

Warszawa, dnia 22 lipca 2025 r.

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

Dotyczy: wnioski refundacyjne numer: R250330438, R250330439;
znaki spraw: PLR.4500.793.2025, PLR.4500.794.2025.

Szanowny Panie Prezesie,

w odpowiedzi na pismo z dnia 13 czerwca 2025 roku, znak OT.423.1.38.2025.3.BT w sprawie niezgodności analiz załączonych do wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego:

- ***Tepkinly, Epcoritamabum, Roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/0,8 ml, 1 fiolka 0,8ml, kod GTIN: 08054083026503;***
- ***Tepkinly, Epcoritamabum, roztwór do wstrzykiwań, 48 mg, 1 fiolka 0,8ml, kod GTIN: 08054083026497***

w programie lekowym B.12.FM. LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKI B-KOMÓRKOWE (ICD-10: C82, C83, C85),

w imieniu Wnioskodawcy, AbbVie Sp. z o.o., przekazuję w załączeniu omówienie uzupełnień w ramach minimalnych wymagań względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu autorstwa Firmy MAHTA oraz komplet uaktualnionych analiz HTA. Omówienia uzupełnień oraz analizy HTA przekazuję w wersji jawnej oraz w wersji z zaznaczonymi elementami, które są poufne, nie podlegają publikacji i stanowią tajemnicę Wnioskodawcy.

Z poważaniem,

Roman Markowski
Przedstawiciel Wnioskodawcy
AbbVie Sp. z o.o.

1. Uwaga Agencji

W analizach klinicznej oraz ekonomicznej nie przedstawiono porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi (§ 4 oraz § 5 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach analizy problemu decyzyjnego jako komparatory dla epkorytamabu uwzględniono mosunetuzumab oraz grupę terapii chemioimmunologicznych. W obrębie tej grupy wnioskodawca wskazał również schematy terapeutyczne obejmujące autologiczny przeszczep komórek macierzystych (autoSCT).

Odpowiedź Wnioskodawcy

- 1a) autologiczny przeszczep komórek macierzystych

W ramach analizy problemu decyzyjnego jako komparatory dla epkorytamabu uwzględniono mosunetuzumab oraz grupę chemioimmunoterapii. W obrębie chemioimmunoterapii wskazano różne schematy terapeutyczne, w tym chemioterapię ratunkową obejmującą ifosfamid, karboplatinę i etopozyd (ICE) w skojarzeniu z rytuksymabem i ASCT.

Schematy terapeutyczne obejmujące autologiczny przeszczep komórek macierzystych nie były rozpatrywane w analizie jako osobny komparator dla epkorytamabu (tzn. poza chemioimmunoterapią) w analizowanej populacji chorych.

Chorzy z nawrotowym FL stanowią bardzo heterogeniczną populację i ASCT nie będzie odpowiedni dla znacznej części chorych. Dlatego też, przy wyborze chorych do procedury ASCT należy rozważyć liczne czynniki [Robinson 2019].

[REDACTED]

Zgodnie z rekomendacjami NICE, ASCT jest zalecany jedynie u chorych w dobrym stanie ogólnym (*fit enough for transplantation*), co ogranicza jego zastosowanie do wąskiej grupy chorych [NICE 2016]. Z kolei najnowsze zalecenia NCCN klasyfikują ASCT wyłącznie jako terapię opcjonalną możliwą do zastosowania od drugiej linii leczenia [NCCN 2025]. Ponadto, dane literaturowe wskazują, że wprowadzenie rytuksymabu do schematów chemioterapii znacząco zmniejszyło rolę ASCT na świecie [Witzens-Harig 2010]. Z dostępnych informacji wynika, że ASCT jest w Polsce stosowany u niskiego odsetka chorych (0,5–2,5%).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Projekt HMRN (Sieć Badań nad Nowotworami Hematologicznymi) to wspólne przedsięwzięcie, które zostało zainicjowane w 2004 roku przez naukowców z Uniwersytetu York i klinicystów NHS pracujących w 14 szpitalach. Projekt HMRN stanowi rzeczywisty zbiór danych z Wielkiej Brytanii. Praktyka kliniczna w ramach HMRN jest zgodna z krajowymi wytycznymi w Wielkiej Brytanii, a wszystkie nowotwory hematologiczne i ich prekursory są diagnozowane i kodowane przy użyciu najnowszej klasyfikacji ICD-O-3 Światowej

Organizacji Zdrowia w jednym zintegrowanym laboratorium hematopatologicznym. Populacyjna kohorta chorych, która jest głównym źródłem danych HMRN, obejmuje wszystkich chorych, u których zdiagnozowano hematologiczny nowotwór złośliwy lub powiązany stan prekursorowy w badanym regionie. Populacja w ramach HMRN liczy około 4 milionów osób i ma podobny profil wieku i płci jak w Wielkiej Brytanii oraz porównywalny rozkład społeczno-ekonomiczny i miejsko-wiejski¹.

[REDACTED]

Chcielibyśmy także podkreślić, iż podobne podejście w analizie, tj. porównanie z chemioterapią analizowaną w ramach komparatora zbiorczego zastosowano w procesie refundacyjnym dla mosunetuzumabu, który uzyskał refundację w ramach 3. lub kolejnych linii leczenia chorych na chłoniaka grudkowego². We Wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Lunsumio (mosunetuzumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”, ocenę wnioskowanej terapii przeprowadzono w porównaniu do koszyka terapii stosowanego w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej u chorych ze Stanów Zjednoczonych, na podstawie danych zgromadzonych w rejestrze Flatiron Health. W przypadku tego procesu Wnioskodawca nie dostarczył alternatywnych źródeł porównań.

[REDACTED]

¹ <https://hmrn.org/about>

² Wniosek o objęcie refundacją leku Lunsumio® (mosunetuzumab) w ramach programu lekowego B.12.FM. Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)

2. Uwaga Agencji

Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 3 Rozporządzenia).

Należy jednak zauważyć, że przed datą złożenia wniosku dostępnych było co najmniej pięć innych badań kohortowych spełniających kryteria włączenia, które nie zostały uwzględnione w analizie porównawczej. Pominięcie tych danych może istotnie wpływać na wiarygodność oraz kompletność przeprowadzonego porównania pośredniego.

- Batlevi CL, Sha F, Alperovich A. Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. *Blood Cancer J.* 2020; 10(7):74. <https://doi.org/10.1038/s41408-020-00340-z>
- Link BK, Day BM, Zhou X. Second-line and subsequent therapy and outcomes for follicular lymphoma in the United States: data from the observational National LymphoCare Study. *Br J Haematol.* 2019; 184(4):660-663. <https://doi.org/10.1111/bjh.15149>
- Fuji S, Tada Y, Nozaki K. A multi-center retrospective analysis of patients with relapsed/refractory follicular lymphoma after third-line chemotherapy. *Ann Hematol.* 2020; 99(9):2133-2139. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04126-y>
- Casulo C, Larson MC, Lunde JJ. Treatment patterns and outcomes of patients with relapsed or refractory follicular lymphoma receiving three or more lines of systemic therapy (LEO CReWE): a multicentre cohort study. *Lancet Haematol.* 2022; 9(4):e289-e300. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(22\)00033-3](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(22)00033-3)
- Salles G, Schuster SJ, Fischer L. A retrospective cohort study of treatment outcomes of adult patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (ReCORD-FL). *Hemasphere.* 2022; 6(7):e745. <https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000745>

Odpowiedź Wnioskodawcy

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dla każdego z badań wskazanych w ramach Uwagi Agencji odnotowano ≥ 1 powód wykluczenia z analizy. Dodatkową argumentację odnośnie powodów wykluczenia badań *ReCORD-FL* (publikacja Salles 2022) i *LEO-CReWE* (publikacja Casulo 2022) przedstawiono w ramach niniejszych Odpowiedzi w pkt 1b.

3. Uwaga Agencji

Dostarczony model ekonomiczny nie pozwala na powtórzenie wszystkich oszacowań i kalkulacji (§ 5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie:

[REDACTED] Analiza ta nie została również opublikowana, co uniemożliwia jej rzetelną weryfikację. Zgodnie z obowiązującymi przepisami, wszystkie nieopublikowane źródła danych, w szczególności analizy porównań pośrednich, powinny zostać przekazane Agencji w celu umożliwienia oceny ich poprawności merytorycznej i metodologicznej.

Odpowiedź Wnioskodawcy

Wykorzystane w Analizach dane nieopublikowane zostały udostępnione.

4. Uwaga Agencji

Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać źródła informacji, w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Z uwagi na wykorzystanie w analizach opinii ekspertów oraz danych niepublikowanych, konieczne jest przedstawienie pełnej dokumentacji tych źródeł, w tym: imion i nazwisk autorów opinii, daty ich pozyskania, pełnej treści opinii oraz dokładnych źródeł wykorzystanych danych.

Odpowiedź Wnioskodawcy

W ramach odpowiedzi Wnioskodawca przychyliła się do uwagi i załącza dokumenty wraz ze wskazaniem imion i nazwisk ekspertów biorących udział w badaniu ankietowym:

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

Kolejność imion i nazwisk ekspertów jest alfabetyczna i nie odzwierciedla przypisania nazwisk do poszczególnych ankiet.

Zaktualizowano również analizy względem aktualnego Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującego w momencie składania uzupełnień, a także aktualnych cen przyjętych w analizach komparatorów.

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