- GO29365 (*ab konf Sehn 2018, Sehn 2019*) dla Pola-BR;
- Mounier 2013 dla R-GemOx;
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- Dickinson 2022 dla glofitamabu;
- LOTIS-2 (*Caimi 2021*) dla lonkastuksymabu tezyryny.

Wnioskodawca odnalazł jeden przegląd systematyczny (*Kim 2023*) spełniający kryteria populacji i interwencji podane w rozdziale 3.5.1 AKL. W niniejszej analizie weryfikacyjnej przytoczono główne wnioski odnalezonego przeglądu systematycznego. Szczegółową charakterystykę przedstawiono w rozdziałach 15.4.-15.5. AKL wnioskodawcy.

Opis charakterystyki poszczególnych badań pierwotnych przedstawiono w rozdziale 4.1.3.1 niniejszej AWA.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 9. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
L-MIND <i>(Salles 2020, Duell 2021, Duell 2024)</i> <u>Źródło finansowania:</u> MorphoSys	Typ: Badanie prospektywne, jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe, fazy II. Interwencja: tafasytamab + lenalidomid (Tafa-Len) przez maksymalnie 12 cykli (każdy cykl po 28 dni), a następnie monoterapia tafasytamabem (u chorych z odpowiedzią na leczenie w postaci co najmniej stabilnej choroby) do czasu progresji choroby. Tafasytamab (Tafa) Tafa dożylnie w dawce 12 mg/kg: • w cyklach 1-3 co tydzień w dniach 1., 8., 15. i 22. Dodatkowa dawka nasycająca w dniu 4. cyklu 1; • od cyklu 4. co 14 dni w dniach 1. i 15. każdego cyklu. Lenalidomid (Len) Len doustnie: • dawka 25 mg/dobę w dniach 1.-21. każdego 28-dniowego cyklu; • stopniowe zmniejszanie dawki (o 5 mg/dobę w każdym cyklu, raz na cykl, bez ponownej eskalacji) w przypadkach wystąpienia toksyczności określonych w protokole badania. Komparator: nd Leczenie wspomagające: premedykacja (jako profilaktyka reakcji związanych z infuzją dla Tafa) obejmowała leki przeciwgorączkowe, blokery receptorów histaminowych	Kryteria włączenia: • wiek >18 r.ż.; • histologicznie potwierdzone rozpoznanie DLBCL (w tym transformowany chłoniak indolentny z następowym nawrotem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B); • choroba nawrotowa lub oporna na 1.-3. schematy leczenia ogólnoustrojowego (z ≥1 terapią anty-CD20); • brak kwalifikacji do chemioterapii wysokodawkowej i późniejszego autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych: ◦ wiek >70 lat; ◦ zaburzenia czynności narządów lub choroby współistniejące wykluczające zastosowanie chemioterapii wysokodawkowej lub autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych ze względu na niedopuszczalne ryzyko leczenia; ◦ niepowodzenie auto-HSCT w wywiadzie; ◦ brak odpowiedzi na terapię ratunkową; ◦ brak zgody chorych na autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych; ◦ brak możliwości wykonania autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych z powodu niemożności skutecznego pobrania komórek macierzystych krwi obwodowej; • odpowiednia czynność narządów; • stan sprawności ECOG 0-2; • mierzalna choroba na początku badania;	Pierwszorzędowy: • ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR). Pozostałe (wybrane): • przeżycie całkowite (OS); • przeżycie wolne od progresji (PFS); • wskaźnik odpowiedzi całkowitej (CRR); • czas trwania odpowiedzi (DOR); • profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	(H1 i H2), glikokortykoidy i meperydynę. Okres obserwacji: - mediana 13,2 miesiąca (Salles 2020); ≥35 miesięcy dla daty odcięcia danych: 30.10.2020 r. (Duell 2021); - mediana 44 miesiące (Duell 2024). Liczba pacjentów: - Publikacje Salles 2020, Duell 2021 i Duell 2024: 80.	- bezwzględna liczba neutrofili $\geq 1,5 \times 10^9 / l$ i liczba płytek krwi $\geq 90 \times 10^9 / l$ (chyba że którakolwiek z wartości była wtórna do zajęcia szpiku kostnego przez DLBCL co wykazano w niedawnej aspiracji szpiku kostnego i biopsji szpiku kostnego); - stężenie bilirubiny całkowitej w surowicy $< 2,5$-krotność GGN, chyba że była to wartość wtórna do zespołu Gilberta lub udokumentowanego zajęcia wątroby przez chłoniaka (chorzy z zespołem Gilberta lub udokumentowanym zajęciem wątroby przez chłoniaka mogli zostać włączeni, jeśli ich stężenie bilirubiny całkowitej wynosiło do 5-krotności GGN); - stężenie aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej i fosfatazy alkalicznej do 3x GGN lub $< 5 \times \text{GGN}$ u chorych z udokumentowanym zajęciem wątroby; - klirens kreatyniny w surowicy wynoszący ≥ 60 ml na minutę, zmierzony lub obliczony przy użyciu standardowego wzoru Cockcrofta i Gaulta.	
RE-MIND2 (Nowakowski 2022, Nowakowski 2023) Źródło finansowania: MorphoSys AG	Typ: badanie retrospektywne, obserwacyjne, z dopasowaniem kohort. W badaniu porównano wyniki na poziomie chorego z badania L-MIND w porównaniu z kohortami obserwacyjnymi dopasowanymi do danych na poziomie chorych leczonych ogólnoustrojowymi terapiami dla R/R DLBCL wymienionymi na liście NCCN/ESMO. Interwencja: Tafa-Len Komparator*: R-GemOx, Pola-BR, CAR-T Leczenie wspomagające: brak danych Okres obserwacji: - minimum 6 mies.; - okno analizy dla kohorty Tafa-Len^a: maksymalny czas obserwacji: 43,53 mies.; - okno analizy dla kohort obserwacyjnych^b: ok. 44 mies. Liczba pacjentów: - Publikacja Nowakowski 2022: - Tafa-Len: 74; - R-GemOx: 74. - Publikacja Nowakowski 2023: - Tafa-Len vs Pola-BR: 24 vs 24; - Tafa-Len vs CAR-T: 37 vs 37.	Kryteria włączenia (oparte na populacji chorych włączonych do badania L-MIND): - wiek ≥ 18 lat; - rozpoznanie nawrotowego/ opornego na leczenie DLBCL potwierdzonego histologicznie; - leczenie co najmniej dwoma schematami leczenia ogólnoustrojowego (w tym co najmniej jedną terapią zawierającą anty-CD20).	Pierwszorzędowy: - przeżycie całkowite (OS). Pozostałe (wybrane): - ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR). - przeżycie wolne od progresji (PFS); - wskaźnik odpowiedzi całkowitej (CRR); - czas trwania odpowiedzi (DOR); - profil bezpieczeństwa.
EPCORE NHL-1^c (Thieblemont 2023, Thieblemont 2024, Phillips 2024) Źródło finansowania: Genmab A/S i AbbVie	Typ: Badanie otwarte, jednoramienne, wieloośrodkowe, fazy I/II. Interwencja: Epkorytamab (EPCO) - Cykl 1 (dawkowanie co tydzień): - dawka początkowa: 0,16 mg w 1. dniu; - dawka pośrednia: 0,8 mg w 8. dniu;	Kryteria włączenia: - wiek ≥ 18 r.ż.; - nawracający lub oporny na leczenie CD20+ dojrzały B-NHL zgodnie z klasyfikacją WHO 2016 lub klasyfikacją WHO 2008; - chłoniak rozlany z dużych komórek B DLBCL (de novo lub transformowany ze wszystkich podtypów indolentnych, w tym transformacja Richtera);	Pierwszorzędowy: - ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR) Pozostałe (wybrane): - przeżycie całkowite (OS); - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); - czas trwania odpowiedzi (DOR);

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	- o dawka pełna: 48 mg w dniu 15. i 22.; • Kolejne cykle: - o 48 mg w dniu 1., 8., 15., i 22. w cyklach 2-3, dawkowane co tydzień; - o 48 mg w dniu 1. i 15. w cyklach 4-9, dawkowane co 2 tygodnie; - o 48 mg w dniu 1. w cyklach ≥ 10, dawkowane co 4 tygodnie. Komparator: nd Leczenie wspomagające: Nie stosowano początkowego leczenia obniżającego poziom limfocytów B. Podczas cyklu 1. profilaktyka zespołu uwalniania cytokin (CRS) obejmowała prednizolon w dawce 100 mg p.o. (lub odpowiednik i.v.) podawany 30-120 minut przed każdą dawką EPCO (raz na dobę w dniach 1.-4. dla dawki początkowej, raz na dobę w dniach 8.-11. dla dawki pośredniej, raz na dobę w dniach 15.-18. dla pierwszej pełnej dawki i raz na dobę w dniach 22.-25. dla drugiej pełnej dawki). Dodatkowo podawano difenhidraminę w dawce 50 mg p.o. lub i.v. (lub jej odpowiednik) oraz acetaminofen w dawce 650-1000 mg p.o. raz na dobę w dniach 1., 8., 15. i 22. cyklu 1. Jeśli CRS ≥ 2. stopnia wystąpił po czwartym podaniu EPCO w cyklu 1., kortykosteroidy podawano razem z EPCO przez 4 dni lub do ustąpienia CRS. Okres obserwacji: • Populacja LBCL/DLBCL – mediana: 25,1 mies. (data odcięcia danych: 21.04.2023). Liczba pacjentów: • DLBCL: 106; • Ogółem: 157.	• inny chłoniak niezziarniczy z komórek B o większej złośliwości, w co najmniej stadium II: HGBCL, PMBCL, FL3B; • w wywiadzie leczenie ≥ 2. liniami ogólnoustrojowej terapii przeciwnowotworowej, w tym ≥ 1 terapią zawierającą mAb anti-CD20; • w wywiadzie niepowodzenie lub brak kwalifikacji do auto-HSCT z powodu wieku, stanu wg ECOG, chorób współistniejących lub niewystarczającej odpowiedzi na wcześniejsze leczenie; • chłoniaki wykazujące obecność FDG: choroba mierzalna (w TK lub MRI) z zajęciem ≥ 2 wyraźnie odgraniczonych zmian/węzłów z długą osią osi $>1,5$ cm i osi krótkiej $>1,0$ cm (lub jedna wyraźnie odgraniczona zmiana/węzeł o osi długiej $>2,0$ cm i osi krótkiej $\geq 1,0$ cm) oraz PET FDG, która wykazała dodatnie zmiany zgodne z anatomicznymi lokalizacjami guza zdefiniowanymi w TK/MRI; • chłoniaki niezawierające FDG: choroba mierzalna w TK lub MRI i zajęcie ≥ 2 wyraźnie odgraniczonych zmian/węzłów o osi długiej $>1,5$ cm i osi krótkiej $>1,0$ cm lub jednej wyraźnie odgraniczonej zmiany/węzła o osi długiej $>2,0$ cm i osi krótkiej $\geq 1,0$ cm. • ECOG=0-2; • liczba limfocytów $<5 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 75 \times 10^9/l$; bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1,0 \times 10^9/l$; • ≥ 4 tyg. lub 5 okresów półtrwania od ostatniej dawki badanego lub niebadanego leku przeciwnowotworowego do pierwszej dawki EPCO, w zależności od tego, który z tych okresów jest krótszy (z wyjątkiem dowolnego anti-CD20 lub inhibitora kinazy tyrozynowej Brutona); • ≥ 5 okresów półtrwania od ostatniej dawki badanych leków, z wyjątkiem wcześniejszej terapii komórkami CAR-T (od której musi upłynąć ≥ 30 dni przed pierwszym podaniem EPCO); • ustąpienie toksyczności występującej w wyniku przyjęcia poprzedniej terapii wg opinii badacza; • w przypadku leczenia GKS podczas badań przesiewowych, musi to być maksymalna dzienna dawka prednizonu 10 mg (lub równoważna) i łącznie ≤ 140 mg w czasie ostatnich 14 dni przed pierwszą dawką EPCO; • kobiety uczestniczące w badaniu muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji, mężczyźni muszą używać prezerwatyw w czasie badania i przez 12 miesięcy po ostatniej dawce EPCO. Zarówno kobiety, jak i mężczyźni nie mogą oddawać komórek rozrodczych w tym okresie.	• minimalna choroba resztkowa (MRD); • profil bezpieczeństwa.

*W badaniu oceniano również leczenie bendamustyną (BR) i rytuksymabu z lenalidomidem (R2), które nie stanowią komparatorów dla ocenianej interwencji.

^aZdefiniowane jako odstęp między datą włączenia do badania a datą odcięcia danych 30.11.2019 r.

^bZdefiniowane jako odstęp między datą włączenia do badania dla danej linii terapeutycznej plus 44 mies.

^cAnaliza wnioskodawcy wykazała znaczną heterogeniczność pomiędzy badaniami EPCORE NHL-1 a L-MIND.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie AKL wnioskodawcy rozdz. 3.7 oraz publikacji Thieblemont C. i in., *Epcoritamab, a Novel, Subcutaneous CD3xCD20 Bispecific T-Cell-Engaging Antibody, in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Dose Expansion in a Phase I/II Trial*, J Clin Oncol. 2023, 41(12):2238-2247.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 15.6 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W analizie klinicznej wnioskodawcy badania włączone do AKL:

- przeglądy systematyczne – oceniono pod kątem kryteriów Cook oraz skali AMSTAR 2;
- badania RCT – oceniono za pomocą skali Jadad;
- badania jednoramienne – oceniono za pomocą skali NICE;
- badania obserwacyjne – oceniono w skali NOS (Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale);

Ocena badań jednoramiennych wg wnioskodawcy:

- badanie L-MIND:
 - NICE: 7/8 (obniżenie punktacji za brak stwierdzenia, że chorych włączano kolejno);
- badanie *Mounier 2013*:
 - NICE: 7/8 (obniżenie punktacji za brak stwierdzenia, że chorych włączano kolejno);

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- badanie EPCORE NHL-1:
 - NICE: 8/8;
- badanie *Dickinson 2022*:
 - NICE: 7/8;

[REDACTED]

[REDACTED]

Przegląd systematyczny *Kim 2023* oceniono na 4 z 5 możliwych do uzyskania kryteriów systematyczności Cook z powodu braku krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy. Zaklasyfikowano go również do kategorii IA wg klasyfikacji doniesień naukowych w wytycznych AOTMiT i oceniono na podstawie skali AMSTAR 2, gdzie uzyskał on ocenę świadczącą o bardzo niskiej jakości.

Badanie obserwacyjne RE-MIND2 zostało ocenione przez wnioskodawcę pod kątem doboru próby na 4 gwiazdki, porównywalności na 2 gwiazdki i punktu końcowego na 3 gwiazdki wg skali NOS.

Badanie GO29365 zostało ocenione przez wnioskodawcę na 3/5 punktów w skali Jadad ze względu na brak zaślepienia.

Zdaniem analityków Agencji ocena badania L-MIND została przeprowadzona w sposób prawidłowy.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

1. „Dla porównania Tafa-Len z komparatorami (Pola-BR, CIT/CT oraz CAR-T) przedstawiono wyniki retrospektywnego badania kohortowego RE-MIND2. W badaniu RE-MIND2 dopasowano populację chorych z badania L-MIND do chorych z kohorty obserwacyjnej. Pomimo dopasowania populacji chorych i znaczenia klinicznego wyników przedstawionych w badaniu RE-MIND2, należy mieć na uwadze, że projekt badania nie zastępuje danych zrandomizowanych i niesie ze sobą ograniczenia, wynikające z retrospektywnego zbierania danych i niemożności pełnej kontroli nad czynnikami zakłócającymi. W obliczu braku dostępnych badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo Tafa-Len z komparatorami, badanie RE-MIND2 należy traktować jednak jako cenne i nadrzędne źródło danych nad analizami MAIC.”

2. „W badaniu RE-MIND2 porównanie Tafa-Len vs CAR-T przedstawiono dla obydwu terapii CAR-T łącznie (Axi-cel i Tisa-cel). Należy jednak zaznaczyć, że w ramach analizy przedstawiono również wyniki analizy MAIC dla porównania Tafa-Len vs Axi-cel i Tisa-cel.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. Badanie RCT – GO29365, [REDAKTOWANE], zostało ocenione jedynie wg skali Jadad. Zdaniem analityków Agencji badania RCT powinny być oceniane również za pomocą bardziej rozbudowanego narzędzia Cochrane RoB 2. Ponadto, wnioskodawca nie załączył wzoru skali Jadad w dokumencie AKL.
2. Do analizy badania Dickinson 2022 wnioskodawca nie załączył szczegółowych informacji nt. oceny wiarygodności badania w skali NICE.
3. W głównym badaniu rejestracyjnym dla Tafa-Len (L-MIND) nie oceniano jakości życia chorych otrzymujących badaną interwencję.
4. Dodatkowym ograniczeniem w badaniu L-MIND jest fakt, że przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS) były drugorzędowymi punktami końcowymi.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

1. „Brak badań klinicznych z aktywną grupą kontrolną dla Tafa-Len – w analizie wykorzystano dowody z jednoramiennego badania eksperymentalnego L-MIND.”
2. „W wyniku przeglądu systematycznego dla interwencji, nie odnaleziono badań wtórnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo Tafa-Len we wnioskowanej populacji.”
3. „W celu porównania Tafa-Len z komparatorami (Pola-BR, CIT/CT, [REDAKTOWANE] oraz GLOF oraz [REDAKTOWANE]) w raporcie uwzględniono również wyniki porównania pośredniego, które wykonano techniką MAIC bez uwzględnienia wspólnej referencji. Technika MAIC posiada pewne ograniczenia: bazuje ona na dostosowaniu wyników badań o zidentyfikowane różnice, istnieje jednak ryzyko niezidentyfikowania, a tym samym nieuwzględnienia wszystkich czynników zakłócających wyniki (lub brak możliwości uwzględnienia znanych czynników), co może wiązać się z wystąpieniem błędu systematycznego. Należy jednak zauważyć, że analiza MAIC umożliwia zniesienie heterogeniczności badań, a w konsekwencji zmniejszenie błędu systematycznego i zwiększenie wiarygodności wykonanych porównań interwencji i komparatorów. Co istotne, uwzględnione w niniejszym raporcie analizy MAIC zostały wykonane zgodnie z techniczną dokumentacją NICE 2013 dotyczącą metod porównań pośrednich z dopasowaniem populacji.”
4. „Nie odnaleziono badań klinicznych, które umożliwiłyby wykonanie porównania pośredniego dla Tafa-Len vs EPCO. Jedyne odnalezione badanie RCT dla EPCO to badanie EPCORE NHL-1. W celu oceny możliwości wykonania porównania pośredniego, przeprowadzono ocenę homogeniczności badań L-MIND oraz EPCORE NHL-1 w wyniku której stwierdzono, że badania cechują się znaczną heterogenicznością i przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego w oparciu o nie jest niemożliwe. Należy jednak podkreślić, że epkorytamab stanowi komparator dla wnioskowanej interwencji wyłącznie na ≥ 3 . linii leczenia, a więc nie obejmuje całej wnioskowanej populacji.”
5. [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]. Przedstawiono również analizę bezpieczeństwa z badania RE-MIND2 dla porównania Tafa-Len vs R-GemOx. Należy także podkreślić, że w Analizie Problemu Decyzyjnego zaprezentowano zestawienie najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych dla każdego z komparatorów w oparciu o Charakterystyki Produktów Leczniczych.”
6. „W niniejszej analizie nie dokonano bezpośredniej oceny wpływu wnioskowanej interwencji na jakość życia chorych. Jednakże oceniano m.in. progresję choroby, która ma istotny wpływ na jakość życia chorych. Wyniki analizy wskazują na wysoką skuteczność kliniczną terapii Tafa-Len, co wyraża się wysokim odsetkiem odpowiedzi na leczenie, wydłużeniem czasu trwania odpowiedzi, a także wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz całkowitego przeżycia. W oparciu o te

wyniki oraz korzystny profil bezpieczeństwa leku, można przypuszczać, że zastosowanie tej interwencji może opóźnić pogorszenie jakości życia wynikające z progresji choroby lub zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.”

7. „Wyniki dla DOR przedstawione w analizie MAIC dla porównania Tafa-Len vs Pola-BR należy interpretować z ostrożnością ze względu na niewielką wartość ESS.”

Komentarz analityków Agencji

Kryteria włączenia dotyczące populacji w badaniach dla glofitamabu nie zawierają informacji o braku kwalifikacji pacjentów do przeszczepu, zatem populacja pacjentów dla tego komparatora może być szersza niż oceniana.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Skuteczność Tafa-Len oraz Pola-BR i R-GemOx na podstawie wyników badań L-MIND i RE-MIND2

Poniżej przedstawiono kluczowe wyniki analizy skuteczności klinicznej w oparciu o dane z otwartego, jednoramiennego badania L-MIND oraz obserwacyjnego badania z dopasowaniem kohort – RE-MIND2. W badaniu RE-MIND2 chorzy z badania L-MIND zostali dopasowani w stosunku 1:1 poprzez metodę PSM (ang. *propensity score matching*) do chorych leczonych wskazanymi komparatorami. W badaniach nie przedstawiono wyników oceny jakości życia pacjentów. Opisano wyniki dotyczące wybranych punktów końcowych, tj. ORR, OS, PFS, CRR i DOR. Pozostałe punkty końcowe zostały opisane w rozdziałach 5.-6. AKL wnioskodawcy.

Przeżycie całkowite (OS)

W badaniu L-MIND mediana OS dla wszystkich pacjentów ogółem, dla dat odcięcia danych 30.10.2020 r. oraz 14.11.2022 r., wyniosła 33,5 (95% CI: 18,3; n/o) miesiąca. Dla DCO: 30.11.2018 r. mediana OS nie została osiągnięta. Najwyższą medianę przeżycia całkowitego stwierdzono w grupie chorych leczonych w 2 linii dla DCO: 30.10.2020 r. (45,7 (95% CI: 24,6; n/o) miesiąca).

W obserwacyjnym badaniu RE-MIND-2 stwierdzono istotną statystycznie przewagę terapii z wykorzystaniem Tafa-Len względem komparatorów Pola-BR i R-GemOx w zakresie OS – HR dla porównania z Pola-BR wyniósł 0,44 (95%CI: 0,203; 0,956, p=0,0340), natomiast dla porównania z R-GemOx wyniósł 0,47 (95%CI: 0,305; 0,714, p=0,0003).

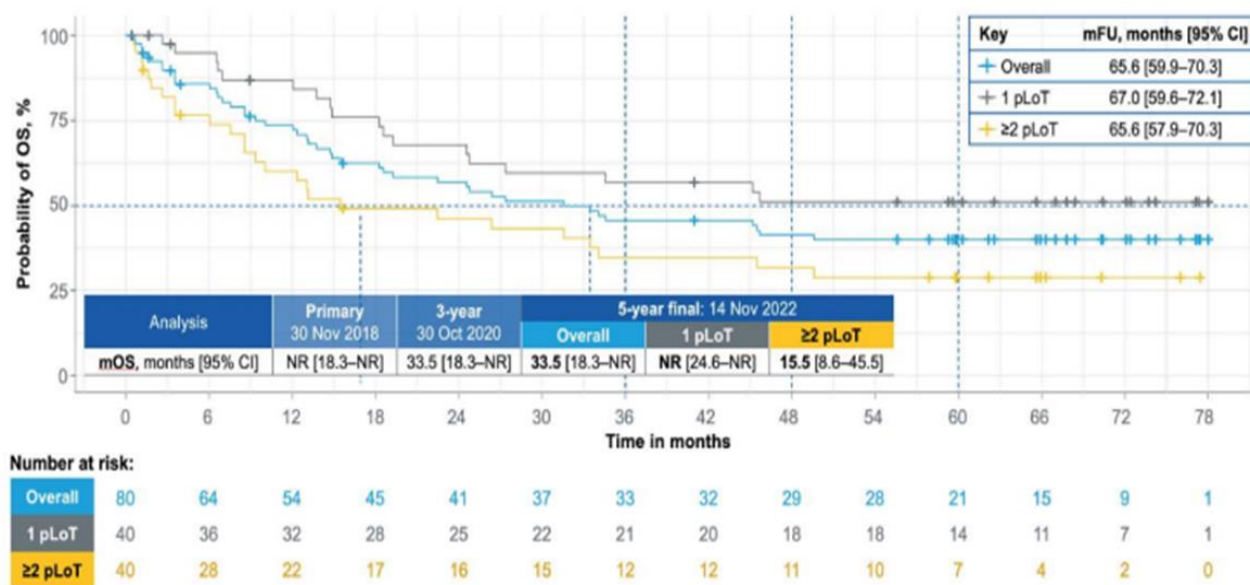
Tabela 10. Przeżycie całkowite w badaniu L-MIND

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Populacja	Tafa-Len	
	mediana czasu trwania leczenia (data odcięcia danych)		Mediana (95% CI)	N
Salles 2020	19,6 mies. (DCO: 30.11.2018)	Ogółem	n/o (18,3; n/o)	80*
Duell 2021	42,7 mies. (DCO: 30.10.2020)	Ogółem	33,5 (18,3; n/o)	80*
		Chorzy oporni na ostatnią terapię	15,5 (8,6; n/o)	35
	b/d (DCO: 30.10.2020)	Chorzy na 2 linii terapii	45,7 (24,6; n/o)	40
		Chorzy na ≥ 2 linii terapii	15,5 (8,6; n/o)	40
Duell 2024	65,6 mies. (DCO: 14.11.2022)	Ogółem	33,5 (18,3; n/o)	80*
	67,0 mies. (DCO: 14.11.2022)	Chorzy na 2 linii terapii	n/o (24,6; n/o)	40
	65,6 mies. (DCO: 14.11.2022)	Chorzy na ≥ 2 linii terapii	15,5 (8,6; 45,5)	40

DCO, data odcięcia danych; b/d, brak danych; n/o, nie osiągnięto

*jeden chory otrzymał Tafa w monoterapii

Źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 5.2.1.



Rysunek 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS w badaniu L-MIND, DCO: 14.11.2022 r.

Źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 5.2.1.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dla OS w badaniu RE-MIND2.

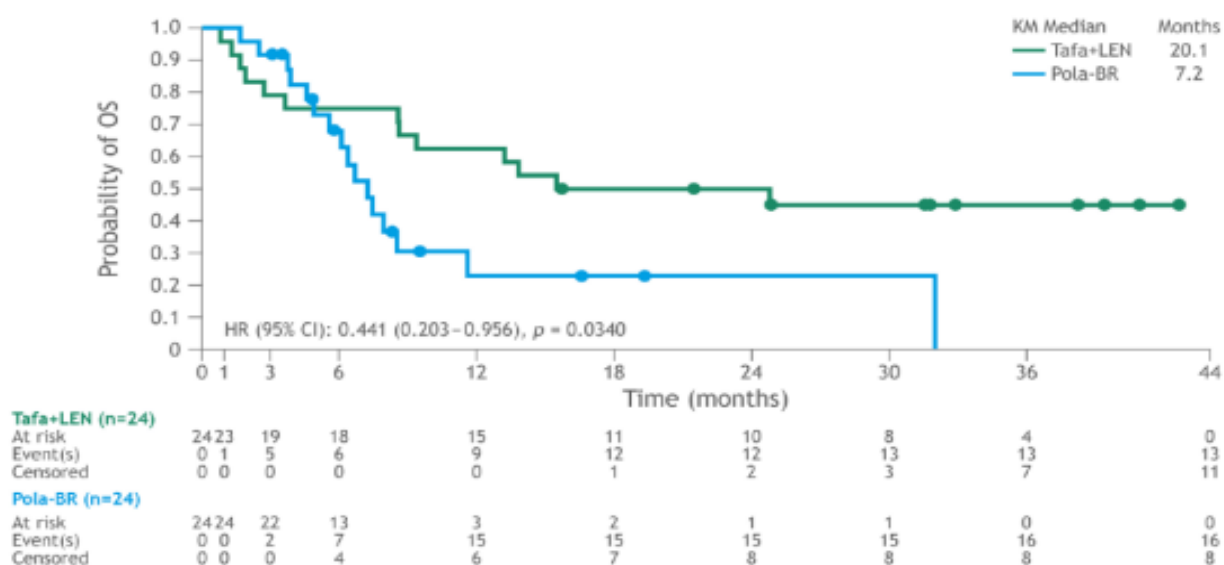
Tabela 11. Przeżycie całkowite w badaniu RE-MIND2

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Populacja	Tafa-Len vs Pola-BR Tafa-Len: N=24 Pola-BR: N=24	Tafa-Len vs R-GemOx Tafa-Len: N=74 R-GemOx: N=74	Tafa-Len vs CAR-T Tafa-Len: N=37 CAR-T: N=37
			HR (95% CI) p*		
OS	Nowakowski 2022, Nowakowski 2023	Ogółem	0,441 (0,203; 0,956) p=0,0340	0,467 (0,305; 0,714) p=0,0003	0,953 (0,475; 1,913) p=0,8929

OS, przeżycie całkowite; HR, współczynnik ryzyka

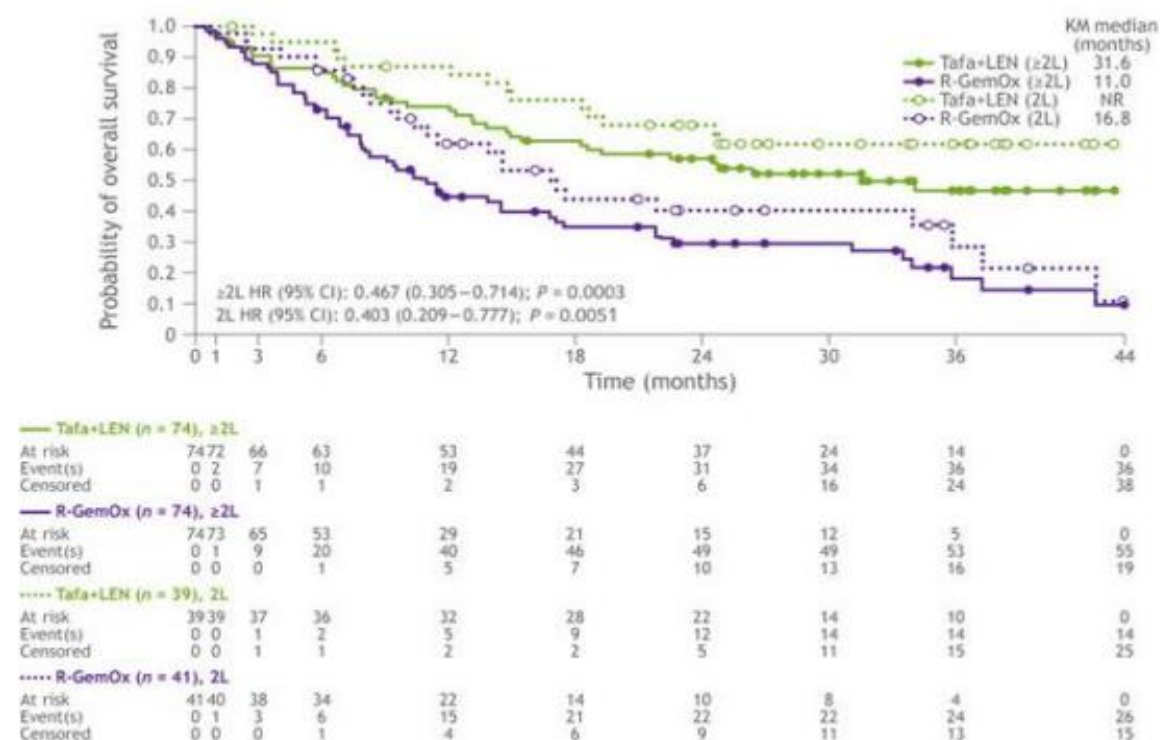
*autorzy badania obliczyli p-wartość za pomocą testu Log-rank

Źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 6.



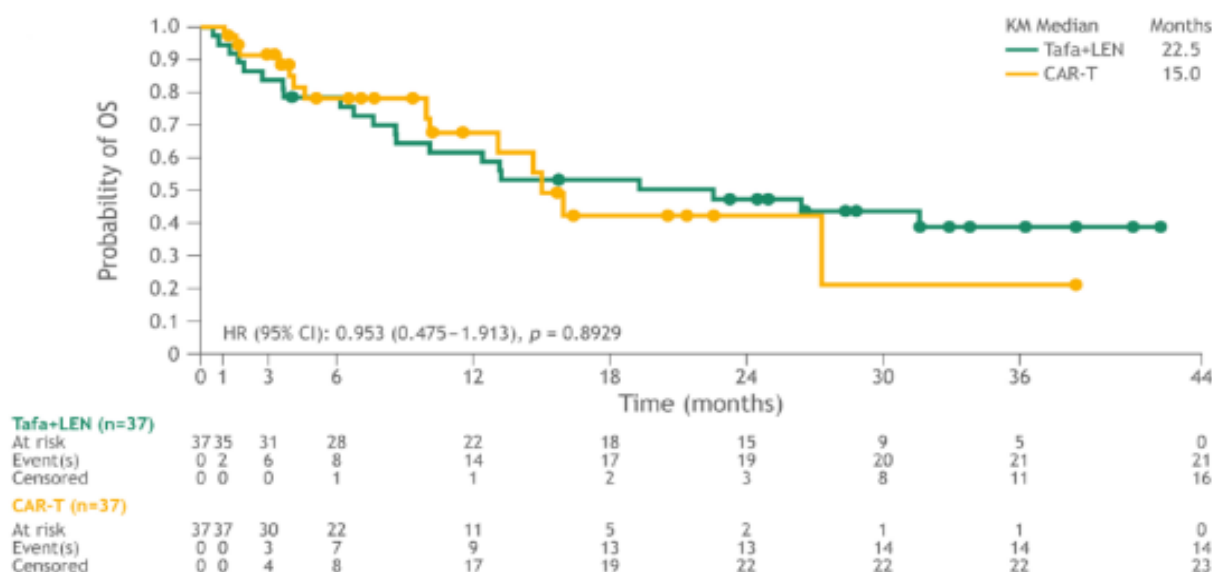
Rysunek 2. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS w badaniu RE-MIND2 – porównanie Tafa-Len vs Pola-BR

Źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 6.



Rysunek 3. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS w badaniu RE-MIND2 – porównanie Tafa-Len vs R-GemOx

Źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 6.



Rysunek 4. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS w badaniu RE-MIND2 – porównanie Tafa-Len vs CAR-T

Źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 6.

Przeżycie wolne od progresji (PFS)

W badaniu L-MIND, dla DCO: 30.11.2018 r., mediana PFS wyniosła 12,1 (95% CI: 5,7; n/o) miesiąca. Mediana PFS dla wszystkich pacjentów ogółem, w dłuższym okresie obserwacji (DCO: 30.10.2020 r. oraz DCO: 14.11.2022 r.), wyniosła 11,6 miesiąca. Najdłuższą medianę w zakresie PFS stwierdzono w grupie pacjentów leczonych w 2 linii – 23,5 (95% CI: 7,4; n/o) miesiąca (DCO: 30.10.2020 r. i DCO: 14.11.2022 r.).

W badaniu RE-MIND2 stwierdzono istotną statystycznie przewagę terapii z wykorzystaniem Tafa-Len względem leczenia pacjentów schematem R-GemOx w zakresie PFS – HR wyniósł ok. 0,43 (95% CI: 0,29; 0,65, $p < 0,0001$).

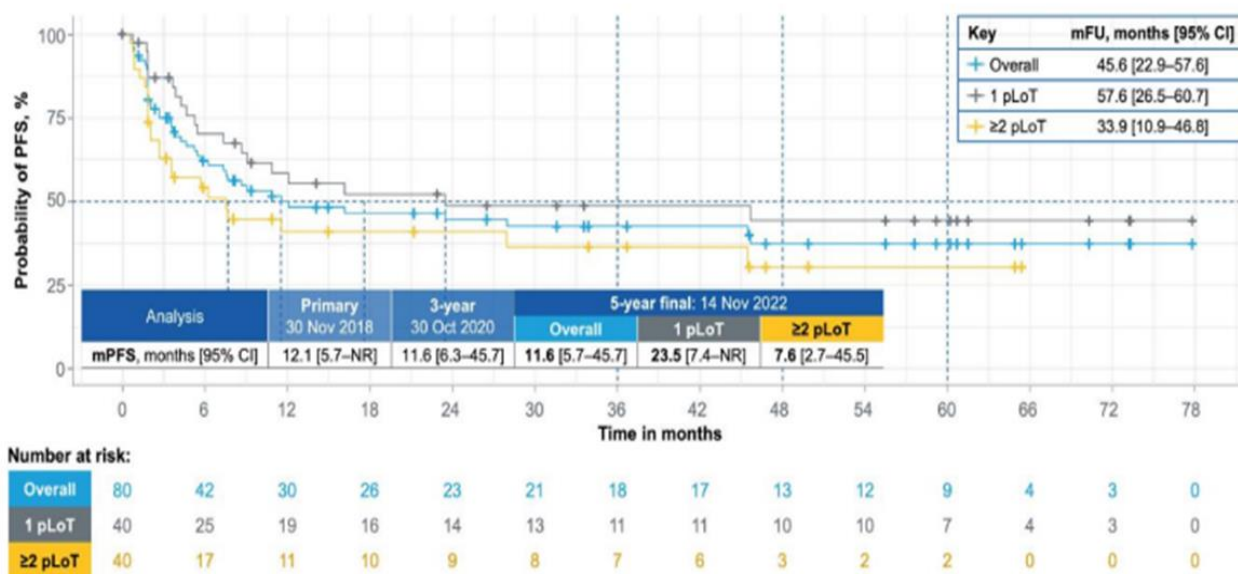
Tabela 12. Przeżycie wolne od progresji w badaniu L-MIND

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Populacja	Tafa-Len	
	mediana czasu trwania leczenia (data odcięcia danych)		Mediana (95% CI) [mies.]	N
Salles 2020	17,3 mies. (DCO: 30.11.2018)	Ogółem	12,1 (5,7; n/o)	80*
Duell 2021	33,9 mies. (DCO: 30.10.2020)	Ogółem	11,6 (6,3; 45,7)	80*
	b/d (DCO: 30.10.2020)	Chorzy oporni na wcześniejszą terapię	7,6 (2,7; n/o)	35
		Chorzy na 2 linii terapii	23,5 (7,4; n/o)	40
		Chorzy na ≥ 2 linii terapii	7,6 (2,7; n/o)	40
Duell 2024	45,6 mies. (DCO: 14.11.2022)	Ogółem	11,6 (5,7; 45,7)	80*
	57,6 mies. (DCO: 14.11.2022)	Chorzy na 2 linii terapii	23,5 (7,4; n/o)	40
	33,9 mies. (DCO: 14.11.2022)	Chorzy na ≥ 2 linii terapii	7,6 (2,7; 45,5)	40

DCO, data odcięcia danych; b/d, brak danych; n/o, nie osiągnięto

*jeden chory otrzymał Tafa w monoterapii

Źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 5.3.2.



Rysunek 5. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS w badaniu L-MIND, DCO: 14.11.2022 r.

Źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 5.3.2.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dla PFS w badaniu RE-MIND2.

Tabela 13. Przeżycie wolne od progresji w badaniu RE-MIND2

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Populacja	Tafa-Len vs Pola-BR Tafa-Len: N=24 Pola-BR: N=24	Tafa-Len vs R-GemOx Tafa-Len: N=74 R-GemOx: N=74	Tafa-Len vs CAR-T Tafa-Len: N=37 CAR-T: N=37
			HR (95% CI) p*		
PFS	Nowakowski 2022, Nowakowski 2023	Ogółem	0,48 (0,22; 1,07) p=0,0689	0,43 (0,29; 0,65) p<0,0001	0,61 (0,30; 1,24) p=0,1696

PFS, przeżycie wolne od progresji; HR, współczynnik ryzyka

*autorzy badania obliczyli p-wartość za pomocą testu Log-rank

Źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 6.

Odpowiedź na leczenie

W populacji ogólnej badania L-MIND ORR był zbliżony między datami odcięcia danych i wyniósł ok. 58%. Najwyższy ORR stwierdzono u chorych leczonych w 2. linii – 67,5%, a najniższy u chorych w 2 i kolejnych liniach terapii – 47,5% (DCO: 14.11.2022 r.).

W badaniu RE-MIND2 stwierdzono wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi ogólnej w grupie pacjentów leczonych Tafa-Len w porównaniu do grupy chorych leczonych R-GemOx o ok. 23% oraz wystąpienia odpowiedzi całkowitej o ok. 16%. Wyniki w obu punktach końcowych były istotne statystycznie.

Tabela 14. Odpowiedź na leczenie w badaniu L-MIND, zdefiniowana jako odsetek pacjentów z ORR (CRR i PRR), przedstawiona na podstawie oceny ICR

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Populacja	n/N (%)
	mediana czasu trwania leczenia (data odcięcia danych)		Tafa-Len
Salles 2020	13,2 mies. (DCO: 30.11.2018)	Ogółem	48/80* (60,0)
Duell 2021	b/d (DCO: 30.10.2020)	Ogółem	46/80* (57,5)

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Populacja	n/N (%)
	mediana czasu trwania leczenia (data odcięcia danych)		Tafa-Len
		Chorzy oporni na ostatnią terapię	21/35 (60,0)
		Ogółem	46/80* (57,5)
		Chorzy na 2 linii terapii	27/40 (67,5)
		Chorzy na ≥ 2 linii terapii	19/40 (47,5)
Duell 2024	b/d (DCO: 14.11.2022)		

ORR, wskaźnik ogólnej odpowiedzi; CRR, wskaźnik odpowiedzi całkowitej; PRR, wskaźnik odpowiedzi częściowej; DCO, data odcięcia danych; b/d, brak danych

*jeden chory otrzymał Tafa w monoterapii

Źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 5.1.1.

Tabela 15. Wskaźniki ORR i CRR w badaniu RE-MIND2

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Populacja	Tafa-Len vs Pola-BR Tafa-Len: N=24 Pola-BR: N=24	Tafa-Len vs R-GemOx Tafa-Len: N=74 R-GemOx: N=74	Tafa-Len vs CAR-T Tafa-Len: N=37 CAR-T: N=37
			RD (95% CI) p*		
ORR	Nowakowski 2022, Nowakowski 2023	Ogółem	4,17 (-25,626; 33,427) p=1,0000	22,91 (6,285; 38,722) p=0,0076	-16,22 (-38,970; 7,877) p=0,2140
CRR			8,33 (-21,656; 37,257) p=0,7400	16,22 (-0,548; 32,318) p=0,050	-5,41 (-28,865; 18,500) p=0,8131

ORR, wskaźnik ogólnej odpowiedzi; CRR, wskaźnik odpowiedzi całkowitej; RD, różnica ryzyka

*autorzy badania obliczyli p-wartość za pomocą testu Log-rank

Źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 6.

Czas trwania odpowiedzi (DOR)

W badaniu L-MIND, dla DCO: 30.11.2018 r., mediana DOR u wszystkich chorych ogółem wyniosła 21,7 (95% CI: 21,7; n/o) miesiąca. Dla DCO: 30.10.2020 r., w tej grupie chorych oraz w grupie chorych leczonych w 2 linii, mediana DOR wyniosła ok. 44 miesiące. Nie osiągnięto mediany DOR dla DCO: 14.11.2022 r.

Mediana DOR raportowana w badaniu RE-MIND2 była wyższa w grupie pacjentów leczonych z wykorzystaniem Tafa-Len, w porównaniu do grup pacjentów leczonych komparatorami: Tafa-Len vs Pola-BR, Tafa-Len vs R-GemOx oraz Tafa-Len vs CAR-T (kolejno: 17,7 vs 2,3 mies.; 26,1 vs 9,5 mies.; 26,1 vs 5,9 mies.).

Tabela 16. Czas trwania odpowiedzi w badaniu L-MIND

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Populacja	Tafa-Len	
	mediana czasu trwania leczenia (data odcięcia danych)		Mediana (95% CI) [mies.]	N
Salles 2020	13,2 mies. (DCO: 30.11.2018)	Ogółem	21,7 (21,7; n/o)	48
Duell 2021	b/d (DCO: 30.10.2020)	Ogółem	43,9 (26,1; n/o)	46
		Chorzy oporni na ostatnią terapię	n/o (5,8; n/o)	35
		Chorzy na 2 linii terapii	43,9 (9,1; n/o)	40
		Chorzy na ≥ 2 linii terapii	n/o (15,0; n/o)	40
Duell 2024	44,0 mies. (DCO: 14.11.2022)	Ogółem	n/o (33,8; n/o)	46
	53,8 mies. (DCO: 14.11.2022)	Chorzy na 2 linii terapii	n/o (9,1; n/o)	27
	38,9 mies. (DCO: 14.11.2022)	Chorzy na ≥ 2 linii terapii	n/o (26,1; n/o)	19

DCO, data odcięcia danych; b/d, brak danych; n/o, nie osiągnięto

Źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 5.1.2.

Tabela 17. Wskaźnik DOR w badaniu RE-MIND2

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Populacja	Tafa-Len vs Pola-BR Tafa-Len: N=24 Pola-BR: N=24	Tafa-Len vs R-GemOx Tafa-Len: N=74 R-GemOx: N=74	Tafa-Len vs CAR-T Tafa-Len: N=37 CAR-T: N=37
			Mediana (95% CI) [mies.]		
DOR	Nowakowski 2022, Nowakowski 2023	Ogółem	Tafa-Len: 17,7 (3,6; 34,8) Pola-BR: 2,3 (0,3; 6,1)	Tafa-Len: 26,1 (13,9; n/o) R-GemOx: 9,5 (5,5; 13,2)	Tafa-Len: 26,1 (4,4; n/o) CAR-T: 5,9 (2,0; 10,0)

DOR, czas trwania odpowiedzi; n/o, nie osiągnięto

Źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 6.

Wyniki analiz MAIC

Wnioskodawca przedstawił porównanie skuteczności terapii z wykorzystaniem Tafa-Len z leczeniem Pola-BR, R-GemOx, [REDACTED] GLOF na podstawie analiz MAIC. [REDACTED]

Zarówno dane dla Pola-BR, R-GemOx oraz [REDACTED] z pierwotnych analiz, jak i wyniki [REDACTED] stanowiły uzupełnienie dla danych z badania RE-MIND2. W rozdziałach 4.2.1-4.2.4 AKL wnioskodawcy zawarto szczegółowy opis metodyki analiz MAIC.

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki skuteczności po dopasowaniu (analiza MAIC), zawierające dane dla populacji zredukowanej (populacja z indywidualnymi danymi pacjentów z badania L-MIND) i dopasowanej o czynniki wskazane w rozdziałach 4.2.1, 4.2.2 i 4.2.3 AKL wnioskodawcy.

Porównanie Tafa-Len vs Pola-BR

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między Tafa-Len a Pola-BR w zakresie OS, PFS, ORR oraz CRR ($p>0,05$). Autorzy analiz zwrócili jednak uwagę na niepewność założeń modelu Cox'a dla wyników OS i PFS w populacji ogółem. W konsekwencji zdecydowano o uwzględnieniu dla tych punktów końcowych HR zmiennego w czasie z granicznym punktem czasowym w 4 miesiącu badania. Stwierdzono przewagę ocenianej interwencji względem Pola-BR w zakresie OS z okresem obserwacji > 4 mies. – HR wyniósł 0,41 (95% CI: 0,19; 0,90, $p=0,026$).

Istotną statystycznie przewagę ocenianej interwencji względem Pola-BR stwierdzono również w zakresie DOR. HR dla tego punktu końcowego wyniósł 0,34 (95% CI: 0,12; 0,98, $p=0,045$).

Tabela 18. Wyniki porównania pośredniego (MAIC) dla Tafa-Len vs Pola-BR

Porównanie	Źródło danych	Badanie dla komparatora	Punkt końcowy				
			OS	PFS	DOR	ORR	CRR
			HR (95% CI) p			OR (95% CI) p	
Tafa-Len vs Pola-BR		GO29365			–	–	–
	Cordoba 2022		≤4 mies.*: 1,82 (0,58; 5,65) p=0,302	≤4 mies.*: 1,42 (0,65; 3,09) p=0,376	0,34 (0,12; 0,98) p=0,045	0,68 (0,25; 1,86) p=0,450	0,74 (0,27; 2,07) p=0,571
			>4 mies.*: 0,41 (0,19; 0,90) p=0,026	>4 mies.*: 0,39 (0,14; 1,06) p=0,065			

OS, przeżycie całkowite; PFS, przeżycie wolne od progresji; DOR, czas trwania odpowiedzi; ORR, wskaźnik ogólnej odpowiedzi; CRR, wskaźnik odpowiedzi całkowitej; HR, współczynnik ryzyka; OR, iloraz szans

*okres obserwacji

Źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 7.

Porównanie Tafa-Len vs R-GemOx

Ze względu na znaczące różnice między populacjami pacjentów w badaniu L-MIND oraz w badaniu przedstawionym w publikacji *Mounier 2013* wykonane w analizie MAIC dopasowanie populacji było ograniczone, a jego wyniki należy interpretować z ostrożnością.

W zakresie DOR zgłoszono jedynie medianę bez przedziału ufności (95% CI). Niemożliwe było więc oszacowanie HR dla tego punktu końcowego.

Tabela 19. Wyniki porównania pośredniego (MAIC) dla Tafa-Len vs R-GemOx

Porównanie	Źródło danych	Badanie dla komparatora	Punkt końcowy				
			OS	PFS	DOR	ORR	CRR
			HR (95% CI) p			OR (95% CI) p	
Tafa-Len vs R-GemOx	Cordoba 2022	Mounier 2013	0,55 (0,28; 1,06) p=0,073	0,59 (0,30; 1,17) p=0,133	Stosunek median: 4,39	1,42 (0,46; 4,38) p=0,543	1,09 (0,34; 3,54) p=0,882

OS, przeżycie całkowite; PFS, przeżycie wolne od progresji; DOR, czas trwania odpowiedzi; ORR, wskaźnik ogólnej odpowiedzi; CRR, wskaźnik odpowiedzi całkowitej; HR, współczynnik ryzyka; OR, iloraz szans

Źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 7. i 8.

Tabela 20. Wyniki porównania pośredniego (MAIC) dla Tafa-Len vs

Porównanie	Źródło danych	Badanie dla komparatora	Punkt końcowy				
			OS	PFS	DOR	ORR	CRR
			HR (95% CI)			OR (95% CI)	

Porównanie	Źródło danych	Badanie dla komparatora	Punkt końcowy				
			OS	PFS	DOR	ORR	CRR
			HR (95% CI)			OR (95% CI)	

OS, przeżycie całkowite; PFS, przeżycie wolne od progresji; DOR, czas trwania odpowiedzi; ORR, wskaźnik ogólnej odpowiedzi; CRR, wskaźnik odpowiedzi całkowitej; HR, współczynnik ryzyka; OR, iloraz szans
Źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 7. i 8.

Tabela 21. Wyniki porównania pośredniego (MAIC) dla Tafa-Len vs

Porównanie	Źródło danych	Badanie dla komparatora	Punkt końcowy				
			OS	PFS	DOR	ORR	CRR
			HR (95% CI)			OR (95% CI)	
	AWA Columvi 2024	Dickinson 2022	1,06 (0,75; 1,87)	0,91 (0,60; 1,86)	1,08 (0,51; 2,24)	1,73 (0,61; 3,45)	2,02 (0,77; 3,62)

OS, przeżycie całkowite; PFS, przeżycie wolne od progresji; DOR, czas trwania odpowiedzi; ORR, wskaźnik ogólnej odpowiedzi; CRR, wskaźnik odpowiedzi całkowitej; HR, współczynnik ryzyka; OR, iloraz szans; b/d, brak danych
Źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 7. i 8.

Tabela 22. Wyniki porównania pośredniego (MAIC) dla Tafa-Len vs

Porównanie	Źródło danych	Badanie dla komparatora	Punkt końcowy				
			OS	PFS	DOR	ORR	CRR
			HR (95% CI)			OR (95% CI)	

OS, przeżycie całkowite; PFS, przeżycie wolne od progresji; DOR, czas trwania odpowiedzi; ORR, wskaźnik ogólnej odpowiedzi; CRR, wskaźnik odpowiedzi całkowitej; HR, współczynnik ryzyka; OR, iloraz szans
Źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 8.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki analizy bezpieczeństwa z badania L-MIND przedstawiono dla najdłuższego okresu obserwacji (DCO: 14.11.2022 r.). Dla DCO: 14.11.2022 mediana czasu trwania ekspozycji na badane leczenie (tafasytamab lub lenalidomid) w zestawie do analizy bezpieczeństwa wynosiła 9,2 mies. (zakres: 0,23; 78,46). Z kolei wyniki analizy bezpieczeństwa z badania RE-MIND2 przedstawiono dla porównania terapii z wykorzystaniem Tafa-Len i schematu R-GemOx. Należy podkreślić, że chorzy w kohorcie Tafa-Len byli poddani dłuższej ekspozycji na leczenie (mediana: 10 miesięcy) w porównaniu z krótszym okresem obserwacji w kohorcie R-GemOx (mediana: 2,9 miesiąca), co wpłynęło na większą liczbę zebranych danych dotyczących bezpieczeństwa.

Wyniki zestawienia opisano w rozdziale 11.1. AKL wnioskodawcy.

W tabelach poniżej przedstawiono zestawienie wybranych wyników analizy bezpieczeństwa w badaniach L-MIND i RE-MIND2. Szczegóły dotyczące zdarzeń niepożądanych zostały opisane w rozdziałach 9.-10. AKL wnioskodawcy.

Tabela 23. Zestawienie głównych wyników analizy bezpieczeństwa w badaniu L-MIND (DCO: 14.11.2022 r.)

Zdarzenia niepożądane	L-MIND
	Tafa-Len N=81
	n (%)
TEAE ogółem	74 (91,4)
TEAE ogółem ≥ 3 stopnia nasilenia	52 (64,2)
Ciężkie TEAE ogółem	47 (58,0)
TEAE prowadzące do przerwania leczenia	34 ^a (42,0)
TEAE związane z leczeniem prowadzące do zgonu	0
TEAE prowadzące do zgonu	6 (7,4)
Zgony	45* (55,6)

^aZ powodu TEAE, leczenie przerwało odpowiednio 16 (19,8%) chorych leczonych Tafa oraz 18 (22,2%) chorych leczonych Len; TEAE prowadzące do przerwania leczenia Tafa obejmowały zakażenie Covid-19, zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc, postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię, zakażenie wirusem ospy wietrznej i półpaśca, gorączkę, nagły zgon, nawracający chłoniak strefy brzeżnej, rak prostaty, udar naczyniowo-mózgowy, zaburzenia poznawcze, zatorowość płucną, niewydolność oddechową, małopłytkowość, zastoinową niewydolność serca, alergiczne zapalenie skóry i zakrzepicę żył głębokich.

* W tym 8 (9,9%) chorych zmarło w trakcie leczenia (5 chorych z powodu postępującej choroby oraz 3 chorych z przyczyn niezwiązanych z progresją choroby); spośród 37 (45,7%) chorych, którzy zmarli po ukończeniu leczenia, 27 (33,3%) zmarło z powodu postępującej choroby, 9 (11,1%) zmarło z powodów innych niż progresja choroby oraz u 1 (1,2%) zmarłego chorego rola progresji choroby nie została ustalona.

Źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 9.1.

Tabela 24. Porównanie wyników analizy bezpieczeństwa Tafa-Len vs R-GemOx w badaniu RE-MIND2

Zdarzenia niepożądane	RE-MIND2	
	Tafa-Len N=74 n (%)	R-GemOx N=74 n (%)
AE prowadzące do przerwania leczenia	b/d*	4 (5,4)
AE prowadzące do przerwania leczenia z powodu toksyczności	b/d	6 (8,1) ^b
Zgony	36 (48,6) ^a	55 (74,3)

*Autorzy badania podali informację, że 8 chorych leczonych Tafa-Len przerwało leczenie z powodu AE. Autorzy podali informację, że wynik ten odpowiada 15,1% chorych po dopasowaniu populacji do chorych leczonych R-GemOx.

^aW publikacji Nowakowski 2022 podano wartość 48%.

^bLiczbę n obliczono na podstawie odsetka chorych podanego przez autorów w publikacji.

Źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 10. i publikacja Nowakowski G.S. i in., *Improved Efficacy of Tafasitamab plus Lenalidomide versus Systemic Therapies for Relapsed/Refractory DLBCL: RE-MIND2, an Observational Retrospective Matched Cohort Study*, Clin Cancer Res. 2022, 28(18):4003-4017.

W badaniu L-MIND odsetek pacjentów, u których wystąpiło jakiekolwiek zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse event*, TEAE) wyniósł ok. 91%, a TEAE ≥ 3 stopnia nasilenia u ok. 64% chorych.

Najczęściej raportowane TEAE o dowolnym stopniu nasilenia w badaniu L-MIND (zgłaszane u $\geq 30\%$ chorych z populacji ogółem) obejmowały neutropenię (49,4%), anemię (37,0%) oraz biegunkę (37,0%). Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi TEAE były natomiast: zapalenie płuc (8,6%), gorączka neutropeniczna (6,2%) oraz nowotwór (4,9%).

Na podstawie analizy wyników wykonanej w badaniu RE-MIND2 stwierdzono, że TEAE wystąpiło u wyższego odsetka pacjentów leczonych z wykorzystaniem Tafa-Len w porównaniu do pacjentów leczonych R-GemOx (15,1% vs 5,4%). Zgon zaraportowano u 48,6% chorych w kohorcie Tafa-Len oraz u 74,3% chorych w kohorcie R-GemOx. Najczęstszą przyczyną zgonu w obydwu grupach była progresja choroby.

4.2.1.3. Badania wtórne

Tabela 25. Wyniki i wnioski płynące z badań wtórnych

Populacja	Wnioski
Kim 2023	Do przeglądu systematycznego z metaanalizą włączono łącznie 70 badań, w tym 17 badań obejmujących 2 924 chorych kwalifikujących się do ASCT oraz 53 badania obejmujące 3 617 chorych niekwalifikujących się do ASCT. Do przeglądu włączono 1 badanie dla Tafa-Len (L-MIND) obejmujące chorych z R/R DLBCL. Celem była ocena skuteczności leczenia ratunkowego w nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL. Wyniki metaanalizy, po dostosowaniu populacji pod względem mediany liczby wcześniejszych linii leczenia, wykazały, że nie stwierdzono różnicy w skuteczności Tafa-Len, Pola-BR i LON w porównaniu do CAR-T. Każda z interwencji wykazała istotną statystycznie różnicę w rocznym PFS ($p < 0,01$) w porównaniu do chemioterapii: • Tafa-Len: RD=0,47 (95% CI: 0,37; 0,57); • LON: RD=0,26 (95% CI: 0,19; 0,33); • Pola-BR: RD=0,35 (95% CI: 0,27; 0,42); • CAR-T: RD=0,40 (95% CI: 0,35; 0,46).

Źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 15.4.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Raport z oceny efektywności TLI

Produkt leczniczy Minjuvi został poddany ocenie Agencji w zakresie efektywności technologii oraz jakości leczenia technologią lekową o wysokim poziomie innowacyjności, objętej refundacją w ramach Funduszu Medycznego w raporcie Nr: WS.425.4.2024.4.

Ocena obejmowała analizę danych pod kątem wskaźników efektywności zgodnie z zapisami programu lekowego, dotyczącymi monitorowania leczenia w zakresie skuteczności technologii lekowej Minjuvi. Ocenie poddano również dostępne dane na temat bezpieczeństwa stosowania terapii. Wyniki uzyskane przez pacjentów leczonych ocenianą technologią w ramach programu lekowego B.12.FM. zestawiono z wynikami badania rejestracyjnego L-MIND, opisanego w raporcie Agencji sporządzonym w ramach tworzenia wykazu TLI.

Analizie poddano dane dotyczące 130 pacjentów leczonych tafasytamabem w ramach programu lekowego B.12.FM., włączonych w okresie od 4 maja 2023 r. do 5 listopada 2024 r. Przeanalizowano dane dotyczące wskaźników oceny skuteczności leczenia wg opisu programu lekowego B.12.FM. i zgodne z dostępnymi danymi SMPT: odpowiedź na leczenie, OS i PFS.

Zgodnie z danymi SMPT 29 (22,3%) pacjentów osiągnęło PR, natomiast u 10 (7,7%) potwierdzono CR. Obliczony wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR) wyniósł 30%. Mediana OS wyniosła 5 miesięcy, a zgon zaraportowano u 73 (56,2%) pacjentów. Należy zaznaczyć, że dane otrzymane z SMPT nie dostarczają informacji na temat pacjentów po zakończeniu leczenia tafasytamabem w programie lekowym, w szczególności dotyczących ewentualnego, dalszego leczenia innymi substancjami. Oszacowana mediana PFS wyniosła ok. 4 miesiące, a zdarzenie w postaci progresji choroby potwierdzono u 27 (20,8%) pacjentów. Wśród pacjentów, u których nie wystąpiło zdarzenie w postaci progresji lub zgonu obliczona mediana DOR wyniosła ok. 4,2 miesiąca (DCO: 13.11.2024 r.).

Dane dotyczące oceny bezpieczeństwa z co najmniej jednego punktu kontrolnego były dostępne dla 99 z 130 (ok. 76%) pacjentów. W polach rejestru SMPT dotyczących zdarzeń niepożądanych wg klasyfikacji układów i narządów zareportowano po 1 przypadku wystąpienia zaburzeń wątroby i dróg żółciowych oraz zaburzeń mięśniowo-szkieletowych, a także 3 przypadki zaburzeń krwi i układu chłonnego.

W raporcie odniesiono się do wyników efektywności jednej z alternatywnych opcji leczenia pacjentów w ocenianym wskazaniu – polatuzumabu wedotyny, dostępnej w ramach programu lekowego B.12.FM. Na podstawie zareportowanych danych stwierdzono, że wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR) u 53 z 432 leczonych polatuzumabem wedotyny pacjentów wyniósł 12%. Zgon odnotowano u 227 (53%) chorych, a mediana OS wyniosła 12 miesięcy. Zdarzenie w postaci progresji lub zgonu potwierdzono wśród 242 z 432 (56%) leczonych w programie lekowym, z czego 75 (17%) zakwalifikowano jako progresję choroby.

Zgodnie z komunikatami bezpieczeństwa, profil najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych jest podobny w przypadku tafasytamabu i polatuzumabu wedotyny – najczęściej odnotowane powikłania dotyczyły zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, infekcji i zarażeń oraz zaburzeń krwi i układu limfatycznego.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

W analizie klinicznej wnioskodawcy wskazano, iż przeprowadzono wyszukiwanie dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Minjuvi na stronach: Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ADRReport) i WHO *Uppsala Monitoring Center* (VigiAccess). Dodatkowo wnioskodawca załączył informacje na temat bezpieczeństwa ocenianego produktu leczniczego (pod nazwą Monjuvi) zawarte w dokumencie Agencji ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) z 2024 roku. Istnieje rozbieżność w zakresie dat dla wyszukiwania w bazie ADRReport i bazie WHO podanych przez wnioskodawcę – jako datę podano 16.03.2025 r. w AKL rozdz. 11.2.3 oraz 11.03.2025 r. w rozdz. 18.1.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReport i WHO *Uppsala Monitoring Center* (WHO UMC) należały zdarzenia z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbiele i polipy), zakażeń i zarażeń pasożytniczych oraz zaburzeń krwi i układu chłonnego oraz urazów, zatruc i powikłań proceduralnych. W bazie ADRReports dodatkowo często występowały zdarzenia z kategorii badań diagnostycznych, natomiast w bazie WHO UMC najczęściej zgłaszano urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach.

W dokumencie FDA z 2024 r., wykorzystanym w analizie przez wnioskodawcę, jako najczęściej występujące zdarzenia niepożądane (występujące u $\geq 20\%$ chorych) występujące w populacji chorych z DLBCL, leczonych tafasytamabem, wskazano neutropenię, zmęczenie, niedokrwistość, biegunkę, małopłytkowość, kaszel, gorączkę, obrzęk obwodowy, zakażenie dróg oddechowych i zmniejszony apetyt. Z kolei szczególne ostrzeżenia i środki ostrożności związane ze stosowaniem tafasytamabu obejmowały: reakcje związane z infuzją, supresję szpiku kostnego, zakażenia i toksyczność zarodkowo-płodową.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA, WHO i FDA

Analitycy Agencji 31.03.2025 r. przeprowadzili weryfikująco-aktualizujące wyszukiwanie na stronach URPL, EMA, WHO i FDA. Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania tafasytamabu na stronie URPL⁵.

W bazie EudraVigilance⁶ na dzień 31.03.2025 r. zidentyfikowano łącznie 1 162 przypadków wystąpienia działań niepożądanych po zastosowaniu substancji czynnej tafasytamab. Najczęściej zgłaszane komunikaty dotyczyły: zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (612), nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbiele i polipy) (480), zaburzeń krwi i układu chłonnego (223) oraz infekcji i zarażeń (236).

W bazie VigiAccess⁷ na dzień 31.03.2025 r. odnaleziono 1 223 komunikatów o podejrzewanych działaniach u osób leczonych tafasytamabem. Najczęstsze komunikaty związane były z: zaburzeniami ogólnymi i stanami w miejscu podania (640), nowotworami łagodnymi, złośliwymi i nieokreślonymi (w tym torbiele i polipy) (409), infekcjami i zarażeniami (203) oraz zaburzeniami krwi i układu chłonnego (176), co było spójne z przeglądem przeprowadzonym przez wnioskodawcę.

⁵ <https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-bezpieczenstwa6> [dostęp: 31.03.2025].

⁶ https://www.adrreports.eu/en/search_subst.html# [dostęp: 31.03.2025].

⁷ <https://vigiaccess.org/> [dostęp: 31.03.2025].

Analitycy Agencji na dzień 31.03.2025 r. zidentyfikowali ponadto komunikaty dotyczące bezpieczeństwa wśród chorych leczonych tafasytamabem i tafasytamabem-cxix, które zostały przedstawione w bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)⁸. Wyszukiwanie ograniczono do pacjentów z DLBCL. Odnotowano 773 przypadków wystąpienia działań niepożądanych, z których 726 zakwalifikowano jako ciężkie, w tym 217 zakończonych zgonem.

Najwięcej powikłań zakwalifikowano do grupy:

- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (430);
- nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbiele i polipy) (421);
- infekcji i zarażeń (162);
- urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (151);
- zaburzeń krwi i układu chłonnego (120).

Profil komunikatów zgłaszanych w bazach EMA i WHO UMC nie różnił się od komunikatów przedstawionych przez wnioskodawcę w AKL.

Profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL Minjuvi (ostatnia aktualizacja: 17.09.2024 r.):

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Minjuvi, do bardzo często występujących działań niepożądanych (≥ 1/10) występujących po leczeniu tafasytamabem należą:

- zakażenia i zarażenia pasożytnicze: zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze, w tym zakażenia oportunistyczne zakończone zgonem (np. aspergiloza oskrzelowo-płucna, zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc i zakażenie dróg moczowych);
- zaburzenia krwi i układu chłonnego: gorączka neutropeniczna, neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, leukopenia;
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania: hipokaliemia, osłabienie łaknienia;
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: duszność, kaszel;
- zaburzenia żołądka i jelit: biegunka, zaparcia, wymioty, nudności, ból brzucha;
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: wysypka (w tym różne rodzaje wysypki, np. wysypka, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka ze świądem, wysypka rumieniowa);
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: bóle pleców, skurcze mięśni;
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: astenia, obrzęk obwodowy, gorączka.

Ponadto w ChPL Minjuvi wymienione są specjalne ostrzeżenia środki ostrożności związane ze stosowaniem leku dotyczące:

- identyfikowalności,
- reakcji związanych z infuzją,
- supresji szpiku kostnego,
- zakażeń,
- postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii,
- zespołu rozpadu guza,
- szczepień.

Opis wybranych działań niepożądanych w ChPL Minjuvi

Supresja szpiku kostnego

Leczenie tafasytamabem może wywołać poważną albo ciężką supresję szpiku kostnego, w tym neutropenię, trombocytopenię i niedokrwistość. W badaniu L-MIND supresja szpiku kostnego (tj. neutropenia, gorączka neutropeniczna, trombocytopenia, leukopenia, limfopenia albo niedokrwistość) występowała u 65,4% pacjentów leczonych tafasytamabem. Supresję szpiku kostnego leczono przez zmniejszenie dawki albo przerwanie stosowania lenalidomidu, przerwanie stosowania tafasytamabu lub podanie G-CSF. Supresja szpiku kostnego prowadziła do przerwania stosowania tafasytamabu w 41% przypadków, a do zaprzestania stosowania tafasytamabu – w 1,2% przypadków.

Neutropenia/gorączka neutropeniczna

⁸ <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/33a0f68e-845c-48e2-bc81-8141c6aaf772/state/analysis> [dostęp: 31.03.2025].

Częstość występowania neutropenii wynosiła 51%. Częstość występowania neutropenii stopnia 3 albo 4 wynosiła 49%, a gorączki neutropenicznej stopnia 3 albo 4-12%. Mediana czasu trwania dowolnego działania niepożądanego w postaci neutropenii wynosiła 8 dni (zakres: 1-222 dni); mediana czasu do wystąpienia neutropenii po raz pierwszy wynosiła 49 dni (zakres: 1-994 dni).

Małopłytkowość

Częstość występowania trombocytopenii wynosiła 31%. Częstość występowania trombocytopenii stopnia 3 albo 4 wynosiła 17%. Mediana czasu trwania dowolnego działania niepożądanego w postaci trombocytopenii wynosiła 11 dni (zakres: 1-470 dni); mediana czasu do wystąpienia trombocytopenii po raz pierwszy wynosiła 71 dni (zakres: 1-358 dni).

Niedokrwistość

Częstość występowania niedokrwistości wynosiła 36%. Częstość występowania niedokrwistości stopnia 3 albo 4 wynosiła 7%. Mediana czasu trwania dowolnego działania niepożądanego w postaci niedokrwistości wynosiła 15 dni (zakres: 1-535 dni); mediana czasu do wystąpienia niedokrwistości po raz pierwszy wynosiła 49 dni (zakres: 1-1129 dni). Gdy pacjenci uczestniczący w badaniu L-MIND przeszli ze stosowania tafasytamabu i lenalidomidu w fazie leczenia skojarzonego na wyłącznie tafasytamab w fazie kontynuacyjnej obejmującej monoterapię, częstości występowania zdarzeń hematologicznych spadły o co najmniej 20% w przypadku neutropenii, trombocytopenii i niedokrwistości; nie zgłaszano żadnych przypadków gorączki neutropenicznej podczas stosowania tafasytamabu w monoterapii.

Zakażenia

W badaniu L-MIND zakażenia występowały u 73% pacjentów. Częstość występowania zakażeń stopnia 3 albo 4 wynosiła 28%. Najczęściej zgłaszanymi zakażeniami stopnia 3 albo wyższego były zapalenie płuc (7%), zakażenia dróg oddechowych (4,9%), zakażenia dróg moczowych (4,9%) i posocznica (4,9%). U <1% pacjentów zakażenie zakończyło się zgonem (zapalenie płuc) w ciągu 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku. Mediana czasu do wystąpienia zakażenia stopnia 3 albo 4 po raz pierwszy wynosiła 62,5 dnia (4–1014 dni). Mediana czasu trwania dowolnego zakażenia wynosiła 11 dni (zakres: 1–392 dni). Zakażenie doprowadziło do przerwania dawkowania tafasytamabu w 27% przypadków, a do zaprzestania stosowania tafasytamabu – w 4,9% przypadków.

Reakcje związane z infuzją

W badaniu L-MIND reakcje związane z infuzją występowały u 6% pacjentów. Wszystkie reakcje związane z infuzją były stopnia 1 i ustępowały w dniu ich wystąpienia. 80% tych reakcji występowało w trakcie cyklu 1 albo 2. Do objawów podmiotowych należały dreszcze, uderzenia gorąca, duszność i nadciśnienie tętnicze.

4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Minjuvi, stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem a następnie w monoterapii, w leczeniu dorosłych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT), od 2. linii leczenia systemowego.

Skuteczność tafasytamabu w skojarzeniu z lenalidomidem badano w jednoramiennym badaniu II fazy – L-MIND, którego wyniki obejmują 5-letni okres obserwacji. Ponadto przedstawiono wyniki badania obserwacyjnego z dopasowaniem kohort – RE-MIND2, w którym pacjenci z badania L-MIND zostali dopasowani w stosunku 1:1 do chorych leczonych wskazanymi komparatorami. Zdaniem wnioskodawcy, porównanie skuteczności i bezpieczeństwa Tafa-Len z epkorytamabem nie jest możliwe ze względu na wysoką heterogeniczność badań EPCORE NHL-1 oraz L-MIND.

W badaniu L-MIND, w kolejnych datach odcięcia danych, wyniki w zakresie wybranych punktów końcowych (OS, PFS, ORR, CRR i PRR) utrzymywały się na zbliżonym poziomie. Z kolei wyniki badania RE-MIND2 wskazują na istotną statystycznie przewagę Tafa-Len w zakresie OS względem Pola-BR i R-GemOx oraz w zakresie PFS i ORR względem R-GemOx. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w porównaniu wyników skuteczności Tafa-Len z wynikami pacjentów leczonych [REDACTED].

Istotny wydaje się fakt, że zgodnie z danymi SMPT opisanymi w raporcie Agencji, oceniającym efektywność technologii lekowej Minjuvi, mediana OS u pacjentów leczonych tafasytamabem wyniosła 5 miesięcy (N=130), z kolei mediana OS wśród pacjentów leczonych polatuzumabem wedotyny była dłuższa i wyniosła 12 miesięcy (N=432). Należy jednak podkreślić, że w przypadku obu leków dane dotyczące przeżycia całkowitego nie były

dostępne dla wszystkich pacjentów. Ponadto okres obserwacji wśród pacjentów przyjmujących tafasytamab był znacznie krótszy niż w przypadku pacjentów leczonych polatuzumabem wedotyny.

Dodatkowo, wnioskodawca przeprowadził porównanie metodą MAIC danych dla Tafa-Len z danymi wybranych komparatorów, tj. Pola-BR, R-GemOx, [REDACTED]. W ramach przeprowadzonych analiz istotną statystycznie korzyść ze stosowania Tafa-Len w stosunku do Pola-BR wykazano dla punktów końcowych: OS z okresem obserwacji >4 mies. oraz DOR. Stwierdzono również istotną statystycznie wyższość ocenianej interwencji względem R-GemOx w zakresie OS i PFS. [REDACTED].

Należy podkreślić, że analizy MAIC cechują się ograniczeniami związanymi z różnicami w projektach badań włączonych do analizy, a ich wyniki przedłożone w dokumentach od wnioskodawcy mogą być niedoszacowane, m.in. ze względu na większą redukcję efektywnej wielkości próby (ang. *effective sample size*, ESS) oraz mniejsze dopasowanie populacji z badania L-MIND do populacji z badań dla komparatorów.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy wnioskodawcy było określenie opłacalności stosowania w Polsce tafasytamabu (Minjuvi) w skojarzeniu z lenalidomidem, a następnie w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych, od 2. linii leczenia systemowego.

Porównywane interwencje

Za komparatory w analizie przyjęto:

- polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (Pola-BR);
- rytuksymab w skojarzeniu z gemcytabiną i oksaliplatyną (R-GemOx);
- aksykabtagen cyloleucel (Axi-cel);
- tisagenlecleucel (Tisa-cel);
- glofitamab (GLOF);
- lonkastuksymab tezyryny (LON);
- epkorytamab (EPCO).

Strategia i technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie:

- analizy kosztów-użyteczności (CUA) – dla porównania Tafa-Len z Pola-BR i R-GemOx;
- analizy minimalizacji kosztów (CMA) – dla porównania Tafa-Len z Axi-cel, Tisa-cel, GLOF i LON;
- analizy konsekwencji kosztów (CCA) – dla porównania Tafa-Len z EPCO.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy:

- płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ);
- z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 31-letnim (dożywotnim) (analiza kosztów-użyteczności) oraz 2-letnim (analiza minimalizacji kosztów, analiza konsekwencji kosztów) horyzoncie czasowym.

Opis modelu

W analizie AE wnioskodawcy wykorzystano model podzielonego przeżycia który dostosowano do warunków polskich.



Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.



Rysunek 6. Struktura modelu wnioskodawcy

Źródło: AE wnioskodawcy.

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka populacji

Populacja pacjentów uwzględniona w modelu składała się z dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych, po co najmniej 1. wcześniejszej linii leczenia.

Charakterystykę populacji pacjentów uwzględnioną w modelu oparto na badaniu L-MIND:

- średni wiek pacjentów: 69,3 lat;
- średnia masa ciała: 78,1 kg;
- średni wzrost: 167,6 cm;
- średnia powierzchnia ciała: 1,9 m²;
- odsetek mężczyzn: 54,3%.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną Tafa-Len określono na podstawie przeprowadzonej analizy klinicznej, która oparta została na wynikach badania rejestracyjnego produktu leczniczego Minjuvi – L-MIND (badanie jednoramienne fazy II), w zakresie:

- przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS);
- przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS).

Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa Tafa-Len względem komparatorów przedstawiono w oparciu o wyniki badania RE-MIND2 oraz analizy MAIC.

Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności klinicznej przedstawiono w rozdz. 4.3 niniejszej AWA.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. W ramach analizy podstawowej uwzględniono poniższe kategorie kosztowe:

- koszty leków;
- koszty przepisania i podania leków;

- koszty premedykacji / leczenia wstępnego;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty monitorowania (w tym koszt kwalifikacji do programu lekowego oraz koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia);
- koszty stanów zdrowia (w tym koszty opieki paliatywnej);
- koszty kolejnych linii leczenia (po progresji).

Należy zaznaczyć, iż w CMA koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, kwalifikacji do programu lekowego, stanów zdrowia oraz kolejnych linii leczenia uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. W CCA natomiast za koszty nieróżniące uznano koszty kwalifikacji do programu lekowego oraz koszty kolejnych linii leczenia. Ponadto, w ramach kosztów stanów zdrowia uwzględniono wyłącznie koszty opieki paliatywnej.

Użyteczności stanów zdrowia

Użyteczność stanów zdrowia uwzględnionych w modelu wnioskodawcy określono na podstawie danych dotyczących jakości życia uzyskanych z raportu NICE TA883 (analizowana interwencja: Tafa-Len). W analizie wrażliwości wykorzystano użyteczności prezentowane w raportach NICE TA649 (analizowana interwencja: Pola-BR) oraz NICE TA567 (analizowana interwencja: Tisa-cel).

Testowano również wariant, w którym użyteczność chorego wyleczonego jest taka jak dla populacji generalnej Polski w wieku ≥ 65 lat (Golicki 2021). W przypadku wystąpienia zgonu w analizie przyjęto zerową jakość życia chorych.

Dyskontowanie

Przyjęto roczną stopę dyskontowania kosztów w wysokości 5% oraz stopę dyskontowania efektów zdrowotnych w wysokości 3,5%.

W ramach analizy wrażliwości testowano dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Poniżej przedstawiono wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego w dożywotnim (analiza kosztów-użyteczności) oraz 2-letnim (analiza minimalizacji kosztów, analiza konsekwencji kosztów) horyzoncie czasowym.

Analiza kosztów-użyteczności (CUA)

Z uwagi na wykazanie istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorami: Pola-BR i R-GemOx oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w AE wnioskodawcy przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności.

Tabela 26. Wynik analizy podstawowej (CUA): Tafa-Len vs Pola-BR i Tafa-Len vs R-GemOx

Parametr	Tafa-Len	Pola-BR	Tafa-Len	R-GemOx
Bez uwzględnienia RSS				
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]	279 367,54		375 268,89	
Przy uwzględnieniu RSS				
Koszt leczenia [zł]				

Parametr	Tafa-Len	Pola-BR	Tafa-Len	R-GemOx
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]				

Źródło: AE wnioskodawcy, rozdz. 8.1.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie Tafa-Len w miejsce:

- Pola-BR jest . Oszacowany ICUR dla porównania Tafa-Len vs Pola-BR wyniósł zł/QALY (z uwzględnieniem proponowanego RSS). Wartość ta znajduje się progu opłacalności⁹ o którym mowa w ustawie o refundacji.
- R-GemOx jest . Oszacowany ICUR dla porównania Tafa-Len vs R-GemOx wyniósł zł/QALY (z uwzględnieniem proponowanego RSS). Wartość ta znajduje się progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Analiza minimalizacji kosztów (CMA)

Ze względu na niewykazanie istotnych statystycznie oraz klinicznie różnic pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorami: Axi-cel, Tisa-cel i GLOF, wnioskodawca zdecydował o przeprowadzeniu analizy ekonomicznej techniką minimalizacji kosztów.

Tabela 27. Wynik analizy podstawowej (CMA): Tafa-Len vs Axi-Cel, Tafa-Len vs Tisa-Cel, Tafa-Len vs GLOF i Tafa-Len vs LON

Parametr	Tafa-Len	Axi-Cel	Tafa-Len	Tisa-Cel	Tafa-Len	GLOF	Tafa-Len	LON
Bez uwzględnienia RSS								
Koszt leczenia [zł]								
Koszt inkrementalny [zł]								
Przy uwzględnieniu RSS								
Koszt leczenia [zł]								
Koszt inkrementalny [zł]								

Źródło: AE wnioskodawcy, rozdz. 8.2.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie Tafa-Len w miejsce

Analiza konsekwencji kosztów (CCA)

Według wnioskodawcy, ze względu na wysoką heterogeniczność badań EPCORE NHL-1 oraz L-MIND, nie ma możliwości wiarygodnego porównania skuteczności i bezpieczeństwa pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem EPCO. Biorąc pod uwagę powyższe, wnioskodawca zdecydował o przeprowadzeniu analizy konsekwencji kosztów.

Tabela 28. Wynik analizy podstawowej (CCA): Tafa-Len vs EPCO

Parametr	Tafa-Len	EPCO
Bez uwzględnienia RSS		
Koszt leczenia [zł]	540 064,99	319 316,98
Efekt [QALY]	0,86	0,82

⁹ 217 641 PLN/QALY

Parametr	Tafa-Len	EPCO
Przy uwzględnieniu RSS		
Koszt leczenia [zł]		319 316,98
Efekt [QALY]	0,86	0,82

Źródło: AE wnioskodawcy, rozdz. 8.3.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W tabeli poniżej zaprezentowano progowe ceny zbytu netto leku Minjuvi, 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 Minjuvi to [REDACTED] zł (perspektywa płatnika publicznego).

Tabela 29. Progowe ceny zbytu netto leku Minjuvi [zł]

	Minjuvi 200g, 1 fiolka	
	Bez RSS	Z RSS
Tafa-Len vs Pola-BR	3 035,49	[REDACTED]
Tafa-Len vs R-GemOx	2 176,31	[REDACTED]
Tafa-Len vs Axi-Cel	8 314,88	[REDACTED]
Tafa-Len vs Tisa-Cel	8 801,81	[REDACTED]
Tafa-Len vs GLOF	1 407,32	[REDACTED]
Tafa-Len vs LON	3 919,41	[REDACTED]

Źródło: AE wnioskodawcy, rozdz. 8.1., 8.2.

Wnioskodawca nie przedstawił badań RCT dowodzących wyższości wnioskowanej interwencji nad refundowanymi komparatorami, zatem zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Komparatorem z najniższym CUR jest wg wnioskodawcy glofitamab.

Wnioskodawca oszacował ceny zbytu netto wynikające z art. 13 ust. 3 ustawy dla leku Minjuvi na 1 407,32 zł bez uwzględnienia RSS i [REDACTED] zł z uwzględnieniem RSS.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością oraz wielokierunkową analizę wrażliwości.

Szczegółowe informacje oraz parametry podlegające przeprowadzonym analizom wrażliwości znajdują się w rozdziale 9. i 10. AE wnioskodawcy.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. W ramach analizy wrażliwości wykonano również analizę scenariuszy, w przypadku której testowano alternatywne założenia dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów lub też testowano przyjmowanie alternatywnych wartości przez wiele parametrów jednocześnie. Wyniki przedstawiono zarówno z uwzględnieniem, jak i bez uwzględnienia RSS.

Poniżej wymieniono parametry, które według przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wnioskodawcy mają największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) na wyniki porównania wnioskowanej technologii z przyjętymi komparatorami.

Tafa-Len vs Pola-BR

[REDACTED]
[REDACTED]

Tafa-Len vs R-GemOx**Tafa-Len vs Axi-cel****Tafa-Len vs GLOF****Tafa-Len vs LON****Tafa-Len vs EPCO**

Według analiz wnioskodawcy

Wielokierunkowa analiza wrażliwości

Wielokierunkową (probabilistyczną) analizę wrażliwości (AWW) przeprowadzono dla porównania Tafa-Len z komparatorami, dla których zastosowano technikę analityczną użyteczności kosztów (CUA), tj. Pola-BR oraz R-GemOx. Ze względu na zastosowaną technikę analityczną dla porównania z pozostałymi komparatorami, tj. Axi-cel, Tisa-cel, GLOF, LON (CMA) oraz EPCO (CCA), odstąpiono od przeprowadzania wielokierunkowej analizy wrażliwości.

W wielokierunkowej analizie wrażliwości przeprowadzono 1000 symulacji metodą Monte Carlo. Opis poszczególnych parametrów wraz z odpowiednimi rozkładami prawdopodobieństwa umieszczono w rozdziale 10. (Tabela 108.) AE wnioskodawcy.

Porównanie wartości z analizy podstawowej z wartościami uzyskanymi w analizie wielokierunkowej przedstawiono poniżej.

Tabela 30. Porównanie wyników analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości – wariant z perspektywy płatnika publicznego z RSS

Kategoria	ICUR (PLN/QALY)	Inkrementalne QALY	Inkrementalny koszt (PLN)
Tafa-Len vs Pola-Br			
Wartość analizy podstawowej			
Średnia wartość z AWW			
Tafa-Len vs R-GemOx			
Wartość analizy podstawowej			
Średnia wartość z AWW			

Źródło: AE wnioskodawcy, rozdz. 10.

Średnie wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości (AWW) wykazały

Stwierdzono, że prawdopodobieństwo tego, że wnioskowana technologia będzie kosztowo efektywna (poniżej progu opłacalności 217 641 PLN/QALY) wynosi ok. w porównaniu z terapią Pola-BR oraz w porównaniu z terapią R-GemOx (w wariancie z uwzględnieniem RSS).

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 31. 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	W opisie AE populację określono zgodnie z wnioskiem, w tym z treścią wnioskowanego programu lekowego.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	–
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	?	Analizę kosztów-użyteczności przeprowadzono dla porównania ocenianej interwencji z komparatorami: Pola-BR i R-GemOx, z uwagi na wykazanie pomiędzy nimi istotnych statystycznie różnic w efektywności klinicznej. W przypadku pozostałych komparatorów zastosowano analizę minimalizacji kosztów (Axi-cel, Tisa-cel, LON i GLOF) oraz analizę konsekwencji kosztów (EPCO).
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?	?	Skuteczność wnioskowanej technologii w porównaniu do wybranych komparatorów (Pola-BR, R-GemOx, Axi-cel, Tisa-cel, GLOF, LON) wykazano m.in. w oparciu o porównania metodą MAIC. Z uwagi na zbyt dużą, wg wnioskodawcy, heterogeniczność badań EPCORE NHL-1 oraz L-MIND, wnioskodawca odstąpił od porównania skuteczności wnioskowanej technologii z komparatorem EPCO.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	CUA: horyzont dożywności (31 lat) CMA, CCA: 2-letni horyzont
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.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	–
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	–
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono analizy wrażliwości: jedno- oraz wielokierunkową

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Główne ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

-

- Brak możliwości wiarygodnego porównania skuteczności i bezpieczeństwa EPCO z wnioskowaną technologią (ze względu na wysoką heterogeniczność badań EPCORE NHL-1 oraz L-MIND), w związku z czym zastosowano analizę konsekwencji kosztów.
- [REDACTED]
- Konserwatywnie w ramieniu komparatorów, dla odpowiednich stanów zdrowia przyjęto takie same wartości użyteczności jak w ramieniu interwencji.
- Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych oraz obniżkę użyteczności wynikającą z ich wystąpienia uwzględniono wyłącznie w pierwszym cyklu.
- W analizie podstawowej przyjęto, że monitorowanie terapii Axi-cel i Tisa-cel obejmuje rok od rozpoczęcia leczenia, a koszty monitorowania rozkładają się równomiernie. W analizie wrażliwości przyjęto natomiast, że pierwsze 4. tygodnie po infuzji wyczerpują całkowity koszt ryczałtu za diagnostykę i monitorowanie terapii.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Główne graniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

- Modelowanie efektów zdrowotnych na dłuższy niż uwzględniony w badaniach horyzont czasowy (dożywni).
- Parametry kliniczne (tj. wiek, masa ciała, wzrost, odsetek płci męskiej) chorych przyjęto na podstawie badania L-MIND, co uzasadniono faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla tej grupy chorych w Polsce.
- Brak dostępności badań RCT bezpośrednio porównujących analizowaną interwencję z komparatorami.
- W celu modelowania efektywności klinicznej terapii Pola-BR oraz R-GemOx dopasowano retrospektywną populację, stosującą ww. terapię w badaniu RE-MIND2, do populacji leczonej Tafa-Len z badania L-MIND.

Komentarz analityków Agencji

- Analitycy Agencji zwracają uwagę, że dowody wskazujące na wyższość lub równorzędność Tafa-Len z wybranymi komparatorami są ograniczone (ze względu na brak RCT bezpośrednio porównujących analizowaną interwencję z komparatorami wnioskowanie oparto na porównaniach metodą MAIC z dopasowaniem populacji oraz retrospektywnym badaniem z dopasowaniem kohort (RE-MIND2)). Należy mieć to na uwadze interpretując przedstawioną analizę.
- W ramach weryfikacji danych dotyczących charakterystyki pacjentów, zestawiono wybrane dane z badania rejestracyjnego L-MIND, które mogą wpływać na koszty zastosowanej technologii czy też prawdopodobieństwo przeżycia, z informacjami z bazy SMPT dla pacjentów zakwalifikowanych do leczenia w ramach programu lekowego B.12.FM. Średnia masa ciała pacjentów włączonych do badania rejestracyjnego była nieco większa niż pacjentów z programu lekowego. Pozostałe wartości są do siebie zbliżone.

Tabela 32. Zestawienie charakterystyki pacjentów

Parametr	Badanie L-MIND (średnia)	Baza SMPT (średnia)
Wiek (lata)	69,3	69,5
Masa ciała(kg)	78,1	71,4
Wzrost (cm)	168	167
Odsetek mężczyzn (%)	54,3	57,7

Źródło: opracowanie własne AOTMiT.

- Dodatkowo wybiórczo sprawdzono informacje zaczerpnięte z komunikatów NFZ oraz Obwieszczeń Ministra Zdrowia. Dane te były zgodne.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadził walidację wewnętrzną, konwergencji oraz zewnętrzną.

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca deklaruje przeprowadzenie walidacji wewnętrznej (sprawdzono, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu), która nie wykazała błędów związanych z wprowadzeniem danych oraz strukturą modelu.

Walidacja konwergencji

W ramach analizy konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych oraz porównano wyniki modelowania z wynikami uzyskanymi w innych modelach dotyczących tego samego problemu.

Odnaleziono 5 analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowanej wnioskowanej interwencji (NICE TA883, Kurte 2024, Kurte 2023, CADTH 2022, Calamia 2021), a ich wyniki przedstawiono w rozdziale 11.2 AE wnioskodawcy.

Komentarz analityków Agencji

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego analitycy Agencji odnaleźli ponadto analizę Karaiskou 2023¹⁰. W publikacji przedstawiono wyniki analizy kosztów-efektywności oraz analizy kosztów-użyteczności tafasytamabu w skojarzeniu z lenalidomidem, w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B w Grecji. Jako komparatory przyjęto Pola-BR, Tisa-cel oraz R-GemOx. Wyniki analizy podstawowej przedstawiono poniżej.

Tabela 33. Efektywność w scenariuszu bazowym¹¹

Tafa+Len vs	Pola-BR	Tisa-cel	R-GemOx
Inkrementalne LY	5,02	3,08	4,33
Inkrementalne QALY	3,59	2,27	3,10
Inkrementalny koszt	266 748,79	-536 274,98	507 203,48
ICER (PLN/LY)	53 105,52	dominujący	117 163,73
ICUR (PLN/QALY)	74 319,74	dominujący	163 832,47

Źródło: Karaiskou 2023.

Walidacja zewnętrzna

Według wnioskodawcy przeprowadzenie walidacji zewnętrznej było niemożliwe do przeprowadzenia.

W ramach przeprowadzonej wcześniej przez Agencję oceny efektywności dla leku Minjuvi, zestawiono wyniki uzyskane w badaniu rejestracyjnym L-MIND z danymi rzeczywistymi uzyskanymi w warunkach polskich w ramach programu lekowego B.12.FM.

Mediany przeżycia całkowitego oraz czasu wolnego od progresji wyznaczone na podstawie danych z programu lekowego (odpowiednio 5 oraz 4 miesiące) były krótsze od tych osiągniętych w badaniu rejestracyjnym (odpowiednio 33,5 oraz 11,6 miesiąca). Odnotowany u pacjentów leczonych w ramach programu lekowego wskaźnik obiektywnych odpowiedzi był mniejszy niż ten osiągnięty w badaniu (30,0% vs 57,5%).

Interpretując powyższe dane należy mieć na uwadze, iż są one obarczone dużą niepewnością, a na ich podstawie nie ma możliwości sformułowania jednoznacznych wniosków.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji sprawdzili RSS obowiązujące dla komparatorów. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

¹⁰ https://www.ispor.org/docs/default-source/euro2023/ispor-eu-2023ee517132872-pdf.pdf?sfvrsn=acb47f0d_0 [dostęp: 04.04.2025].

¹¹ wyniki kosztowe podano przy uwzględnieniu kursu 4,2403 PLN = 1 EUR z dnia 04.04.2025 r.

Tabela 34. Różnica oszacowań dla Tafa-Len vs LON (obliczenia wnioskodawcy i obliczenia AOTMiT)

Kategoria	Tafa-Len	LON (obliczenia wnioskodawcy)	LON (obliczenia AOTMiT)
Koszt leczenia* [zł]			
Koszt inkrementalny [zł]	–		

*koszt leków

5.4. Komentarz Agencji

W przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizie kosztów-użyteczności wykazano, że przy uwzględnieniu proponowanej przez podmiot odpowiedzialny umowy RSS, terapia z wykorzystaniem tafasytamabu jest efektywna kosztowo w porównaniu do leczenia schematami Pola-BR i R-GemOx.

Według przeprowadzonej analizy minimalizacji kosztów, stosowanie wnioskowanej technologii jest

Istotne ograniczenie niniejszej analizy stanowi brak bezpośredniego porównania wnioskowanej interwencji z wybranymi komparatorami oraz wnioskowanie oparte na porównaniach metodą MAIC z dopasowaniem populacji oraz retrospektywnym badaniu z dopasowaniem kohort (RE-MIND2).

W przypadku epkorytamabu ze względu na, zdaniem wnioskodawcy, wysoką heterogeniczność badań EPCORE NHL-1 i L-MIND, odstąpiono od porównania jego skuteczności oraz bezpieczeństwa z ocenianą interwencją oraz zdecydowano o przeprowadzeniu analizy konsekwencji kosztów, bez wyznaczania wartości inkrementalnych.

Z uwagi na brak badań randomizowanych, dowodzących wyższości interwencji nad komparatorami, w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, 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

Cel analizy

„Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o ponownym finansowaniu ze środków publicznych leku Minjuvi® (tafasytamab) stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem, a następnie w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych, od 2. linii leczenia systemowego.”

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tj. NFZ oraz świadczeniobiorcy (pacjenta).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (obejmujący okres od lipca 2025 do końca czerwca 2027 roku).

Populacja

Dorośli chorzy z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, od 2. linii leczenia systemowego.

Wnioskowane warunki objęcia finansowaniem

W ramach uzgodnionego programu lekowego: „Leczenie opornego/nawrotowego chłoniaka z dużych komórek B (ICD-10: C83)”, w obrębie istniejącej grupy limitowej.

Scenariusze

W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. W scenariuszu istniejącym założono brak finansowania leku Minjuvi (tafasytamab) w ramach programu lekowego. W scenariuszu nowym założono, że lek Minjuvi (tafasytamab) będzie finansowany ze środków publicznych.

Dla każdego ze scenariuszy rozpatrywano 3 alternatywne warianty (najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny), zależne od szacowanej na kolejne lata, wielkości populacji docelowej. Wpływ na budżet płatnika, wyznaczony został jako różnica pomiędzy rozpatrywanymi scenariuszami.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową niniejszej analizy stanowią dorośli pacjenci z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych, którzy spełniają kryteria włączenia do uzgodnionego programu lekowego. Wskazanie obejmuje chorych, u których zastosowano wcześniej co najmniej jedną linię leczenia. Przyjęto zatem, iż populację wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może być zastosowana stanowią chorzy leczeni od 2. linii leczenia.

Oszacowania liczebności populacji docelowej wnioskodawca dokonał na podstawie

Tabela 35. Oszacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana

Wariant	Liczebność populacji chorych, u których tafasytamab będzie stosowany	
	Na koniec I roku analizy	Na koniec II roku analizy
2. linia leczenia		
Minimalny		
Prawdopodobny		
Maksymalny		
3. i kolejne linie leczenia		
Minimalny		
Prawdopodobny		
Maksymalny		
Łącznie		
Minimalny		
Prawdopodobny		
Maksymalny		

Źródło: BIA wnioskodawcy s. 27

Uwagi analityków

W ocenie analityków, wykorzystanie danych z [] do obliczenia rocznego przyrostu chorych może nie odzwierciedlać rzeczywistych wartości. Wynika to z faktu, że statystyki [] obejmują jedynie ogólny kod ICD-10 C.83, który zawiera w sobie również inne rozpoznania.

Udziały w rynku

Udziały w rynku technologii wnioskowanej i komparatorów w scenariuszu istniejącym oraz nowym określono na podstawie [].

Poniższa tabela przedstawia aktualne podziały rynkowe oraz prognozowane przejmowanie udziałów przez ocenianą technologię w kolejnych dwóch latach.

Tabela 36. Średnia z wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych w części dotyczącej udziałów rynkowych

Terapia	Aktualne udziały rynkowe	Udziały przejęte przez Tefa-Len na koniec I roku analizy	Udziały przejęte przez Tefa-Len na koniec II roku analizy
2.linia leczenia			
Pola-BR			
R-GemOx			
3.i kolejne linie leczenia			
Pola-BR			
R-GemOx			
Aci-cel			
Tisa-cel			
GLOF			
EPCO			
LON			

Źródło: BIA wnioskodawcy s. 25.

Uwagi analityków

Przyjęto założenie, że []

Koszty

Ponieważ poszczególne kategorie kosztowe zostały scharakteryzowane i skalkulowane w ramach AE wnioskodawcy w analizie wpływu na system ochrony zdrowia zaprezentowano jedynie koszt stosowania wnioskowanej technologii medycznej oraz modelowanie i podsumowanie kosztów.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet – liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	76	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Źródło: BIA wnioskodawcy s. 27-28.

Prognozowana przez wnioskodawcę łączna liczba chorych leczonych technologią wnioskowaną w scenariuszu nowym wynosi [] chorych w I roku refundacji oraz [] chorych w II roku refundacji.

Uwagi analityków:

Zauważono znaczące różnice w populacji pomiędzy szacunkami wnioskodawcy a danymi pozyskanymi z bazy SMPT. Według wnioskodawcy liczba pacjentów, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana wynosi 76, a prognozowana populacja będzie liczyć [] osób w pierwszym roku oraz [] w kolejnym, natomiast zgodnie z danymi pozyskanymi z SMPT dla leczenia tafasytamabem w ramach programu lekowego B.12.FM. zakwalifikowano 130 pacjentów, w okresie od 4 maja 2023 r. do 5 listopada 2024 r.

Wyniki analizy przedstawiono w uwzględnianym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego. Wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone do wyników z perspektywy płatnika publicznego.

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet – oszacowania wnioskodawcy

Wariant		Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
		I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący – całkowite koszty różniące					
Minimalny		240 299 564,88	410 351 168,91		
Prawdopodobny		309 097 784,20	523 607 368,81		
Maksymalny		377 896 003,51	636 863 568,71		
Scenariusz nowy					
Koszty wnioskowanego leku	Minimalny	95 522 824,49	173 438 810,06		
	Prawdopodobny	116 682 984,32	218 254 355,52		
	Maksymalny	140 843 144,15	263 069 900,98		
Całkowite koszty różniące	Minimalny	299 395 700,55	532 359 279,86		
	Prawdopodobny	382 567 654,33	675 638 046,76		
	Maksymalny	465 739 608,11	818 916 813,67		
Wydatki inkrementalne – całkowite koszty różniące					
Minimalny		59 096 135,67	122 008 110,95		
Prawdopodobny		73 469 870,14	152 030 677,95		
Maksymalny		87 843 604,60	182 053 244,96		

Źródło: BIA wnioskodawcy s. 43.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy dla perspektywy płatnika publicznego wskazują, że finansowanie ocenianej technologii lekowej będzie wiązało się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego w pierwszych dwóch latach refundacji. Prognozowany wzrost wydatków całkowitych płatnika publicznego związany z finansowaniem terapii produktem Minjuvi w populacji docelowej analizy, w przypadku uwzględnienia zasad umowy podziału ryzyka, wyniesie około [REDACTED] zł w I roku oraz około [REDACTED] zł w II roku. W przypadku braku uwzględnienia zasad umowy podziału ryzyka, wzrost wydatków wyniesie około 73,5 mln zł w I roku oraz około 152 mln zł w II roku.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 39. 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?	?	Zauważono znaczne różnice pomiędzy szacunkami wnioskodawcy a danymi pozyskanymi z bazy SMPT. Dodatkowo obliczony roczny przyrost chorych na podstawie statystyk [REDACTED], ze względu na mało precyzyjne dane, może nie odzwierciedlać stanu faktycznego.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wykonano analizę w horyzoncie 2-letnim.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	W AKL wnioskodawcy [REDACTED]
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?	TAK	–
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Patrz rozdz. 3.1.2. niniejszej AWA
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Lek wydawany bezpłatnie w ramach programu lekowego, zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji. Patrz rozdz. 3.1.2. niniejszej AWA.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla analizowanych scenariuszy.

Ograniczenia analizy wpływu na budżet według wnioskodawcy (rozdz.6, BIA wnioskodawcy):

- [REDACTED]
- [REDACTED]

- [REDACTED]
- *Całkowite koszty uwzględniane w poszczególnych scenariuszach (wynikające z kosztów różniących leczenia), wyznaczono na podstawie: kosztu leków, kosztu przepisania i podania leków, kosztu premedykacji / leczenia wstępnego, kosztu leczenia zdarzeń niepożądanych, kosztu monitorowania (w tym koszt kwalifikacji do programu lekowego oraz koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia), kosztu stanów zdrowia (w tym kosztu opieki paliatywnej), kosztu kolejnych linii leczenia (po progresji).*
- *W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (obejmujący okres od lipca 2025 do końca czerwca 2027 roku).*
- *W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach istniejącej grupy limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.1. Podstawę limitu w tej grupie limitowej stanowić będzie lek Minjuvi®. Podejście takie jest zgodne z zapisami Ustawy o refundacji.*
- *W analizie uwzględniono fakt, że nie wszyscy chorzy rozpoczynają terapię jednocześnie, a kwalifikacja do leczenia odbywa się płynnie w ciągu całego roku. Przyjęto, że równy odsetek chorych będzie rozpoczynał terapię w 4-tygodniowych interwałach. W ten sposób około 1/13 rocznej populacji docelowej rozpocznie leczenie w lipcu, 1/13 populacji po upływie 4 tygodni itd.*
- *Dodatkowo przyjęto, że przeciętny rok trwa dokładnie 364 dni, co odpowiada 13 cyklom 28-dniowym. Powyższe podejście zostało zastosowane celem zwiększenia przejrzystości kalkulacji."*

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 BIA wnioskodawcy. W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy.

Nie stwierdzono nieprawidłowości w zakresie danych wejściowych do modelu. Testowano większość niepewnych parametrów modelu, zgodnie z dostępnymi danymi klinicznymi, w obliczonym lub arbitralnie założonym zakresie.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone 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.

W ramach analizy wrażliwości wykonano również analizę scenariuszy, w przypadku której testowano alternatywne założenia dla modelowania kosztów lub też testowano przyjmowanie alternatywnych wartości przez wiele parametrów jednocześnie.

Wyniki analizy wrażliwości w perspektywie wspólnej są zbliżone do wyników z perspektywy płatnika publicznego.

Znaczącą różnicę w stosunku do wariantu podstawowego analizy uzyskano w scenariuszach uwzględniających

[REDACTED]. Pozostałe wyniki analizy wrażliwości nie miały dużego wpływu na zmianę wyników.

Zestawienie wszystkich parametrów podlegających zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, wraz z zakresem zmian znajduje się w rozdz. 3. BIA wnioskodawcy.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Analizę wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono w horyzoncie dwuletnim. Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że wprowadzenie wnioskowanej technologii spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego (około [REDACTED] zł w I roku oraz około [REDACTED] zł w II roku), przy założeniu zastosowania instrumentu dzielenia ryzyka, który polega na [REDACTED]

[REDACTED] Z kolei bez RSS wzrost wydatków wyniesie około 73,5 mln zł w I roku oraz około 152 mln zł w II roku. Oszacowana w oparciu o prognozy udziałów rynkowych wnioskowanej technologii, liczba pacjentów włączonych do leczenia z zastosowaniem leku Minjuvi wyniesie kolejno [REDACTED] i [REDACTED] w pierwszym i drugim roku.

W przypadku przeprowadzonej analizy wrażliwości największą różnicę w stosunku do wariantu podstawowego analizy wpływu na budżet płatnika uzyskano przy zastosowaniu [REDACTED]

Podsumowując, głównym ograniczeniem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy jest niepewność związana z oszacowaną w ramach analizy liczebnością populacji docelowej, populacji pacjentów, którzy będą stosowali tafasytamab w scenariuszu nowym oraz kształtowania się udziałów w rynku analizowanych leków.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag do zapisów uzgodnionego programu lekowego.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Minjuvi (tafasytamab) we wskazaniu: w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT) przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 2 kwietnia 2025 roku przy zastosowaniu słów kluczowych: *minjuvi*, *tafasitamab*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono informacje dot. leku Minjuvi na stronach siedmiu agencji HTA i/lub instytucji działających w ochronie zdrowia.

Odnaleziono jedną rekomendację pozytywną warunkowo (ZOE 2023), w której jako warunek wskazuje się konieczność obniżenia ceny leku do poziomu nie przekraczającego ceny alternatywnej terapii.

W rekomendacjach negatywnych (NICE 2023, SMC 2023, CADTH 2023) zwraca się m.in. uwagę na ograniczenia danych klinicznych oraz brak bezpośredniego porównania z dostępnymi komparatorami.

Dodatkowo na stronie AWMSG odnaleziono informację, że produkt leczniczy Minjuvi spełnił kryteria wykluczenia ze względu na ocenę prowadzoną przez NICE. Z kolei NCPE zaleca wykonanie pełnej oceny HTA i porównanie z obecnym standardem terapii.

Na stronie IQWiG¹² odnaleziono dokument, w którym wskazuje się, iż dodatkowe korzyści z leku sierociego uważa się za potwierdzone ze względu na jego rejestrację (status leku sierociego). Opracowanie IQWiG ogranicza się do oceny dokumentacji przedsiębiorstwa wyłącznie w odniesieniu do informacji o liczbie pacjentów w populacji docelowej i kosztach leczenia dla ustawowych zakładów ubezpieczeń zdrowotnych.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 40. Rekomendacje refundacyjne dla leku Minjuvi (tafasytamab)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2023	w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT)	Tafasitamab w skojarzeniu z lenalidomidem <u>nie jest rekomendowany</u> do stosowania, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych Uzasadnienie: • W dokumencie NICE wskazano, że standardowe postępowanie u chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie DLBCL, to polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z rytuksymabem i bendamustyną. • Zwrócono również uwagę, że dowody kliniczne pochodzą z małego badania, które nie porównywało bezpośrednio tafasitamabu z lenalidomidem z żadnym innym leczeniem. Komitet uznał, że wyniki badania są obiecujące, ponieważ pokazują, że u niektórych osób choroba reaguje na tafasitamab i lenalidomid. Pośrednie dowody sugerują, że osoby otrzymujące tafasitamab plus lenalidomid mają dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji, niż osoby otrzymujące polatuzumab wedotyny plus rytuksymab i bendamustynę. Sugeruje to również, że żyją oni dłużej. Istnieje jednak niepewność co do tych wyników, ponieważ czasy przeżycia osób otrzymujących polatuzumab wedotyny plus rytuksymab i bendamustynę wykorzystane w modelowaniu nie odzwierciedlają rzeczywistych czasów przeżycia leczenia w praktyce klinicznej, w porównaniu z samą bendamustyną i rytuksymabem. Metody zastosowane do porównań pośrednich również nie są jasne.

¹² <https://www.iqwig.de/projekte/q21-26.html>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		Tafasitamab w skojarzeniu z lenalidomidem spełnia kryteria NICE pozwalające uznać go za leczenie przedłużające życie u schyłku życia. Wynika to z faktu, że osoby otrzymujące standardowe leczenie (polatuzumab vedotiny plus rytuksymab i bendamustyna) w przypadku nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka rozlanego z dużych komórek B prawdopodobnie będą żyły średnio krócej niż 2 lata. Jednak wszystkie szacunki dotyczące efektywności kosztowej dla tafasitamabu i lenalidomidu przekraczają zakres, który NICE zwykle uważa za akceptowalne wykorzystanie zasobów NHS w leczeniu u schyłku życia. W związku z tym nie można go zalecić do rutynowego stosowania w NHS. Dodatkowo, ponieważ szacunki efektywności kosztowej przekraczają próg opłacalności oraz są niepewne, nie można również zalecić stosowania tego leku w ramach Cancer Drugs Fund.
SMC 2023	w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT)	Tafasitamab (Minjuvi) <u>nie jest zalecany</u> do stosowania w NHSScotland. - W otwartym, niekontrolowanym badaniu fazy II u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL, którzy nie kwalifikowali się do ASCT, tafasitamab w skojarzeniu z lenalidomidem, a następnie monoterapia tafasitamabem wiązały się z obiektywnym odsetkiem odpowiedzi wynoszącym 60%. - Uzasadnienie kosztów leczenia w stosunku do korzyści zdrowotnych przedstawione przez firmę zgłaszającą nie było wystarczające, a ponadto firma nie przedstawiła wystarczająco solidnej analizy klinicznej i ekonomicznej, aby uzyskać akceptację SMC.
AWMSG 2021	w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT)	Odstąpiono od oceny, z uwagi na ocenę NICE.
NCPE 2022	W skojarzeniu z lenalidomidem, a następnie w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (ASCT).	Zaleca się przeprowadzenie pełnej oceny HTA w celu oceny skuteczności klinicznej i efektywności kosztowej tafasitamabu w skojarzeniu z lenalidomidem w porównaniu z obecnym standardem opieki, na podstawie proponowanej ceny w stosunku do obecnie dostępnych terapii.
CADTH 2023	W skojarzeniu z lenalidomidem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B nieokreślonym inaczej, w tym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B powstałym z chłoniaka o niskim stopniu złośliwości, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych.	CADTH zaleca, aby Minjuvi w skojarzeniu z lenalidomidem <u>nie był refundowany</u> w ramach publicznych planów lekowych we wnioskowym wskazaniu. Uzasadnienie: - Dowody kliniczne przeanalizowane przez CADTH nie były wystarczająco mocne, aby wykazać, czy leczenie produktem Minjuvi w skojarzeniu z lenalidomidem przynosi korzyści pacjentom z R/R DLBCL. Nie wiadomo, czy Minjuvi w skojarzeniu z lenalidomidem prowadzi do lepszych wyników u pacjentów w porównaniu z obecnie dostępnymi metodami leczenia. - Pacjenci zgłaszali zapotrzebowanie na terapie, które przedłużają przeżycie i remisję, kontrolują objawy choroby, poprawiają jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL) i mają mniej skutków ubocznych w porównaniu z obecnymi terapiami. Nie jest jasne, czy Minjuvi w połączeniu z lenalidomidem spełnia te potrzeby.
ZORG 2023	u osób z nawrotowym, opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (R/R DLBCL)	<u>Rekomendacja pozytywna warunkowo.</u> Instytut Ochrony Zdrowia stwierdził, że Minjuvi w połączeniu z lenalidomidem ma taką samą wartość jak lek Polivy (Polatuzumab vedotine) podawany z bendamustyną-rytuksymabem. Lek ten jest refundowany w ramach pakietu podstawowego. Instytut Opieki Zdrowotnej stwierdza, że leczenie tafasitamabem jest skuteczne w ocenianym wskazaniu. Jednak uważa również, że cena leku jest zbyt wysoka i nie

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		może być wyższa od ceny istniejącego leczenia preparatem Polivy. Zaleca się włączenie Minjuvi do pakietu podstawowego w przypadku obniżenia ceny leku.
G-BA 2022	w skojarzeniu z lenalidomidem, a następnie w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (ASCT).	<u>Rekomendacja pozytywna</u> , ale niewymierne korzyści. W ocenie ogólnej określono niewymierną dodatkową korzyść dla tafasitamabu w skojarzeniu z lenalidomidem, ponieważ dane naukowe nie pozwalają na ich ocenę.

AWMSG – The All Wales Medicines Strategy Group; **CADTH** - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; **NCPE** - National Centre for PharmacoEconomics; **NICE** – National Institute for Health and Care Excellence; **SMC** – Scottish Medicine Consortium; **ZORG** – Zorginstituut Nederland, **G-BA** – Gemeinsamer Bundesausschuss

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 41. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak		
Belgia	Tak		
Bułgaria	Nie dotyczy		
Chorwacja	Nie dotyczy		
Cypr	Nie dotyczy		
Czechy	Nie dotyczy		
Dania	Nie		
Estonia	Nie dotyczy		
Finlandia	Nie		
Francja	Nie		
Grecja	Nie		
Hiszpania	Tak		
Holandia	Nie dotyczy		
Irlandia	Nie dotyczy		
Islandia	Nie dotyczy		
Liechtenstein	Nie dotyczy		
Litwa	Nie dotyczy		
Luksemburg	Tak		
Łotwa	Nie dotyczy		
Malta	Nie dotyczy		
Niemcy	Tak		
Norwegia	Nie		
Portugalia	Nie dotyczy		
Rumunia	Nie dotyczy		
Słowacja	Nie dotyczy		
Słowenia	Nie dotyczy		
Szwajcaria	Tak		
Szwecja	Nie		
Węgry	Nie dotyczy		
Włochy	Tak		

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Minjuvi we wnioskowanym wskazaniu jest finansowany w 7 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych) – w Austrii, Belgii, Danii, Hiszpanii, Luksemburgu, Niemczech i Szwajcarii.

. Szczegóły przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 17 lutego 2025 r. znak PLR.4500.184.2025.5.PRU (data wpływu do AOTMiT 17.02.2025 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Minjuvi (tafasytamab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 200 mg, 1 fiol., kod GTIN: 09088885500694 w ramach programu lekowego B.12.FM. Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85).

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 07.03.2025 r., znak WS.423.1.2025.EJ.MN Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji pismem z dnia 28.03.2025 r.

Problem zdrowotny

Chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL) to najczęstszy podtyp chłoniaka nieziarniczego, charakteryzujący się agresywnym przebiegiem. Przyjmuje się, że u około 20-30% chorych z DLBCL występuje nawrót choroby, a u 10-15% chorych występuje pierwotna oporność na leczenie. Większość nawrotów pojawia się w pierwszych 3 latach trwania choroby. Rokowania dla chorych, którzy nie kwalifikują się do intensywnej terapii ratunkowej, auto-HSCT i/lub allo-HSCT są niekorzystne – mediana czasu przeżycia nie przekracza kilku miesięcy. Liczba pacjentów zgłoszonych do programu lekowego B.12.FM. w okresie od 1 maja 2022 roku do 5 listopada 2024 roku w Polsce wyniosła 130.

Alternatywne technologie medyczne

W analizach wnioskodawcy jako technologie alternatywne wskazano:

- terapię CAR-T: Axi-cel, Tisa cel;
- terapię celowane: Pola-BR; EPCO, GLOF, LON;
- CIT/CT: R-GemOx.

W opinii analityków Agencji wybór jest zasadny i odpowiedni.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do analizy głównej przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono następujące badania pierwotne dotyczące tafasytamabu w skojarzeniu z lenalidomidem (Tafa-Len):

- L-MIND – badanie jednoramienne, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo Tafa-Len;
- RE-MIND2 – badanie retrospektywne, obserwacyjne, z dopasowaniem kohort, w którym oceniano skuteczność Tafa-Len względem m.in. schematu: gemcytabina, oksaliplatyna w skojarzeniu z rytuksymabem (R-GemOx), polatuzumabu wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (Pola-BR) oraz CAR-T.

Ponadto, do przeglądu włączono badania zawarte w analizach MAIC (na podstawie: [redacted], Cordoba 2022 oraz AWA Columvi 2024) w celu pośredniego porównania wnioskowanej technologii z wybranymi komparatorami.

W badaniu L-MIND, w kolejnych datach odcięcia danych (tj. 30.11.2018; 30.10.2020; 14.11.2022), wyniki w zakresie wybranych punktów końcowych (OS, PFS, ORR, CRR i PRR) utrzymywały się na zbliżonym poziomie. Z kolei wyniki badania RE-MIND2 wskazują na istotną statystycznie przewagę Tafa-Len w zakresie OS względem Pola-BR i R-GemOx oraz w zakresie PFS i ORR względem R-GemOx. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w porównaniu wyników skuteczności Tafa-Len z wynikami pacjentów leczonych CAR-T. W badaniach nie przedstawiono wyników oceny jakości życia pacjentów.

W ramach porównanie metodą MAIC, danych dla Tafa-Len z danymi wybranych komparatorów, tj. Pola-BR, R-GemOx, [redacted], istotną korzyść ze stosowania Tafa-Len w stosunku do Pola-BR wykazano dla punktów końcowych: OS z okresem obserwacji >4 mies. oraz DOR. Stwierdzono również istotną statystycznie wyższość ocenianej interwencji względem R-GemOx w zakresie OS i PFS. [redacted].

Należy podkreślić, że analizy MAIC cechują się ograniczeniami związanymi z różnicami w projektach badań włączonych do analizy, a ich wyniki przedłożone w dokumentach od wnioskodawcy mogą być niedoszacowane, m.in. ze względu na większą redukcję efektywnej wielkości próby (ang. *effective sample size*, ESS) oraz mniejsze dopasowanie populacji z badania L-MIND do populacji z badań dla komparatorów.

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu L-MIND odsetek pacjentów, u których wystąpiło jakiekolwiek zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse event*, TEAE) wyniósł ok. 91%, a TEAE ≥ 3 stopnia nasilenia u ok. 64% chorych.

Najczęściej raportowane TEAE o dowolnym stopniu nasilenia w badaniu L-MIND (zgłaszane u $\geq 30\%$ chorych z populacji ogółem) obejmowały neutropenię (49,4%), anemię (37,0%) oraz biegunkę (37,0%). Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi TEAE były natomiast: zapalenie płuc (8,6%), gorączka neutropeniczna (6,2%) oraz nowotwór (4,9%).

Na podstawie analizy wyników wykonanej w badaniu RE-MIND2 stwierdzono, że TEAE wystąpiło u wyższego odsetka pacjentów leczonych z wykorzystaniem Tafa-Len w porównaniu do pacjentów leczonych R-GemOx (15,1% vs 5,4%). Zgon zaraportowano u 48,6% chorych w kohorcie Tafa-Len oraz u 74,3% chorych w kohorcie R-GemOx. Najczęstszą przyczyną zgonu w obydwu grupach była progresja choroby.

Zgodnie z bazą VigiAccess i ADRReports (stan na 31.03.2025) wśród najczęściej raportowanych działań niepożądanych tafasytamabu wymieniano zaburzenia ogólne i stany miejscu podania, nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy), zaburzenia krwi i układu chłonnego oraz infekcje i zarażenia.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Stosowanie Tafa-Len w miejsce Pola-BR i R-GemOx [redacted] przy uwzględnieniu zaproponowanego RSS. Oszacowany ICUR wyniósł odpowiednio [redacted] zł/QALY i [redacted] zł/QALY dla Tafa-Len vs Pola-BR i Tafa-Len vs R-GemOx. Aktualna wysokość progu użyteczności kosztowej to 217 641 zł/QALY. Stosowanie Tafa-Len w miejsce [redacted]

[redacted]. Według wnioskodawcy, ze względu na wysoką heterogeniczność badań, nie ma możliwości wiarygodnego porównania skuteczności i bezpieczeństwa pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem EPCO. Biorąc pod uwagę powyższe, wnioskodawca zdecydował o przeprowadzeniu CCA.

Wnioskodawca przedstawił jednokierunkową i wielokierunkową analizę wrażliwości. Przeprowadzona jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała [redacted]

W analizie wielokierunkowej prawdopodobieństwo tego, że wnioskowana technologia będzie kosztowo efektywna wynosi ok. [redacted] w porównaniu z terapią Pola-BR oraz [redacted] w porównaniu z terapią R-GemOx (w wariancie z uwzględnieniem RSS).

Głównym ograniczeniem analizy jest dostępności badań RCT bezpośrednio porównujących analizowaną interwencję z komparatorami. Analitycy Agencji zwracają uwagę, że dowody wskazujące na wyższość lub równorzędność Tafa-Len z wybranymi komparatorami są ograniczone (wnioskowanie oparto na porównaniach metodą MAIC z dopasowaniem populacji oraz retrospektywnym badaniu z dopasowaniem kohort). Należy mieć to na uwadze interpretując przedstawioną analizę ekonomiczną.

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

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono w horyzoncie dwuletnim. Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że wprowadzenie wnioskowanej technologii spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego (około [redacted] zł w I roku oraz około [redacted] zł w II roku), przy założeniu zastosowania instrumentu dzielenia ryzyka, który polega na [redacted]

[redacted]. Z kolei bez RSS wzrost wydatków wyniesie około 73,5 mln zł w I roku oraz około 152 mln zł w II roku. Oszacowana w oparciu o prognozy udziałów rynkowych wnioskowanej technologii,

liczba pacjentów włączonych do leczenia z zastosowaniem leku Minjuvi wyniesie kolejno [] i [] w pierwszym i drugim roku.

W przypadku przeprowadzonej analizy wrażliwości największą różnicę w stosunku do wariantu podstawowego analizy wpływu na budżet płatnika uzyskano przy []

Podsumowując, głównym ograniczeniem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy jest niepewność związana z oszacowaną w ramach analizy liczebnością populacji docelowej, populacji pacjentów, którzy będą stosowali tafasytamab w scenariuszu nowym oraz kształtowania się udziałów w rynku analizowanych leków.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag do zapisów uzgodnionego programu lekowego.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono jedną rekomendację pozytywną warunkowo (ZOEK 2023), w której jako warunek wskazuje się konieczność obniżenia ceny leku do poziomu nieprzekraczającego ceny alternatywnej terapii.

W rekomendacjach negatywnych (NICE 2023, SMC 2023, CADTH 2023) zwraca się m.in. uwagę na ograniczenia danych klinicznych oraz brak bezpośredniego porównania z dostępnymi komparatorami.

Dodatkowo na stronie AWMSG odnaleziono informację, że produkt leczniczy Minjuvi spełnił kryteria wykluczenia ze względu na ocenę prowadzoną przez NICE. Z kolei NCPE zaleca wykonanie pełnej oceny HTA i porównanie z obecnym standardem terapii.

Na stronie IQWiG odnaleziono dokument, w którym wskazuje się, iż dodatkowe korzyści z leku sierocego uważa się za potwierdzone ze względu na jego rejestrację (status leku sierocego). Opracowanie IQWiG ogranicza się do oceny dokumentacji przedsiębiorstwa wyłącznie w odniesieniu do informacji o liczbie pacjentów w populacji docelowej i kosztach leczenia dla ustawowych zakładów ubezpieczeń zdrowotnych.

11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

ab konf Sehn 2018	Sehn L.H., Herrera A.F., Matasar M.J. i in., <i>Polatuzumab Vedotin (Pola) Plus Bendamustine (B) with Rituximab (R) or Obinutuzumab (G) in Relapsed/Refractory (R/R) Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): Updated Results of a Phase (Ph) Ib/II Study</i> , Blood 2018, 132: 1683.
Caimi 2021	Caimi P.F., Ai W., Alderuccio J.P., i in., <i>Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LOTIS-2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial</i> , Lancet Oncol 2021, 22: 790–800.
Cordoba 2022	Cordoba R., Prawitz T., Westley T. i in., <i>Tafasitamab plus lenalidomide versus 3 rituximab-based treatments for non-transplant eligible relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: a matching-adjusted indirect comparison</i> , Advances in Therapy 2022, 39(6): 2668-2687.
Dickinson 2022	Dickinson M.J., Carlo-Stella C., Morschhauser F. i in., <i>Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma</i> , N Engl J Med 2022, 387(24): 2220-2231.
Duell 2021	Duell J., Maddocks K. J., González-Barca E. i in., <i>Long-term outcomes from the phase II L-MIND study of tafasitamab (MOR208) plus lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma</i> , Haematologica 2021, 106(9): 2417.
Duell 2024	Duell J., Abrisqueta P., Andre M. i in., <i>Tafasitamab for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: final 5-year efficacy and safety findings in the phase II L-MIND study</i> , Haematologica 2023, 109(2): 553.
Kim 2023	Kim J., Cho J., Yoon SE. i in., <i>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</i> , Cancer Res Treat. 2023, 55(3):1031-1047.
Mounier 2013	Mounier N., El Gnaoui T., Tilly H. i in., <i>Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma Study Association trial</i> , Haematologica 2013, 98(11):1726-1731.
Nowakowski 2022	Nowakowski G. S., Yoon D. H., Peters A. i in., <i>Improved efficacy of tafasitamab plus lenalidomide versus systemic therapies for relapsed/refractory DLBCL: RE-MIND2, an observational retrospective matched cohort study</i> , Clinical Cancer Research 2022, 28(18):4003-4017.
Nowakowski 2023	Nowakowski G. S., Yoon D. H., Mondello P. i in., <i>RE-MIND2: comparative effectiveness of tafasitamab plus lenalidomide versus polatuzumab vedotin/bendamustine/rituximab (pola-BR), CAR-T therapies, and lenalidomide/rituximab (R2) based on real-world data in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma</i> , Annals of hematology 2023, 102(7):1773-1787.
Phillips 2024	Phillips T., Lugtenburg P., Kalsekar A. i in., <i>Improvements in Patient-Reported Outcomes in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma Patients Treated With Epcoritamab</i> , Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia 2024, 24:e78–e87.
Salles 2020	Salles G., Duell J., Barca E. G. i in., <i>Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study</i> , The Lancet Oncology 2020, 21(7):978-988.
Sehn 2019	Sehn L.H., Herrera A.F., Flowers C.R. i in., <i>Polatuzumab vedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma</i> , Journal of Clinical Oncology 2019, 38(2):155-165.
Thieblemont 2023	Thieblemont C., Phillips T., Ghesquieres H. i in., <i>Epcoritamab, a Novel, Subcutaneous CD3xCD20 Bispecific T-Cell–Engaging Antibody, in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Dose Expansion in a Phase I/II Trial</i> , J Clin Oncol 2023, 41:2238-2247.
Thieblemont 2024	Thieblemont C., Karimi Y. H., Ghesquieres H. i in., <i>Epcoritamab in relapsed/refractory large B-cell lymphoma: 2-year follow-up from the pivotal EPCORE NHL-1 trial</i> , Leukemia 2024, 1-10.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AWMSG 2021	https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/tafasitamab-minjuvi/ [dostęp: 02.04.2025]
CADTH 2023	CADTH Reimbursement Recommendation Tafasitamab (Minjuvi), https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0266%20Minjuvi%20-%20CADTH%20Final%20Recommendation-Final.pdf [dostęp: 02.04.2025]
CCA 2025	https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe002-lymphoma.pdf [dostęp: 31.03.2025]
DGHO 2024	DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, Onkopedia 2024. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html [dostęp: 31.03.2025]
G-BA 2022	https://www.g-ba.de/beschluesse/5314/ [dostęp: 02.04.2025]
NCCN 2025	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), B-Cell Lymphomas Version 2.2025 — February 10, 2025, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf [dostęp: 31.03.2025]
NCPE 2022	https://www.ncpe.ie/tafasitamab-minjuvi-hta-id-22008/ [dostęp: 02.04.2025]
NICE 2023	https://www.nice.org.uk/guidance/ta883/chapter/1-Recommendations [dostęp: 02.04.2025]
SMC 2023	https://scottishmedicines.org.uk/media/7566/tafasitamab-minjuvi-final-april-2023-for-website.pdf [dostęp: 02.04.2025]
ZORG 2023	https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2023/02/15/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-tafasitamab-minjuvi [dostęp: 02.04.2025]

Pozostałe publikacje

ChPL Minjuvi	Charakterystyka Produktu Leczniczego Minjuvi
EudraVigilance	https://www.adrreports.eu/en/search_subst.html# [dostęp: 31.03.2025]
FDA FAERS	https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/33a0f68e-845c-48e2-bc81-8141c6aaf772/state/analysis [dostęp: 31.03.2025]
IQWiG 2021	https://www.iqwig.de/projekte/g21-26.html [dostęp: 02.04.2025]
Karaiskou 2023	https://www.ispor.org/docs/default-source/euro2023/isor-eu-2023ee517132872.pdf?sfvrsn=acb47f0d_0 [dostęp: 04.04.2025].
Obwieszczenie MZ z dnia 18 grudnia 2024 r.	Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r.
Obwieszczenie MZ z dnia 19 marca 2025 r.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r.
Opinia RP nr 25/2022	Opinia Rady Przejrzystości nr 25/2022 z dnia 21 lutego 2022 roku w sprawie technologii lekowych ocenianych pod kątem uwzględnienia na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności, https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2022/ORP.pdf [dostęp: 06.03.2025]
Raport z oceny efektywności Minjuvi	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Minjuvi (tafasytamab) we wskazaniu: zgodnym z zapisami programu lekowego B.12.FM Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85), Raport z oceny efektywności oraz jakości leczenia technologią lekową o wysokim poziomie innowacyjności, objętej refundacją w ramach Funduszu Medycznego</i> , Nr: WS.425.4.2024.4, Warszawa, 29.01.2025 r., https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2022/ORP.pdf [dostęp: 06.03.2025]
URPL	https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-bezpieczenstwa6 [dostęp: 31.03.2025]
VigiAccess	https://vigiaccess.org/ [dostęp: 31.03.2025]

13. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego, Minjuvi® (tafasytamab) stosowany w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT), Wersja 1.1, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 28.03.2025 r.
- Załącznik 2. Analiza kliniczna, Minjuvi® (tafasytamab) stosowany w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT), Wersja 1.1, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 28.03.2025 r.
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna, Minjuvi® (tafasytamab) stosowany w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT), Wersja 1.2, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 28.03.2025 r.
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Minjuvi® (tafasytamab) stosowany w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT), Wersja 1.1, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 28.03.2025 r.
- Załącznik 5. Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Minjuvi (tafasytamab) stosowany w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT), zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia WS.423.1.2025.EJ.MN.