



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją leku Tepkinly
(epkorytamab)**

**w ramach programu lekowego B.12.FM. Leczenie
chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82,
C83, C85)**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.1.38.2025

Data ukończenia: 12.08.2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (AbbVie Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (AbbVie Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), 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. 2025 poz. 907, z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907, z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (AbbVie Sp. z o.o.).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Roche Polska).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907, z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907, z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Roche Polska).

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907, z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907, z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

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).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

ADRs	działania niepożądane (ang. adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CD	cena detaliczna
CDA-AMC	Canada's Drug Agency
CER	współczynnik kosztów efektywności (ang. cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CIT	chemioimmunoterapia
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EPKO	epkorytamab
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MOS	mosunetuzumab
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)

PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2023 r. poz. 545)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie 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, 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. 2023 r. poz. 2345)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SMC	Scottish Medicines Consortium
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
UCZ	urzędowa cena zbytu
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. 2022 poz. 463, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 poz. 1285, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
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.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Kluczowe informacje i wnioski	8
3. Problem decyzyjny	7
3.1. Technologia wnioskowana	12
3.2. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	13
3.2.1. Opinie ekspertów klinicznych	15
3.3. 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. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	20
4.1.3.1. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	24
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	27
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności	27
4.2.1.1. Wyniki analizy bezpieczeństwa	28
5. Ocena analizy ekonomicznej	30
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	30
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	30
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	31
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	31
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	31
5.2.2. Wyniki analizy progowej	32
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	33
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	35
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej	36
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	38
6. Ocena analizy wpływu na budżet	39
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	39
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	39
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	39
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	39
6.2.1. Wyniki analiz wrażliwości	41
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	42
6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy	42

6.3.2. Obliczenia własne Agencji	43
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	44
8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	45
9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach	46
10. Źródła.....	47

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia PLR.4500.793.2025.15.PRU
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.794.2025.15.PRU
21.05.2025

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Tepkinly, *epcoritamabum*, roztwór do wstrzykiwań, 48 mg, 1 fiol. 0,8 ml, GTIN: 08054083026497,
 - Tepkinly, *epcoritamabum*, roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/0,8 ml, 1 fiol. 0,8 ml, GTIN: 08054083026503,
- Wnioskowane wskazanie:
 - w ramach programu lekowego B.12.FM. Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)

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:

- fiolka, 48 mg:
- fiolka, 4 mg:

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

☒ TAK ☐ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Niemcy

Wnioskodawca

AbbVie Sp. z o.o.

ul. Postępu 21B

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 21.05.2025 znak PLR.4500.793.2025.15.PRU oraz PLR.4500.794.2025.15.PRU (data wpływu do AOTMiT 21.05.2025 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie obiecia refundacja produktu leczniczego:'

- Tepkinly, *epcoritamabum*, roztwór do wstrzykiwań, 48 mg, 1 fiol. 0,8 ml, GTIN: 08054083026497,
- Tepkinly, *epcoritamabum*, roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/0,8 ml, 1 fiol. 0,8 ml, GTIN: 08054083026503.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 13.06.2025 r., znak OT.423.1.38.2025.3.BT. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 23.07.2025 r. pismem znak OT.423.1.38.2025.MPK.18 z dnia 23.07.2025 r.

Problem zdrowotny

Chłoniak grudkowy jest nowotworem wywodzącym się z limfocytów B ośrodków rozmnażania grudek chłonnych. Jest on nowotworem o wieloletnim przebiegu, postępującym powoli, z okresami remisji i nawrotów. Mimo powolnego przebiegu FL ma zbliżony wpływ na jakość życia chorych do postaci agresywnych.

W przebiegu FL występuje limfadenopatia, najczęściej bezobjawowa. Objawy ogólne FL występują zwykle w czasie progresji lub znacznego zaawansowania choroby. Do ogólnoustrojowych objawów należą m.in. objawy typu B (gorączka bez znanej przyczyny, poty nocne, niezamierzona utrata masy ciała powyżej 10% w czasie nie dłuższym niż 6 miesięcy), zmęczenie i zakażenia (nawracające lub trudne do wyleczenia).

Rokowanie jest uwarunkowane kilkoma czynnikami, w tym liczbą wcześniejszych schematów leczenia, stanem oporności i postępującym spadkiem rezerwy szpiku kostnego. U chorych z wczesnym postępem choroby, szczególnie w ciągu 24 miesięcy od rozpoczęcia immunochemioterapii pierwszego rzutu, obserwuje się stosunkowo wysokie ryzyko zgonu. Długość przeżycia wolnego od progresji choroby po pierwszym nawrocie w gwałtownie spada kolejnych liniach leczenia. Chorzy z R/R FL po ≥ 2 . wcześniejszych liniach terapii stanowią grupę o szczególnie złych rokowaniach.

Alternatywne technologie medyczne

W analizowanej populacji chorych jako komparatory dla ocenianej interwencji przyjęto następujące opcje terapeutyczne: mosunetuzumab w monoterapii, obinutuzumab w skojarzeniu z bendamustyną, chemioimmunoterapię, lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem, bendamustynę w monoterapii, rytuksymab z bendamustyną, chemioterapię ratunkową w schemacie R-ICE z autologicznym przeszczepieniem komórek krwiotwórczych (autoSCT), a także schematy takie jak R-CVP, R-CHOP, R-ICE, BGD, R-ESHAP oraz R- emOx.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Analiza bezpieczeństwa

Częstość występowania grup zdarzeń w kohorcie podstawowej na podstawie badania EPCORE NHL-1 wyniosła odpowiednio: AE związane z leczeniem o ≥ 3 . stopniu nasilenia: 37,5%; SAE związane z leczeniem: 46,9%; AE: 98,4%; AE o ≥ 3 . stopniu nasilenia: 68,8%; AE prowadzące do zgonu: 10,2%; SAE: 68,8%; TEAE prowadzące do przerwania leczenia: 18,8%.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie epkorytamabu w miejsce mosunetuzumabu (MOS) jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania EPKO vs CIT wyniósł 277 431,27 zł/QALY (bez w ustawie o refundacji, w przypadku uwzględnienia ceny EPKO bez RSS oraz [REDACTED] progu opłacalności przy uwzględnieniu cen EPKO z RSS).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie epkorytamabu w miejsce chemioimmunoterapii (CIT) jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania EPKO vs MOS wyniósł 227 129,96 zł/QALY (bez RSS) oraz [REDACTED] (z RSS). Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, w przypadku uwzględnienia ceny EPKO bez RSS oraz [REDACTED] progu opłacalności przy uwzględnieniu ceny EPKO z RSS.

W związku z brakiem przedstawienia badania RCT porównującego ocenianą interwencję z komparatorami w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności** art. 13 ustawy o refundacji.

w związku z powyższym, wnioskodawca oszacował cenę zbytu netto leku Tepkinly, przy której koszt stosowania technologii wnioskowanej nie przewyższa kosztu technologii refundowanej o najkorzystniejszym stosunku kosztów do efektów zdrowotnych (najniższy CUR).

Współczynnik CUR był najkorzystniejszy dla technologii CIT, dlatego zgodnie z art. 13 ustawy o refundacji, ceny zbytu netto dla leku Tepkinly zostały oszacowane względem tego właśnie komparatora.

Z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS:

- Tepkinly 48 mg: [redacted]

- Tepkinly 4 mg: [REDACTED]

Z perspektywy wspólnej z uwzględnieniem RSS:

- Tepkinly 48 mg: [REDACTED]
- Tepkinly 4 mg: [REDACTED]

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, progowa cena zbytu netto leku Tepkinly, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) byłby równy wysokości progu opłacalności, o którym mowa w art. 12 pkt 13 oraz art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, wynosi:

- w porównaniu z MOS (bez RSS):
 - 48 mg: [REDACTED]
 - 4 mg: [REDACTED]
- w porównaniu z CIT (bez RSS):
 - 48 mg: [REDACTED]
 - 4 mg: [REDACTED]
- w porównaniu z MOS (z RSS):
 - 48 mg: [REDACTED]
 - 4 mg: [REDACTED]
- w porównaniu z CIT (z RSS):
 - 48 mg: [REDACTED]
 - 4 mg: [REDACTED]

Wnioskowane ceny zbytu netto dla leku Tepkinly (48 mg: [REDACTED]; 4 mg: [REDACTED]) [REDACTED] od progowych wartości we wszystkich porównaniach uwzględniających RSS. Natomiast w porównaniach bez RSS progowe ceny są niższe od cen wnioskowanych.

W wariancie analizy wykorzystującej wyniki bez zastosowanej korekty COVID (z RSS) w porównaniu z CIT inkrementalny współczynnik kosztów do efektów zdrowotnych wyniósł [REDACTED]. Ceny progowe wyniosły [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy wielkość populacji leczonej wnioskowaną interwencją wyniesie 50 osób (od 38 do 61) w pierwszym oraz 106 (od 82 do 130) w drugim roku horyzontu.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją wnioskowanej technologii wiązać się będzie ze wzrostem wydatków płatnika (uwzględniając RSS) o [REDACTED] w pierwszym oraz o [REDACTED] w drugim roku horyzontu.

Zgodnie z oszacowaniami Agencji, w wariancie analizy uwzględniającym wyniki bez zastosowania korekty COVID, refundacja technologii wiązać się będzie ze wzrostem wydatków o [REDACTED] w pierwszym oraz o [REDACTED] w drugim roku.

[REDACTED]



Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagę do AWA zgłosił ekspert ankietowany przez Agencję – Dominik Romiński, Prezes Stowarzyszenia Kierunek Zdrowie.

Ekspert pozytywnie odniósł się do zapisów programu lekowego dotyczących czasu leczenia, wskazując, że są one korzystne z punktu widzenia pacjentów. Zwrócił uwagę, że wprowadzenie nowych terapii bispecyficznych nie ogranicza możliwości terapeutycznych wyłącznie do stosowania glofitamabu, który przewiduje maksymalnie 12 cykli leczenia, co stanowi istotne ograniczenie w 3. linii terapii.

Dodatkowo ekspert podkreślił, że zaproponowany sposób dawkowania i podania leku jest korzystny. Jego zdaniem podskórna forma podania stanowi przełom w leczeniu chłoniaków, ponieważ w porównaniu z terapiami dożylnymi wiąże się z mniejszym dyskomfortem, ogranicza występowanie reakcji alergicznych oraz skraca czas podania, co przekłada się na możliwość leczenia większej liczby pacjentów w warunkach ambulatoryjnych.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono jedną rekomendację dot. produktu leczniczego Tepkinly w leczeniu chłoniaka grudkowego wydaną przez niemiecką Agencję HTA G-BA 2025. Agencja uznała, że brak jest dowodów na dodatkową korzyść terapeutyczną leku względem dostępnych opcji leczenia, co oznacza, że epkorytamab nie otrzymał pozytywnej rekomendacji w tym wskazaniu.

Uwagi dodatkowe

W piśmie zlecającym Ministerstwa Zdrowia zawarto prośbę o opinię Agencji dotyczącą zmiany kryterium kwalifikacji do terapii mosunetuzumabem w programie lekowym B.12.FM. Propozycja dotyczy doprecyzowania zapisu o wcześniejszym leczeniu:

- obecnie: co najmniej dwie linie terapii, w tym przeciwciało anty-CD20 i lek alkilujący,
- propozycja: co najmniej dwie linie terapii, w tym przeciwciało anty-CD20 i lek alkilujący **lub** lenalidomid.

Zmiana została zaproponowana przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie hematologii, celem ujednolicenia zapisów z programem dla epkorytamabu (Tepkinly), gdzie rodzaj wcześniejszego leczenia nie jest sprecyzowany. R-lenalidomid jest obecnie uznawany za standard leczenia w 1. i 2. linii chłoniaka grudkowego. Wytyczne kliniczne (NCI, ASK, NCCN 2025) potwierdzają możliwość jego stosowania przed wdrożeniem mosunetuzumabu.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 1. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	- Tepkinly, epcoritamabum, roztwór do wstrzykiwań, 48 mg, 1 fiol. 0,8 ml, GTIN: 08054083026497, - Tepkinly, epcoritamabum, roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/0,8 ml, 1 fiol. 0,8 ml, GTIN: 08054083026503,
Kod ATC	L01FX27
Substancja czynna	Epkorytamab
Droga podania	Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie), podanie podskórne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Epkorytamab jest humanizowanym przeciwciałem bispecyficznym IgG1, które wiąże się ze specyficznym zewnątrzkomórkowym epitopem CD20 na limfocytach B i z CD3 na limfocytach T. Aktywność epkorytamabu zależy od jednoczesnego zaangażowania komórek nowotworowych wykazujących ekspresję CD20 i endogennych limfocytów T wykazujących ekspresję CD3 przez epkorytamab, który indukuje specyficzną aktywację limfocytów T i zabijanie komórek wykazujących ekspresję CD20 za pośrednictwem limfocytów T. Region Fc epkorytamabu jest wyciszony, aby zapobiec aktywacji efektorowych mechanizmów odpornościowych niezależnych od celu, takich jak cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (ang. antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC), cytotoksyczność komórkowa zależna od dopełniacza (ang. complement-dependent cellular cytotoxicity, CDC) i fagocytoza komórkowa zależna od przeciwciał (ang. antibody-dependent cellular phagocytosis, ADCP).
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W ramach programu lekowego B.12.FM. Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	1. Kryteria kwalifikacji Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.1. albo 1.2.2. albo 1.2.3. albo 1.2.4.) dla poszczególnych terapii. 1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji - potwierdzona histologicznie diagnoza chłoniaka grudekowego; - wiek 18 lat i powyżej; - brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; - nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń; - nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną Charakterystykę Produktu Leczniczego; - adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; - brak nadwrażliwości na którykolwiek lek lub na białka mysie lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku; - wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; - zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego. 1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii: 1.2.1. epkorytamab w monoterapii w 3. lub kolejnych liniach leczenia - stan sprawności 0-2 według skali ECOG; - stosowano uprzednio co najmniej dwie linie leczenia ogólnoustrojowego chłoniaka grudekowego, w tym przeciwciało anty-CD20 i lek alkilujący lub lenalidomid.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 września 2023 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 lipca 2024
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Tepkinly w monoterapii jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (ang. diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii terapii ogólnoustrojowej. Produkt leczniczy Tepkinly w monoterapii jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudekowym (ang. follicular lymphoma, FL) po dwóch lub większej liczbie linii terapii ogólnoustrojowej.

Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczania do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. periodic safety update reports, PSURs)

Źródło: ChPL Tepkinly (data aktualizacji: 30.10.2024)

3.2. **Rekomendowane / stosowane technologie medyczne**

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) (<https://ptok.pl/>);
- Polska Unia Onkologii (PUO) (<http://www.puo.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/>)

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 14.03.2024 r.

Produkt leczniczy Tepkinly w leczeniu chłoniaka grudkowego został zarejestrowany w sierpniu 2024 roku, w związku z tym wyszukiwanie wytycznych ograniczono do tej daty.

Odnaleziono 3 dokumenty: NCCN 2025, ASH 2025 oraz NCI 2024 w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (R/R FL) po co najmniej dwóch liniach terapii ogólnoustrojowej.

W wytycznych NCCN 2025 wskazuje się epokrytamab jako jeden ze schematów stosowanych w co najmniej trzeciej linii leczenia.

W wytycznych ASH 2025 nie ma informacji na temat stosowania epkorytamabu w leczeniu opornego/nawrotowego FL. Wytyczne NCI 2024 również nie wskazują na możliwość zastosowania Tepkinly we wnioskowanej populacji. Zalecane schematy leczenia dla chorych z FL i z progresją po ≥2 liniach leczenia to mosunetuzumab/CAR-T.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NCCN 2025	Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia chłoniaka grudkowego: Schematy stosowane w co najmniej 3. linii leczenia: Preferowane schematy: • terapia angażująca komórki T: ○ terapia przeciwciałami bispecyficznymi: ▪ <u>epkorytamab</u>; ▪ mosunetuzumab; ○ terapia CAR-T skierowanymi przeciwko antygenowi CD19: ▪ aksykabtagen cyloleucel; ▪ lizokaptagen maraleucel; ▪ tisagenlecleucel. <u>Pozostałe schematy:</u> • inhibitor EZH2: tazemetostat (niezależnie od statusu mutacji EZH2); • inhibitor BTK: zanubrutynib + obinutuzumab;

	<u>Terapia konsolidacyjna III linii:</u> - allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych układu krwiotwórczego w wybranych przypadkach (tj. niepowodzenie mobilizacji i trwałe zajęcie szpiku kostnego). <u>Można zastosować terapie zalecane w 2. linii leczenia, jeśli nie były uprzednio stosowane, tj.:</u> - preferowane schematy: - bendamustyna + obinutuzumab lub rytuksymab (niezalecane, jeśli leczono wcześniej bendamustyną); - CHOP + obinutuzumab lub rytuksymab; - CVP + obinutuzumab lub rytuksymab; - lenalidomid + rytuksymab. - pozostałe schematy: - lenalidomid (jeśli chory nie jest kandydatem do terapii przeciwciałami monoklonalnymi anti-CD20); - lenalidomid + obinutuzumab; - obinutuzumab; - rytuksymab; - starsi lub niesprawni chorzy, jeśli inne terapie w opinii lekarza nie będą tolerowane: - rytuksymab (375 mg/m² tygodniowo, 4 dawki); - tazemetostat (niezależnie od statusu mutacji EZH2); - cyklofosfamid ± rytuksymab; - leczenie podtrzymujące (opcjonalne): - rytuksymab (kategoria 1); - obinutuzumab w przypadku choroby opornej na rytuksymab. - leczenie konsolidacyjne (opcjonalne): chemioterapia wysokodawkowa z ratunkowym ASTC. <i>Poziom dowodów i siła zaleceń:</i> <i>Kategoria 1 – rekomendacja oparta na dowodach wysokiej jakości, jednoznaczny konsensus: interwencja jest właściwa</i> <i>Kategoria 2A – rekomendacja oparta na dowodach o niższym poziomie jakości, jednoznaczny konsensus: interwencja jest właściwa</i> <i>Kategoria 2B – rekomendacja oparta na dowodach o niższym poziomie jakości, interwencja jest właściwa</i> <i>Kategoria 3 – rekomendacja oparta na dowodach o dowolnym poziomie jakości, brak jest porozumienia czy interwencja jest właściwa</i>
AHS 2025	<u>Postępowanie w nawrotowym chłoniaku grudkowym:</u> - Autologiczny przeszczep komórek macierzystych: W przypadku zdrowych pacjentów w wieku poniżej 75 lat, HDCT/SCT maksymalizuje długość kontroli choroby, niezależnie od długości początkowej remisji, i jako taka jest rozsądną opcją leczenia przy pierwszym lub drugim nawrocie dla tych, którzy akceptują potencjalne ryzyko/toksyczność. - Lenalidomid/rytuksymab: W przypadku pacjentów, którzy nie nadają się do HDCT/SCT, lenalidomid i rytuksymab, w oparciu o badanie AUGMENT, są dla pacjentów z nawrotową/oporną chorobą. - Terapia komórkowa CAR-T: CAR-T jest finansowany dla pacjentów z r/r FL w stopniu 1-3A po ≥2 liniach leczenia w oparciu o ZUMA-5 i badania ELARA - Powtórna chemio-immunoterapia: U niektórych pacjentów można zastosować powtórna chemioimmunoterapię, jeśli uzyskali długą remisję po pierwszej terapii. Leczenie podtrzymujące rytuksymabem powinno być stosowane tylko raz w trakcie choroby pacjenta (pierwsza remisja lub pierwszy nawrót). - Idelalisib: Inhibitor PI3Kδ wykazał skuteczność w badaniu fazy 2 u pacjentów z podwójnie opornym FL (pacjenci z brakiem odpowiedzi lub progresją w ciągu 6 miesięcy zarówno po zastosowaniu rytuksymabu, jak i inhibitora alkilatora). - Opieka paliatywna, objawowa (ewentualnie obejmująca paliatywną IFRT 4Gy/2 frakcje): Zwykle jest to najlepsza opcja dla pacjentów, u których wystąpiła oporność na dwa ostatnio stosowane rodzaje leczenia, pacjentów z zajęciem OUN lub pacjentów z wynikiem w skali ECOG 3-4. <i>Poziom i siła zaleceń: Nie wskazano.</i>
NCI 2024	<u>Wytyczne dotyczące leczenia chłoniaka grudkowego</u> W przypadku chłoniaka grudkowego leczenie może odbywać się w ramach badania klinicznego nowego leczenia przeciwciałami monoklonalnymi, nowego schematu chemioterapii lub przeszczepu komórek macierzystych. Chłoniak grudkowy stopnia 1-3a:

	- terapia komórkowa CAR-T – chorzy z progresją po ≥ 2 liniach leczenia; - mosunetuzumab – chorzy z progresją po ≥ 2 liniach leczenia; - leczenie konsolidacyjne – można rozważyć przy nawrocie po terapii reindukującej z zastosowaniem ASCT lub allo-SCT. Chłoniak grudkowy stopnia 3b: - chemioterapia wysokodawkowa z ASCT – chorzy po nawrocie [C1]; - terapia komórkowa CAR-T (lizokabtagen maraleucel) – chorzy po ≥ 2 liniach leczenia [C3]. Chorzy z chorobą oporną/nawrotową (bez wyszczególnienia stopnia zaawansowania): - lenalidomid + rytuksymab [B1] i leczenie podtrzymujące rytuksymabem [A1]; Chorzy z nawrotem: - rytuksymab +/- chemioterapia stosowana w I linii leczenia; - obinutuzumab + bendamustyna (następnie obinutuzumab w leczeniu podtrzymującym) [A1]; - lenalidomid + rytuksymab [C3]; - zanubratynib + obinutuzumab – chorzy po ≥ 2 liniach leczenia [B1]; - tazemetostat – chorzy oporni lub po nawrocie [C3]; - mosunetuzumab – chorzy po ≥ 2 liniach leczenia [C3]; - CAR-T – chorzy po ≥ 2 liniach leczenia [C3]; ASCT lub allo-SCT po chemioimmunoterapii – w wielu ośrodkach stosowana u chorych wysokiego ryzyka, z szybkim nawrotem po chemioterapii [B1] <i>Poziom i siła zaleceń:</i> A1- Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne (RCT) (z podwójnie ślełą próbą lub bez ślepej próby) z punktem końcowym całkowitego przeżycia (OS) od określonego czasu, całkowitej śmiertelności lub śmiertelności zależnej od przyczyny. A2 -Metaanaliza badań RCT z punktem końcowym OS od określonego czasu, śmiertelności całkowitej lub śmiertelności zależnej od przyczyny. A3 - RCT (z podwójnie ślełą próbą lub bez ślepej próby) z punktem końcowym jakości życia, które jest dobrze zebrane, klinicznie znaczące i dokładnie ocenione. B1 -RCT (z podwójnie ślełą próbą lub bez ślepej próby) z punktem końcowym w postaci przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS), przeżycia wolnego od nawrotu (RFS), przeżycia wolnego od choroby (DFS) lub różnic w przeżyciu wolnym od progresji (PFS). B2 - Metaanaliza badań RCT z punktem końcowym EFS, DFS, PFS lub dokładnie ocenioną jakością życia. B3 - RCT (z podwójnie ślełą próbą lub bez ślepej próby) z punktem końcowym w postaci odsetka odpowiedzi guza lub pomiaru jakości życia, który nie osiąga poziomu opisanego w punkcie A3. B4 -Nieprandomizowane, wieloośrodkowe, prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z planowanym porównaniem skuteczności, w tym punkt końcowy OS od określonego czasu, całkowita śmiertelność, śmiertelność zależna od przyczyny, dokładnie oceniona jakość życia, EFS, DFS, PFS lub różnice w odpowiedzi guza. C1- Serie przypadków lub inne badania obserwacyjne, w tym badania z niekolejnymi przypadkami, z punktem końcowym OS od określonego czasu, całkowitą śmiertelnością, śmiertelnością zależną od przyczyny lub dokładnie ocenioną jakością życia.
--	--

ASCT - autologiczny przeszczep komórek macierzystych (autologous stem cell transplant) ; CAR-T – immunoterapia CAR-T(chimeric antigen receptor T cell therapy)

3.2.1. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do ośmiu ekspertów klinicznych. Otrzymano dwie odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Wojciech Jurczak, Kierownik Katedry i Kliniki Hematologii Uniwersytetu Jagiellońskiego, Collegium Medicum. Kierownik Pododdziału Leczenia Nowotworów Układu Chłonnego, Narodowego Instytutu Onkologii w Krakowie	Dominik Romiński, Prezes Stowarzyszenia Kierunek Zdrowie
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych terapeutycznych?	- Mosunetuzumab: podanie dożylnie, obciążenie personelu lekarskiego i pielęgniarskiego związane z podaniem - CIT: niska skuteczność, toksyczność, podanie dożylnie, hospitalizacje - Immunoterapia R2: cytopenie, dostępność lenalidomidu – od czasu, gdy stał się generykiem, a jego cena spadła,	Stosowanie wyłącznie obecnie dostępnych leków w chłoniaku z dużych komórek B w 3. linii leczenia w podaniu dożylnym jest niekomfortowe i bolesne. Podanie podskórne jest mniej ryzykowne i bardziej komfortowe dla pacjentów w porównaniu do podania dożylnego. Dodatkowo terapia głofigitabem umożliwia podanie wyłącznie 12 cykli jako maksimum leczenia, co jest znaczącym

	<i>trudno jest zagwarantować jego pełną dostępność na cały czas terapii</i> <i>Badania kliniczne: większy nakład pracy, konieczność ośrodka dysponującego wyszkolonym personelem, częstsze wizyty chorych</i>	<i>ograniczeniem możliwości terapeutycznych w 3. linii.</i> <i>Dodatkowo stosowanie epkorytamabu w leczeniu chłoniaka grudkowego wypada korzystniej w analizie MAIC przeciwiał bispecyficznych w porównaniu do obecnie dostępnej terapii. Dywersyfikacja wyboru jest szansą na lepsze dopasowanie terapii w indywidualnych przypadkach leczenia.</i> <i>System diagnostyki i leczenia pacjentów z chłoniakami w Polsce wymaga usprawnienia. Obecnie brakuje skutecznego mechanizmu monitorowania epidemiologii tych nowotworów. Jednym z rozwiązań mogłoby być wdrożenie zaktualizowanej wersji klasyfikacji ICD-10, co umożliwiłoby prawidłową rejestrację przypadków w Krajowym Rejestrze Nowotworów. Dużą nadzieją dla chorych jest pilotaż Krajowej Sieci Hematologicznej, który powinien być uruchomiony niezwłocznie.</i>
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	<i>Zapewnienie dostępności dla pacjentów do leków podawanych podskórnio.</i> <i>Zwiększenie opłacalności rozliczania w trybie ambulatoryjnym. Biorąc pod uwagę ilość pracy personelu, w tym niezbędny czas poświęcony na dokumentację leczenia, wykonanie przewidzianych badań itp., tryb ambulatoryjny nigdy nie będzie popularny, o ile nie będzie wyceniony tak samo jak jednodniowa hospitalizacja. Z kolei zrównanie wyceny pozwoliłoby na optymalne wykorzystanie łóżek i w wymierny sposób skróciło czas oczekiwania na terapię. Ponadto największym paradoksem jest to, że sama hospitalizacja chorego leczonego w programie terapeutycznym, wymagająca więcej zasobów i pracy personelu, jest dla placówki niżej wyceniona niż osobodzień, w którym podana jest chemioterapia z katalogu. Czyli oddział, w którym leczy się więcej chorych w sposób nowoczesny, jest z farmakoekonomicznego punktu widzenia mniej opłacalny od oddziału, w którym podawano by na tej samej liczbie łóżek wyłącznie chemioterapię z katalogu. W ekstremalnych przypadkach pierwszy może generować stratę dla szpitala, a drugi „zysk”.</i> <i>Koordinacja leczenia w ośrodkach o niższym stopniu referencyjności.</i>	<i>Istotnym rozwiązaniem byłoby opracowanie finansowania opieki związanej z powikłaniami podania bispecyfików u chorego. Obecne rozwiązanie nie jest wydajne. Dodatkowo dostrzegam niedofinansowanie immunofenotypowania, FISH, badań genetycznych i molekularnych na NFZ – wciąż bywają ograniczone. Rozwój referencyjnych laboratoriów hematologicznych na poziomie wojewódzkim.</i>
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z refundacją produktu w omawianym wskazaniu?	<i>Brak ryzyka.</i>	<i>Nie dostrzegam możliwości nadużyć lub niewłaściwego zastosowania związanych z refundacją produktu Tepkinly w omawianym wskazaniu.</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	<i>W badaniu rejestracyjnym EPCORE NHL-1 wszystkie podgrupy pacjentów (w tym pacjenci wysokiego ryzyka) skorzystały z terapii epkorytamabem.</i> <i>Zaobserwowano numerycznie wyższe wskaźniki całkowitej odpowiedzi u pacjentów po 2-3 liniach leczenia vs po 4. linii leczenia FL.</i>	<i>Z wywiadów prowadzonych z członkami zrzeszonymi w naszym stowarzyszeniu dostrzegamy problem wysokiej toksyczności w populacji powyżej 60. roku życia w obecnie stosowanych terapiach 1. i 2. linii. Wprowadzenie przeciwiał bispecyficznych do ścieżek terapeutycznych jest z dawna oczekiwanym rozwiązaniem. Szczególnie zauważalny był przypadek pacjentki z rumieniem guzowatym o bardzo ciężkim przebiegu w chłoniaku z dużych komórek B leczonym w 1. linii.</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie	<i>Brak takiej podgrupy.</i>	<i>Nie dostrzegam takich subpopulacji.</i>

skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?		
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	Brak.	<i>Uważam, że przy kwalifikacji osoby chorującej do wskazanych terapii warto byłoby oznaczyć w morfologii hematokryt, aby upewnić się, że pacjent jest odpowiednio nawodniony. W programie lekowym niejednokrotnie zwraca się uwagę na odpowiednie nawodnienie pacjentów. Odpowiednie nawodnienie jest kluczowe dla prawidłowej pracy nerek, które są monitorowane w zakresie bezpieczeństwa leczenia w tym programie.</i>
Czy znane są Państwu dowody naukowe (badania lub rejestry kliniczne, opracowania wtórne jak przeglądy systematyczne, raporty oceny technologii medycznych, wytyczne praktyki klinicznej itp.), które powinny zostać uwzględnione w niniejszym procesie?	Tak, na tegorocznej konferencji EHA zaprezentowano wyniki trzyletniej analizy badań EPCORE NHL-1 i EPCORE NHL-2, obejmujących wybraną grupę pacjentów z chłoniakiem grudkowym, leczonych epkorytamabem w monoterapii. Po ponad 3-letniej obserwacji, monoterapia epkorytamabem wykazała głębokie i trwałe odpowiedzi u dużej, zróżnicowanej populacji pacjentów, w tym chorych z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym po co najmniej trzech liniach leczenia (3L+ R/R FL). Przedstawiono następujące dane: • Mediana czasu obserwacji: 35 miesięcy • Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (mPFS) po uwzględnieniu analizy wrażliwości na COVID-19, mPFS wyniosła 34,2 miesiąca, • W grupie pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą remisję (CR), mediana PFS nie została osiągnięta, • Mediana całkowitego przeżycia (OS) również nie została osiągnięta, • Wskaźnik OS po 30 miesiącach, w analizie uwzględniającej wpływ pandemii COVID-19, wyniósł 79%, • Profil bezpieczeństwa był możliwy do opanowania i zgodny z wcześniejszymi doniesieniami. Nie odnotowano nowych zagrożeń związanych z bezpieczeństwem. • Ponadto, podczas konferencji EHA 2025 zaprezentowano dane wskazujące, że większość pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym (R/R FL) leczonych epkorytamabem zgłaszała utrzymanie lub poprawę jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL) podczas leczenia epkorytamabem.	Nie znajduję żadnych istotnych dodatkowych dowodów naukowych, które powinny zostać uwzględnione w niniejszym procesie.

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 4. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
W rozpatrywanej populacji chorych jako komparatory dla badanej interwencji przyjęto: • mosunetuzumab w monoterapii; • obinutuzumab w skojarzeniu z bendamustyną; • chemioimmunoterapię: ○ lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem; ○ bendamustyna; ○ rytuksymab + bendamustyna; ○ chemioterapia ratunkowa R-ICE + autoSCT; ○ schematy R-CVP / R-CHOP / R-ICE / BGD / R-ESHAP / R-Gemox .	Wyboru komparatorów dokonano na podstawie analizy dostępnych opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu R/R FL, aktualnej praktyki klinicznej w Polsce, wyników badania ankietowego oraz informacji dotyczących refundacji poszczególnych opcji terapeutycznych w analizowanym wskazaniu.	Wybór komparatorów należy ocenić jako zasadny, niemniej jednak jako komparatory uwzględniono mosunetuzumab oraz grupę terapii chemioimmunologicznych (CIT), w skład której wchodzi również schematy terapeutyczne obejmujące autologiczny przeszczep komórek macierzystych (autoSCT). Skuteczność CIT oszacowano na podstawie danych z retrospektywnego badania kohortowego SCHOLAR-5, jednakże nie wskazano jednoznacznie zakresu stosowanych w nim interwencji. Ponadto, nie przedstawiono dowodów potwierdzających terapeutyczną równoważność poszczególnych schematów CIT, co – w ocenie Agencji – podważa zasadność ich zbiorczego traktowania jako jednej technologii alternatywnej. W konsekwencji każda z tych interwencji powinna zostać rozpatrzona oddzielnie jako odrębna technologia alternatywna. Wnioskodawca odniósł się do uwagi Agencji w piśmie stanowiącym odpowiedź na niespełnianie wymagań minimalnych, wskazując, że chociaż autologiczny przeszczep komórek macierzystych (ASCT) został wymieniony w analizie problemu decyzyjnego

Wnioskodawca przedstawił porównania z mosunetuzumabem w monoterapii oraz grupą chemioimmunoterapii. Obinutuzumab w skojarzeniu z bendamustyną został pominięty, pomimo odnalezienia badań oceniających interwencję we wnioskowanym wskazaniu (np. GANDOLIN), jednakże wnioskodawca nie uzyskał dostępu do danych pozwalających na przeprowadzenie niezakotwiczonego porównania pośredniego (tj. szczegółowa charakterystyka pacjentów). Obinutuzumab w skojarzeniu z bendamustyną mógł być stosowany w badaniu SCHOLAR-5 (w ramach anty-CD20), jednakże przeprowadzenie porównania wyłącznie z tymi pacjentami nie było możliwe ze względu na brak danych.

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 5. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli z nawrotowym lub opornym na leczenie (R/R) chłoniakiem grudkowym (FL) po dwóch lub większej liczbie linii terapii ogólnoustrojowej.	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. populacja azjatycka, chorzy uprzednio nieleczeni lub chorzy po mniej niż dwóch liniach terapii ogólnoustrojowej, chorzy pediatryczni, badania wyłącznie dla chorych z innym podtypem chłoniaka np. DLBCL
Interwencja	Epkorytamab stosowany w monoterapii zgodnie z ChPL Tepkinly.	Inna niż wymieniona.
Komparatory	W rozpatrywanej populacji chorych jako komparatory dla badanej interwencji przyjęto: • mosunetuzumab w monoterapii; • obinutuzumab w skojarzeniu z bendamustyną; • chemioimmunoterapię: ○ lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem; ○ bendamustyna; ○ RTX + bendamustyna; ○ chemioterapia ratunkowa R-ICE + autoSCT; ○ schematy R-CVP / R-CHOP / R-ICE / BGD / R-ESHAP / R-Gemox.	Niezgodne z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.: • odpowiedź na leczenie (np. ogólna, całkowita, częściowa, czas trwania odpowiedzi); • przeżycie wolne od progresji choroby; • przeżycie całkowite; • jakość życia związana z chorobą; • profil bezpieczeństwa.	Niezgodne z założonymi, m.in. parametry farmakokinetyczne, farmakodynamiczne.
Typ badań	Do analizy efektywności klinicznej włączono: • Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz). • 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 z populacji docelowej w grupie. • Publikacje pełnotekstowe lub materiały konferencyjne.	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe, analizy typu „pooled”.
Inne kryteria	Publikacje w języku angielskim i polskim.	Publikacje w innych językach niż angielski i polski.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Medline (PubMed), EMBASE (Embase.com) oraz Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 05.12.2024 r.

Dodatkowo przeprowadzono wyszukiwanie w rejestrach badań klinicznych National Institutes of Health oraz EU Clinical Trials Register oraz przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ADRReports), FDA, URPLW MiPB oraz WHO UMC.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne. Nie odnaleziono dodatkowych badań, które powinny zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- Jednoramienne badanie EPCORE NHL-1, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania epkorytamabu w monoterapii, w ≥ 3 . linii leczenia nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka grudkowego.

oraz badania włączone do analizy ITC w celu porównania pośredniego wnioskowanej interwencji z komparatorami:

- z mosunetuzumabem: badanie RCT, II fazy GO29781 (*Barlett 2022, Schuster 2023*)
- z chemioimmunoterpią (CIT): badanie retrospektywne, kohortowe SCHOLAR-5 (*Ghione 2023*)

Wnioskodawca nie odnalazł przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia dla interwencji i populacji w niniejszej analizie.

Tabela 6. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Porównywane technologie	Punkty końcowe
EPCORE NHL-1 <i>(Linton 2024)</i> <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> <i>Genmab A/S and AbbVie</i>	Wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie jednoramienne, I/II fazy, bez zaślepienia. - hipoteza: <i>nie dotyczy</i> - okres obserwacji: - z datą odcięcia 21 kwietnia 2023 r. dla kohorty podstawowej. Mediana czasu obserwacji w okresie od 19 czerwca 2020 r. do 21 kwietnia 2023 r. wyniosła w kohorcie podstawowej 17,4 miesiąca [IQR 9,1–20,9]). - z datą odcięcia 8 stycznia 2024 r. dla kohorty C1 OPT. Dla kohorty C1 OPT od 25 października 2022 r. do momentu odcięcia danych 8 stycznia 2024 r. mediana czasu obserwacji wyniosła 5,7 miesiąca (IQR 2,9; 7,2);	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 18 r.ż. (lub ≥ 21 r.ż. w krajach, w których jest to wiek osiągnięcia pełnoletności); - rozpoznanie nawrotowego lub opornego na poprzednią linię terapii chłoniaka grudkowego CD20+ według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 2008 r. lub klasyfikacji WHO z 2016 r. opartej na reprezentatywnym raporcie patologicznym (z histologicznie potwierdzonym stopniem 1-3A w momencie wstępnego rozpoznania bez klinicznych lub patologicznych dowodów transformacji); - chorzy którzy otrzymali co najmniej dwie poprzednie linie systemowej terapii przeciwnowotworowej (w tym co najmniej jedną terapią zawierającą przeciwciało monoklonalne anty-CD20 i środek alkilujący lub lenalidomid); - stan sprawności w skali ECOG ≤ 2; - obecność choroby mierzalnej; - liczba limfocytów mniejsza niż 5×10^9 na litr; - liczba płytek krwi równa lub większa niż 75×10^9 na litr lub w przypadku zajęcia szpiku kostnego lub splenomegalii równa lub większa niż 50×10^9 na litr; - bezwzględna liczba neutrofilii równa lub większa niż $1,0 \times 10^9$ na litr; w przypadku zajęcia szpiku kostnego dozwolone jest wsparcie czynnikami wzrostu; - chorzy spełniający następujące kryteria dotyczące czasu od podania poprzedniego leku(ów) przeciwnowotworowego(ych): - co najmniej 4 tygodnie od ostatniej dawki chemioterapii ogólnoustrojowej; - co najmniej 4 tygodnie lub pięć okresów półtrwania od ostatniej dawki innych leków przeciwnowotworowych (nie dotyczy przeciwciał monoklonalnych anty-CD20 oraz inhibitorów kinazy tyrozynowej Brutona); - co najmniej pięć okresów półtrwania od ostatniej dawki leku badanego, z wyjątkiem wcześniejszej terapii chimerycznym	Interwencja: - EPCO s.c. - EPKO podawany podskórnie w cyklach 28-dniowych: co tydzień w cyklach 1.–3., co dwa tygodnie w cyklach 4.–9. i następnie co 4 tygodnie w cyklu 10. i kolejnych, do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Leczenie wspomagające: dożylny prednizolon w dawce 100 mg (lub równoważny, w tym doustny) podawany na 30 minut do 2 godzin przed każdą dawką epkorytamabu, a następnie 3 kolejne dni codziennego podawania dożylnego prednizolonu (lub leczenia równoważnego, w tym doustnego). W kohorcie optymalizacji cyklu 1 (C1 OPT), jako środek profilaktyczny zespołu uwalniania cytokin stosowano odpowiednie nawodnienie (w tym 500 ml dożylnego roztworu izotonicznego i zwiększone spożycie płynów) oraz deksametazon w dawce 15 mg (podawany na 30 minut do 2 godzin przed każdą dawką EPKO, a następnie 3 kolejne dni codziennego leczenia).	<u>Pierwszorzędowy:</u> - odpowiedź na leczenie; <u>Pozostałe (wybrane):</u> - przeżycie wolne od progresji choroby; - przeżycie całkowite; - zastosowanie kolejnej terapii przeciwnowotworowej; - negatywizacja MRD; - jakość życia; - profil bezpieczeństwa

		receptorem antygenowym komórek T, od której musi upłynąć 30 dni przed pierwszym podaniem EPKO; - ustąpienie toksyczności wcześniejszej terapii do stopnia, który zdaniem badacza nie stanowi przeciwwskazań do udziału w badaniu; - brak możliwości zajścia w ciążę bądź stosowanie wysoce skutecznej metody antykoncepcji zgodnie z lokalnymi przepisami dotyczącymi stosowania środków antykoncepcyjnych dla chorych biorących udział w badaniach klinicznych; - spodziewana długość życia >3 miesięcy przy stosowaniu standardowej terapii. <u>Liczba pacjentów:</u> - wszyscy pacjenci: 68 - chorzy z nawrotowym lub opornym DLBCL: 46		
SCHOLAR-5 (Ghione 2023) <u>Źródło finansowania:</u> Kite (Gilead)	Badanie retrospektywne, międzynarodowe, wieloośrodkowe - hipoteza: <i>nie dotyczy</i> - okres obserwacji: - około najmniej 12 miesięcy;	Kryteria włączenia: - wiek ≥ 18 r.ż.; - histologicznie potwierdzone rozpoznanie nawrotowego lub opornego na leczenie iNHL, z podtypem ograniczonym do FL w stopniu 1., 2. lub 3. lub węzłowego/pozawęzłowego MZL w oparciu o kryteria klasyfikacji WHO z 2016 r. (dane chorych na MZL zostały pominięte na etapie analizy); - rozpoczęcie ≥ 3. linii terapii 23 lipca 2014 r. lub później (dokładna data różniła się w zależności od protokołów poszczególnych kohort). Wcześniejsza monoterapia anty-CD20 nie była liczona jako linia terapii. <u>Liczba pacjentów: 128 (78 z Europy, 50 z USA)</u>	Interwencje: - Chemoimmunoterapia - Monoterapia przeciwciałami anty-CD20 - R² (rytuksymab + lenalidomid) i inne terapie oparte na immunomodulatorach (ImiDs) - Inhibitory PI3K (np. idelalisib, copanlisib). - Inhibitory EZH2 (np. tazemetostat) - Eksperymentalne terapie. - Przeszczep komórek macierzystych (SCT) - Radioterapia	• ORR • CR • OS • PFS • TTNT

GO29781 <i>(Bartlett 2022, Schuster 2023)</i> <u>Źródło finansowania:</u> <i>Genentech Inc</i>	Badanie RCT II fazy - hipoteza: <i>nie dotyczy</i> - okres obserwacji: - Budde 2022: z datą odcięcia 28 sierpnia 2021: Mediana czasu obserwacji wynosiła 18,3 m-ca miesiąca [IQR 13,8–23,3]). - Bartlett 2022 (DCO: 20 maja 2022 r.): mediana (zakres) czasu uczestnictwa w badaniu: 26,7 (2,0; 36,2) miesięcy; - Schuster 2023 (DCO: 2 maja 2023 r.): mediana (zakres) czasu uczestnictwa w badaniu: 37,4 (2,0; 48,0) miesięcy	<u>Kryteria włączenia:</u> - chorzy na R/R FL w stopniu 1.-3a.; ≥2 wcześniejsze terapie (w tym przeciwciała anty-CD20 i lek alkilujący). <u>Kryteria wykluczenia:</u> - b/d.	Interwencja: MOS i.v. w 21-dniowych cyklach ze zwiększaniem dawkowania jak poniżej: - Cykl 1: - Dzień 1: 1mg; - Dzień 8: 2mg; - Dzień 15: 60mg; - Cykl 2: - Dzień 1: 60mg; Cykl ≥3: - Dzień 1: 30mg.	- DOR - DORC - PFS - OS - EFS (event free survival, czas wolny od zdarzeń) - TTNT - odpowiedź na ponowne leczenie (time to retreatment) - MDR (znaczniki minimalnej odpowiedzi resztkowej; biomarkers of minimal residual disease) - Liczba krążących komórek B
--	--	---	---	---

PFS – czas do progresji choroby (progression free survival); OS – przeżycie całkowite (overall survival); CR- odpowiedź całkowita (complete response); DOR- czas trwania odpowiedzi (duration of response); DORC -czas trwania odpowiedzi całkowitej (duration of complete response); TTNT – czas do następnego leczenia (time to next treatment);

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 14.8 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do analizy ITC wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 14.8. AKL wnioskodawcy.

4.1.3.1. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W analizie klinicznej Wnioskodawcy badanie jednoramienne EPCORE NHL-1 oceniono za pomocą skali IHE z wartością 17,5/19 punktów.

Zdaniem Analityków Agencji ocena badania została przeprowadzona prawidłowo.

Pozostałe badania włączone do analizy ITC zostały ocenione w rozdz. 4.3 AKL wnioskodawcy.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (na podstawie rozdz. 10 AKL wnioskodawcy):

- otwarty, jednoramienny projekt badania, bez grupy porównawczej lub kontrolnej. W związku z tym na obserwowane wyniki mogły mieć wpływ inne czynniki, takie jak naturalny przebieg choroby lub jednocześnie przyjmowane leki. Należy jednak zauważyć, że w badaniu żadne jednocześnie przyjmowane leki przeciw chłoniakowi nie były dozwolone. Ze względu na jednoramienny charakter badania, istnieją jednak ograniczenia w ocenie powiązania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem;*
- mniej liczna próba, a tym samym zmniejszona moc statystyczna w niektórych podgrupach;*
- w przypadku populacji chorych poddanych intensywnemu leczeniu wstępnemu, istnieje możliwość zakłóceń związanych z wcześniejszymi terapiami;*
- pochodzenie etniczne nie zostało zgłoszone w badaniu w przypadku chorych zarejestrowanych poza Stanami Zjednoczonymi;*
- według autorów badania nie przewiduje się, aby optymalizacja cyklu 1 miała wpływ m.in. na skuteczność, ale biorąc pod uwagę krótszy czas trwania obserwacji w porównaniu z kohortą podstawową, nie należy obecnie dokonywać bezpośrednich porównań wyników;*
- mediana okresów obserwacji w badaniu jest stosunkowo krótka, biorąc pod uwagę przewlekły charakter chłoniaka grudekowego, ale należy podkreślić, iż planowana jest dodatkowa obserwacja chorych.*

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Porównanie skuteczności względem komparatorów oparto o wyniki niezakotwiczonego porównania pośredniego (MAIC). Wnioskodawca dla obu porównań dostarczył 4 warianty porównań: z lub bez dopasowania populacji, oraz z lub bez korekty wyników badania EPCORE o zgony uznane za autorów badania związane z COVID.

Zgodnie z informacjami zawartymi w poufnym raporcie technicznym przeprowadzonego porównania pośredniego, wykorzystano wyniki z następującymi okresami obserwacji:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (na podstawie rozdz. 10 AKL wnioskodawcy):

- brak badań klinicznych dla epkorytamabu z grupą kontrolną – w analizie wykorzystano dowody dla chorych z R/R FL z jednoramiennego badania eksperymentalnego EPCORE NHL-1;*
- nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia dla interwencji i populacji w niniejszej analizie;*
- nie odnaleziono badań obserwacyjnych dla epkorytamabu stosowanego w populacji docelowej, przez co niemożliwa była ocena skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji. Należy przy tym podkreślić, iż epkorytamab jest terapią zarejestrowaną w leczeniu FL stosunkowo niedawno, tj. w czerwcu 2024 roku w Stanach Zjednoczonych i w sierpniu 2024 - roku w krajach UE. Produkt*

lecniczy Tepkinly jest już refundowany w Polsce w 3. lub kolejnych liniach leczenia u chorych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B [Obwieszczenie MZ], w związku z tym znane są dane z rzeczywistej praktyki klinicznej z zastosowaniem EPKO w zbliżonym wskazaniu hematologicznym;

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

Częstość występowania grup zdarzeń w kohorcie podstawowej na podstawie badania EPCORE NHL-1 wyniosła odpowiednio:

- AE związane z leczeniem o ≥ 3 . stopniu nasilenia: 37,5%;
- SAE związane z leczeniem: 46,9%;
- AE: 98,4%;
- AE o ≥ 3 . stopniu nasilenia: 68,8%;
- AE prowadzące do zgonu: 10,2%;
- SAE: 68,8%;
- TEAE prowadzące do przerwania leczenia: 18,8%.

Badanie	OBS, mediana (IQR) [mies.]	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	EPKO	
					n (%)	N
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem						
EPCORE NHL-1)	17,4 (9,1; 20,9) DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Kohorta podstawowa	Ogółem	Ogółem	119 (93,0)	128
				≥3. stopień	48 (37,5)	
	Kohorta C1 OPT	Ogółem		78 (90,7)	86	
		≥3. stopień		29 (33,7)		
	17,4 (9,1; 20,9) DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Kohorta podstawowa	Ciężkie	Ogółem	60 (46,9)	128
					31 (36,0)	86
Kohorta C1 OPT						

Badanie	OBS, mediana (IQR) [mies.]	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	EPKO	
					n (%)	N
	17,4 (9,1; 20,9) DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Kohorta podstawowa	Prowadzące do przerwania leczenia	Ogółem	5 (3,9)	128
	5,7 (2,9; 7,2) DCO: 8 stycznia 2024 r.	Kohorta C1 OPT			3 (3,5)	86
Zdarzenia niepożądane						
EPCORE NHL-1	17,4 (9,1; 20,9) DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Kohorta podstawowa	Ogółem	Ogółem	126 (98,4)	128
				≥3. stopień	88 (68,8)	
				5.	13 (10,2)	
	5,7 (2,9; 7,2) DCO: 8 stycznia 2024 r.	Kohorta C1 OPT		Ogółem	85 (98,8)	86
				≥3. stopień	46 (53,5)	
	17,4 (9,1; 20,9) DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Kohorta podstawowa	Ciężkie	Ogółem	88 (68,8)	128
					5,7 (2,9; 7,2) DCO: 8 stycznia 2024 r.	Kohorta C1 OPT
	17,4 (9,1; 20,9) DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Kohorta podstawowa	Prowadzące do przerwania leczenia	Ogółem	24 (18,8)	128
					5,7 (2,9; 7,2) DCO: 8 stycznia 2024 r.	Kohorta C1 OPT
Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu						
EPCORE NHL-1	17,4 (9,1; 20,9) DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Kohorta podstawowa	CRS	Ogółem	85 (66,4)	128
				≥3. stopień	2 (1,6)	
	5,7 (2,9; 7,2) DCO: 8 stycznia 2024 r.	Kohorta C1 OPT		Ogółem	42 (48,8)	86
	17,4 (9,1; 20,9) DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Kohorta podstawowa	Zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego^^	Ogółem	8 (6,3)	128

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

Technika analityczna

Zastosowaną techniką analityczną była analiza kosztów-użyteczności (CUA).

Horyzont

Horyzont czasowy analizy został określony jako dożywotni.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, którym w Polsce jest Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej.

Porównanie

- chemioimmunoterapia
- mosunetuzumab

Struktura modelu



Rysunek 1. [AE wnioskodawcy]

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

W analizie skuteczności klinicznej uwzględniono dane z badania EPCORE-NHL-1 obejmującego chorych na chłoniaka grudekowego, przy czym podstawą modelowania były krzywe Kaplana-Meiera dla OS, PFS i TTD z populacji ITT, skorygowane o wpływ zgonów związanych z COVID-19. Do oszacowania długoterminowej skuteczności zastosowano funkcje parametryczne (m.in. rozkład Gompertza, uogólniony gamma, log-normalny), wybrane na podstawie dopasowania do danych KM i statystyk AIC/BIC.

Uwzględnione koszty

W analizie ekonomicznej uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne, zgodnie z aktualną praktyką kliniczną w Polsce. Oceniane były m.in. koszty leków (w różnych liniach leczenia), ich podania, kwalifikacji do programu lekowego, diagnostyki i monitorowania, leczenia zdarzeń niepożądanych, kolejnych linii terapii oraz opieki paliatywnej.

Źródła danych kosztowych obejmowały: dane z badania EPCORE-NHL-1 (m.in. do oszacowania dawkowania), Wykaz leków refundowanych, dane NFZ, Zarządzenia Prezesa NFZ oraz Informator o umowach NFZ za 2025 r. Ceny jednostkowe leków i świadczeń odzwierciedlają obowiązujące taryfikacje oraz założenia umów podziału ryzyka, gdzie dotyczyło to wnioskowanej technologii.

Użyteczności stanów zdrowia

W analizie przyjęto wartości użyteczności stanów zdrowia na podstawie przeglądu systematycznego. Przegląd objął badania oceniające jakość życia chorych z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudekowym, identyfikując 17 publikacji spełniających kryteria włączenia. Wartości użyteczności dla stanów PFS i PD pochodziły głównie z badań wykorzystujących kwestionariusz EQ-5D, przy czym uwzględniano różnice pomiędzy okresem leczenia a czasem po jego zakończeniu.

Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 10. Wyniki analizy podstawowej (perspektywa wspólna) bez RSS

Parametr	EPKO	CIT	MOS
Koszt leku [zł]			
Koszt leczenia [zł]			
Koszt inkrementalny [zł]			
Efekt [QALY]			
Efekt inkrementalny [QALY]			
ICUR [zł/QALY]	-	227 129,96	277 431,27

Tabela 11. Wyniki analizy podstawowej (perspektywa wspólna) z RSS

Parametr	EPKO	CIT	MOS
Koszt leku [zł]			
Koszt leczenia [zł]			
Koszt inkrementalny [zł]			
Efekt [QALY]			

Parametr	EPKO	CIT	MOS
Efekt inkrementalny [QALY]	■	■	■
ICUR [zł/QALY]	■	■	■

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie epkorytamabu w miejsce mosunetuzumabu (MOS) jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania EPKO vs CIT wyniósł 277 431,27 zł/QALY (bez RSS) oraz ■ (z RSS). Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności,¹ o którym mowa w ustawie o refundacji, w przypadku uwzględnienia ceny EPKO bez RSS oraz ■ progu opłacalności przy uwzględnieniu ceny EPKO z RSS.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie epkorytamabu w miejsce chemioimmunoterapii (CIT) jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania EPKO vs MOS wyniósł 227 129,96 zł/QALY (bez RSS) oraz ■ (z RSS). Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, w przypadku uwzględnienia ceny EPKO bez RSS oraz ■ progu opłacalności przy uwzględnieniu ceny EPKO z RSS.

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy przedstawiono również wyniki z perspektywy płatnika publicznego. Jednak ze względu na znikome różnice względem wyników uzyskanych z perspektywy wspólnej, nie zostały one uwzględnione w niniejszej AWA.

■ Szczegóły znajdują się w rozdz. 8 AE wnioskodawcy.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z brakiem przedstawienia badania RCT porównującego ocenianą interwencję z komparatorami w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności** art. 13 ustawy o refundacji.

W związku z powyższym, wnioskodawca oszacował cenę zbytu netto leku Tepkinly, przy której koszt stosowania technologii wnioskowanej nie przewyższa kosztu technologii refundowanej o najkorzystniejszym stosunku kosztów do efektów zdrowotnych (najniższy CUR).

Współczynnik CUR był najkorzystniejszy dla technologii CIT, dlatego zgodnie z art. 13 ustawy o refundacji, ceny zbytu netto dla leku Tepkinly zostały oszacowane względem tego właśnie komparatora.

Z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS:

- Tepkinly 48 mg: ■
- Tepkinly 4 mg: ■

Z perspektywy wspólnej z uwzględnieniem RSS:

- Tepkinly 48 mg: ■
- Tepkinly 4 mg: ■

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, progowa cena zbytu netto leku Tepkinly, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) byłby równy wysokości progu opłacalności, o którym mowa w art. 12 pkt 13 oraz art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, wynosi:

- w porównaniu z MOS (bez RSS):
 - 48 mg: ■
 - 4 mg: ■
- w porównaniu z CIT (bez RSS):
 - 48 mg: ■
 - 4 mg: ■
- w porównaniu z MOS (z RSS):

¹ 217 641 PLN/QALY

- 48 mg: [REDACTED]
- 4 mg: [REDACTED]
- w porównaniu z CIT (z RSS):
 - 48 mg: [REDACTED]
 - 4 mg: [REDACTED]

Wnioskowane ceny zbytu netto dla leku Tepkinly (48 mg: [REDACTED]; 4 mg: [REDACTED]) [REDACTED] od progowych wartości we wszystkich porównaniach uwzględniających RSS. Natomiast w porównaniach bez RSS progowe ceny są niższe od cen wnioskowanych.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

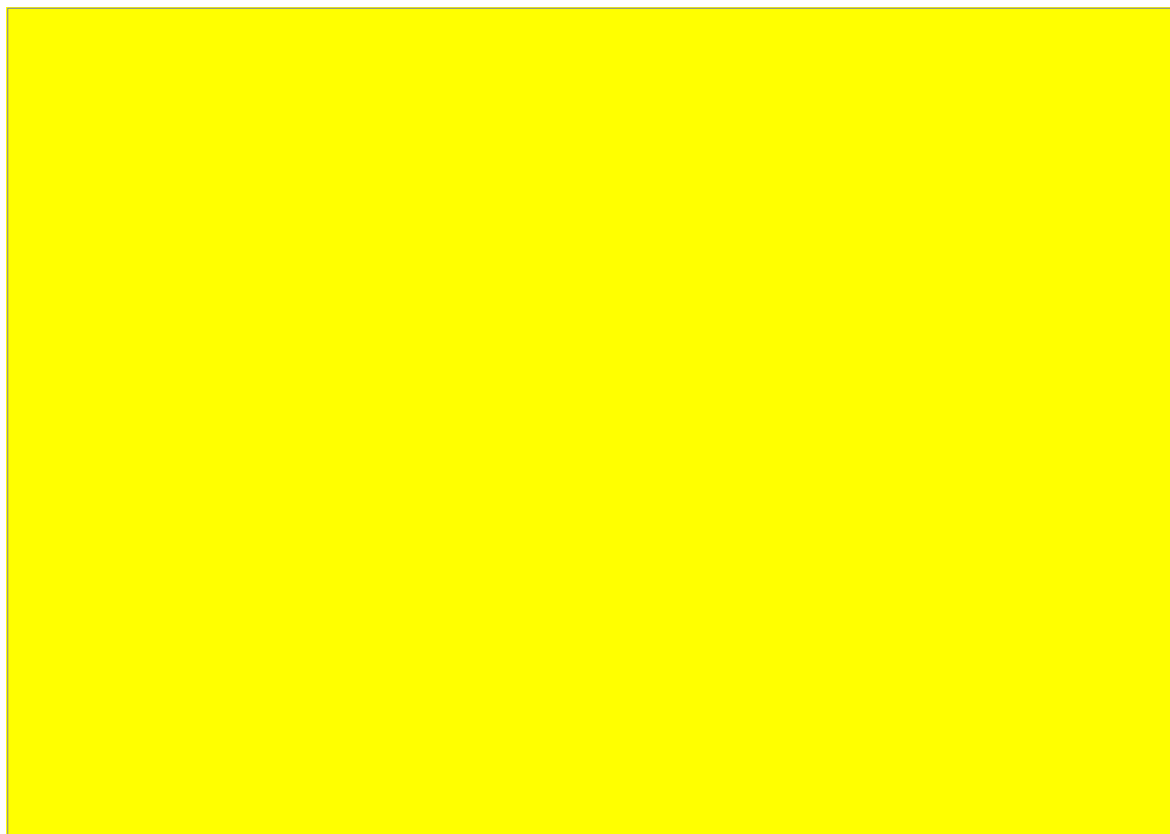
W analizie ekonomicznej przedstawionej przez wnioskodawcę przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości dla porównań epkorytamabu (EPKO) względem chemioimmunoterapii (CIT) oraz mosunetuzumabu (MOS). Testowano wpływ zmian szeregu parametrów na wyniki modelu, w tym m.in. danych kosztowych, parametrów przeżycia oraz użyteczności. [REDACTED]

Wnioskodawca przeprowadził również wielokierunkową (probabilistyczną) analizę wrażliwości, w której uwzględniono parametry uznane za mające potencjalnie największy wpływ na wyniki analizy podstawowej. Dla określonych rozkładów prawdopodobieństwa poszczególnych parametrów przeprowadzono 1000 symulacji metodą Monte Carlo, z wykorzystaniem arkusza kalkulacyjnego MS Excel.

Szczegóły znajdują się na rysunkach poniżej.



Rysunek 2. [REDACTED] [AE]
wnioskodawcy]



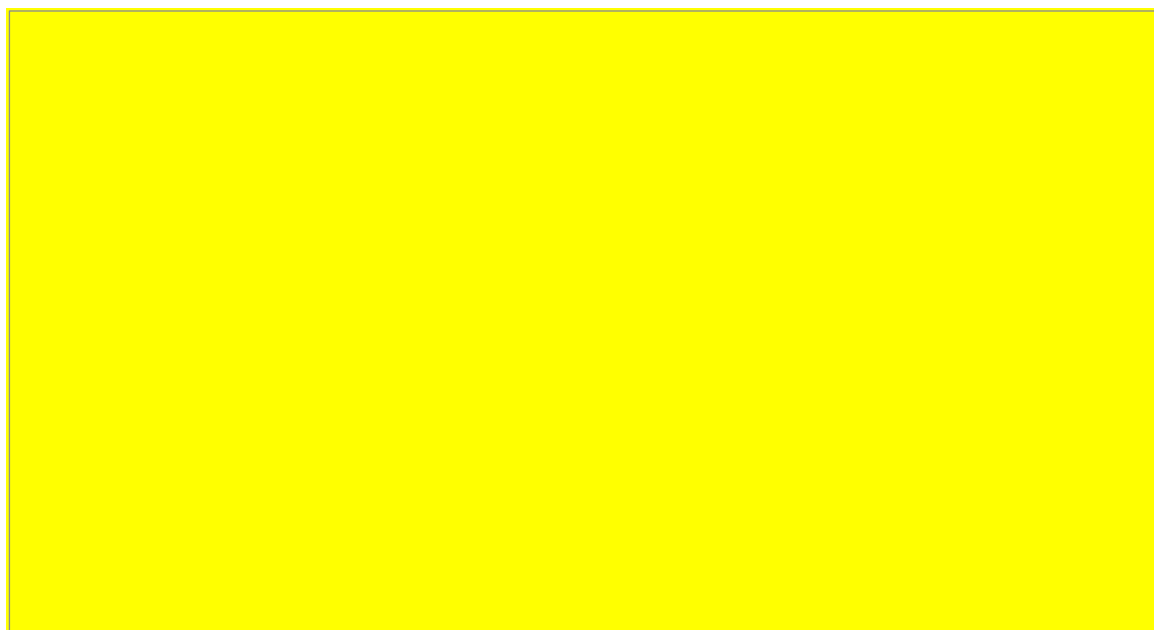
Rysunek 3. [redacted] [AE wnioskodawcy]

Wnioskodawca przedstawił również krzywe akceptowalności kosztów, które ilustrują prawdopodobieństwo uznania technologii za kosztowo efektywną z perspektywy płatnika publicznego w scenariuszu uwzględniającym mechanizm RSS.

Szczegóły znajdują się na rysunkach poniżej.



Rysunek 4. [redacted] [AE wnioskodawcy]



Rysunek 5.

[AE wnioskodawcy]

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 12. 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	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	NIE	Omówiono w rozdziale 3.6.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont czasowy analizy został określony jako dożywotni.
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 jedno- oraz wielokierunkową analizę wrażliwości

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (rozdz. 12 AE wnioskodawcy):

- W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywotni). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości i analizie scenariuszy.

- *Przyjęcie parametrów klinicznych (wiek, masa ciała, wzrost) dla chorych na podstawie badania EPCORE-NHL-1 związane jest z faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce.*
- *Przyjęto, że uwzględnione w modelu druga i trzecia linia leczenia nie będą miały wpływu na PFS i OS prezentowany w Analizie klinicznej (jedynie dane z badań klinicznych uwzględnionych w Analizie klinicznej posłużyły do modelowania wyników zdrowotnych w modelu). Dzięki temu, wyniki modelu są bardziej elastyczne (możliwa jest łatwa modyfikacja kolejnych linii leczenia) oraz nie podlegają dodatkowemu ograniczeniu, jakie wiąże się z syntezą wyników zdrowotnych dla poszczególnych linii leczenia.*
- *Ponieważ zestaw badań diagnostycznych wskazany w ramach wnioskowanego programu lekowego nie różni się w zasadniczych kwestiach od badań wykonywanych w ramach Programu lekowego B.12.FM. Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85) przyjęto, że koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia będzie identyczny w przypadku leczenia wnioskowaną technologią.*
- *Ograniczenie wiąże się z oparciem analizy dla porównania wnioskowanej technologii medycznej z komparatorami na wynikach analizy MAIC. Należy jednak mieć na uwadze fakt, że nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących analizowane technologie medyczne (Analiza kliniczna).*
- *Ponadto przyjęto, że jeden rok ma 365,25 dni.*
- *Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.*
- *Dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki, przeprowadzono analizę wrażliwości*

Ograniczenia zidentyfikowane przez Analityków Agencji:

- Wszystkie ograniczenia wynikające z analizy klinicznej stanowią także ograniczenia analizy ekonomicznej. Z uwagi na fakt, że analiza ekonomiczna opiera się na danych klinicznych, wszelkie niepewności, ograniczenia metodologiczne lub brak jednoznaczności w wynikach badań klinicznych przekładają się bezpośrednio na ograniczenia w ocenie efektywności kosztowej.

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

W toku prac nad weryfikacją analiz wnioskodawcy przeprowadzono walidację elektronicznej wersji modelu, w ramach której analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów obliczeniowych.

Model przedstawiony przez wnioskodawcę oparty jest na trzy-stanowym modelu Markowa, który odpowiada naturalnemu przebiegowi chłoniaka grudkowego i jest zgodny z wytycznymi AOTMiT oraz międzynarodowymi standardami HTA. Przyjęto dożywny horyzont czasowy, co zostało odpowiednio uzasadnione, a model uwzględnia zmienność ryzyk w czasie. Efekty zdrowotne wyrażono w QALY, jakość życia oparto na danych EQ-5D, a komparatory i dane kliniczne dobrano właściwie. Zastosowano odpowiednie techniki ekstrapolacji oraz dyskontowania. Całościowo model jest poprawnie skonstruowany i nie zawiera istotnych błędów metodologicznych.

Analitycy Agencji, w ramach pisma dotyczącego niespełnienia minimalnych wymagań, wskazali, iż w analizach klinicznej oraz ekonomicznej nie przedstawiono porównania epkorytamabu z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, zgodnie z § 4 i § 5 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań. Zwrócono uwagę, że jako komparatory uwzględniono mosunetuzumab oraz grupę terapii chemioimmunologicznych (CIT), w skład której wchodzi również schematy terapeutyczne obejmujące autologiczny przeszczep komórek macierzystych (autoSCT). Skuteczność CIT oszacowano na podstawie danych z retrospektywnego badania kohortowego SCHOLAR-5, jednakże nie wskazano jednoznacznie zakresu stosowanych w nim interwencji. Ponadto, nie przedstawiono dowodów potwierdzających terapeutyczną równowagę poszczególnych schematów CIT, co – w ocenie Agencji – podważa zasadność ich zbiorczego traktowania jako jednej technologii alternatywnej. W konsekwencji każda z tych interwencji powinna zostać rozpatrzona oddzielnie jako odrębna technologia alternatywna.

Wnioskodawca odniósł się do uwagi Agencji, wskazując, że chociaż autologiczny przeszczep komórek macierzystych (ASCT) został wymieniony w analizie problemu decyzyjnego

W wariancie podstawowym modelu wykorzystano wyniki skuteczności klinicznej pochodzące z wariantu analizy klinicznej uwzględniającej cenzorowanie zgonów z powodu COVID z badania EPCORE-NHL1. Zastosowana korekta miała istotny wpływ na wyniki analizy klinicznej (przedstawiono w rozdziale 4.2.1. niniejszego opracowania) jednak parametr ten nie został przetestowany przez wnioskodawcę w ramach przeprowadzonych analiz wrażliwości w porównaniach z mosunetuzumabem (przetestowano go w oszacowaniach względem CIT). W porównaniu z mosunetuzumabem przetestowano brak różnic między interwencjami.

Użyteczności stanów zdrowia pochodziły z badania EPCORE-NHL-1 oraz raportów NICE TA892 i Wild 2006, przy czym różne warianty zostały przeanalizowane w ramach analizy scenariuszy. Horyzont czasowy, struktura modelu i funkcje ekstrapolacyjne zostały przetestowane. Koszty leków i procedur medycznych oparte są na danych m.in. NFZ i danych przetargowych. Uwzględniono także koszt monitorowania, leczenia działań niepożądanych i kolejnych linii terapii. Najbardziej wrażliwe parametry zostały poddane analizie wrażliwości, a ich źródła są wskazane. Nie stwierdzono pominięcia danych, które mogłyby istotnie wpłynąć na wynik analizy.

Wnioskodawca wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną, ocenę konwergencji oraz walidację zewnętrzną.

Walidacja wewnętrzna została przeprowadzona i obejmowała testowanie skrajnych wartości parametrów, zgodność sum kosztów i QALY w ujęciu cyklicznym i całkowitym, a także spójność odsetków chorych w poszczególnych stanach w kolejnych cyklach. Do analizy nie załączono odrębnego raportu z walidacji, przedstawiono jedynie opis wykonanych działań, bez szczegółowych wyników, co ogranicza możliwość pełnej weryfikacji przez Agencję.

W ramach oceny konwergencji przeprowadzono przegląd literatury, jednak nie zidentyfikowano modeli porównawczych.

Walidacja zewnętrzna nie została wykonana ze względu na brak dostępnych danych długoterminowych oraz zmienność schematów leczenia w praktyce klinicznej.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w implementacji formuł. Opis i działanie modelu są spójne, a obliczenia zgodne z deklarowanymi założeniami. Zakres przeprowadzonej walidacji uznać należy za ograniczony, jednak brak uchybień obliczeniowych potwierdza poprawność techniczną modelu.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

W związku z ograniczeniami przedstawionymi w rozdziale 5.3.1. przeprowadzono obliczenia własne polegające na modyfikacji parametrów modelu. W tabelach poniżej przedstawiono zestawienie parametrów wraz z ich wpływem na analizę.

Tabela 13. Opis scenariuszy analizy krokowej Agencji

Scenariusz analizy	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie AOTMiT
1		
2		

Tabela 14. Wyniki scenariuszowej analizy krokowej – wyniki farmakoekonomiczne oraz ceny progowe (oszacowania Agencji)

Scenariusz analizy	ΔKoszt [zł]	ΔQALY	ICUR [PLN/QALY]	Progowa CZN [PLN/opak.]	
				4 mg	48 mg
Vs CIT					
BC wnioskodawcy					
1					
2					
Łącznie					
Vs MOS					
BC wnioskodawcy					
1					
2					
Łącznie					

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 analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektyw płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz wspólnej płatnika i pacjentów.

Horyzont

Analizę przeprowadzono w horyzoncie 2-letnim.

Model

Model wpływu na budżet oparto o założenia i strukturę modelu ekonomicznego. Strukturę wykorzystanego drzewa decyzyjnego przedstawiono w rozdziale 5.1.1. niniejszego raportu.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Wartość wejściową do oszacować wielkości populacji docelowej przyjęto na podstawie przeprowadzonego przez wnioskodawcę wśród polskich ekspertów badania ankietowanego oraz opinii eksperckich z Analizy Weryfikacyjnej dla produktów Lunsumio (OT.423.1.47.2023).

Koszty

Uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków (podawanych w pierwszej i w kolejnych liniach leczenia);
- koszty przepisania i podania leków;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty leczenia paliatywnego;
- koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego;
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 15. 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		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Tabela 16. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Bez RSS		Z RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	21 920 381,42	61 705 445,79		
Koszty pozostałe	-6 338 870,58	-16 986 518,72		
Koszty sumaryczne	15 581 510,84	44 718 927,07		

6.2.1. Wyniki analiz wrażliwości

Tabela 17. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości (w wariancie z RSS)

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Wynik inkrementalny (PLN) wariant minimalny		Wynik inkrementalny (PLN) wariant prawdopodobny		Wynik inkrementalny (PLN) wariant maksymalny	
				I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Wartość z analizy podstawowej	n/d		n/d						
PFS - EPKO	Generalised gamma	alter	Exponential						
	Generalised gamma	alter	Gamma						
	Generalised gamma	alter	Gompertz						
	Generalised gamma	alter	Loglogistic						
	Generalised gamma	alter	Lognormal						
OS - EPKO	Lognormal	alter	Exponential						
	Lognormal	alter	Gamma						
	Lognormal	alter	Gompertz						
	Lognormal	alter	Loglogistic						
	Lognormal	alter	Generalised gamma						
TTD - EPKO	Exponential	alter	Lognormal						
	Exponential	alter	Gamma						
	Exponential	alter	Gompertz						
	Exponential	alter	Loglogistic						
	Exponential	alter	Generalised gamma						
RDI EPKO	0,96	alter	1,00						
Udziały EPKO w 1 roku 10% większe	0,24	alter	0,26						
Udziały EPKO w 1 roku 10% mniejsze	0,24	alter	0,21						
Udziały EPKO w 2 roku 10% większe	0,51	alter	0,56						
Udziały EPKO w 2 roku 10% mniejsze	0,51	alter	0,46						

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 18. 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?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
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?	TAK	-
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	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	-

Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę:

- Liczebność populacji docelowej oraz udziały w rynku technologii wnioskowanej i komparatorów w poszczególnych scenariuszach analizy określono na podstawie wyników badania ankietowego.
- W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach istniejącej grupy limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.1.
- Dodatkowo przyjęto, że przeciętny rok trwa dokładnie 365,25 dni.
- Dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki, przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Oszacowania analizy wpływu na budżet oparto o przebieg markowa wykorzystany w analizie ekonomicznej w związku z czym ograniczenia analizy ekonomicznej przedstawione w rozdziale 5.3.1. niniejszego opracowania odnoszą się również do analizy wpływu na budżet.

W analizie wykorzystano parametry skuteczności klinicznej pochodzące z badania EPCORE-NHL1 (OS, PFS oraz TTD). W analizie wrażliwości testowano alternatywne rozkłady dla poszczególnych parametrów, nie testowano jednak wpływu zastosowanego cenzorowania zgonów z badania na wyniki analizy (opisano w rozdziałach 4.1.4. oraz 5.3.1.).

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

W związku z ograniczeniami przedstawionymi w rozdziale 5.3.1. przeprowadzono obliczenia własne polegające na modyfikacji parametrów modelu. W tabelach poniżej przedstawiono zestawienie parametrów wraz z ich wpływem na analizę.

Tabela 19. Opis scenariuszy analizy krokowej Agencji

Scenariusz analizy	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie AOTMiT
1		
2		

Tabela 20. Wyniki scenariuszowej analizy krokowej – wyniki inkrementalne

Scenariusz analizy	Wariant minimalny		Wariant prawdopodobny		Wariant maksymalny	
	1 rok	2 rok	1 rok	2 rok	1 rok	2 rok
BC wnioskodawcy						
1						
2						
Łącznie						

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwaga do AWA zgłosił ankietowany przez Agencję ekspert. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Zestawienie wybranych zapisów programu lekowego z uwagami eksperta

Zapisy programu	Dominik Romiński, Prezes Stowarzyszenia Kierunek Zdrowie
Określenie czasu leczenia w programie	<i>Korzystne dla pacjentów. Wprowadzenie nowych bispecyfików nie ogranicza możliwości terapeutycznych wyłącznie gilotinabem, który umożliwia podanie wyłącznie 12 cykli, jako maksimum leczenia, co jest znacznym ograniczeniem możliwości terapeutycznych w 3. linii.</i>
Dawkowanie	<i>Sposób podania jest przełomowy w terapiach chłoniaków. Wszystkie dożylne terapie zwiększają dyskomfort związany z podaniem, powodują dużo więcej odczynów alergicznych. Skrócony czas podania umożliwia przyjęcie większej liczby pacjentów oczekujących na wizytę.</i>

W piśmie zlecającym przekazanym przez Ministerstwo Zdrowia zawarto dodatkową prośbę o przedstawienie przez Agencję opinii w zakresie zasadności zmiany zapisu jednego z kryteriów kwalifikacji do terapii mosunetuzumabem w monoterapii, realizowanej w ramach programu lekowego B.12.FM.

Tabela 22. Zestawienie zapisu oraz propozycji zmiany zapisu dotyczących kwalifikacji do monoterapii mosunetuzumabem w ramach PL B.12.FM

Aktualny zapis w programie lekowym B.12.FM. (cz. I. pkt. 1.2.3.2) – dla terapii mosunetuzumab w monoterapii	Propozycja zapisu
<i>stosowano uprzednio co najmniej dwie linie leczenia chłoniaka grudkowego, w tym przeciwciała anti-CD20 i lek alkilujący</i>	<i>stosowano uprzednio co najmniej dwie linie leczenia chłoniaka grudkowego, w tym przeciwciała anti-CD20 i lek alkilujący <u>lub</u> <u>lenalidomid</u></i>

Proponowana zmiana zapisu została zgłoszona przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie hematologii na etapie opiniowania programu lekowego dotyczącego produktu Tepkinly. Celem tej zmiany było ujednolicenie zapisów dotyczących wcześniej stosowanych terapii w odniesieniu do mosunetuzumabu i epkorytamabu, zwłaszcza, że zgodnie z opinią Konsultanta, schemat R-lenalidomid stanowi obecnie standard leczenia zarówno w pierwszej, jak i drugiej linii terapii chłoniaka grudkowego.

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi (NCI 2025, ASK 2025, NCCN 2025), do których dotarli analitycy Agencji, lenalidomid jest wskazywany jako standardowa opcja terapeutyczna w leczeniu opornego lub nawrotowego chłoniaka grudkowego i może być stosowany w ramach wcześniejszych linii leczenia – przed zastosowaniem mosunetuzumabu.

Jednocześnie należy zauważyć, że obowiązujące zapisy programu lekowego B.12.FM, dotyczące trzeciej linii leczenia chłoniaka grudkowego z zastosowaniem epkorytamabu, nie precyzują rodzaju terapii zastosowanych w ramach dwóch wcześniejszych linii leczenia.

Tabela 23. Zestawienie wybranych zapisów ChPL Tepkinly oraz ChPL Lunsumio

ChPL Tepkinly ²	ChPL Lunsumio ²
Produkt leczniczy Tepkinly w monoterapii jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (ang. follicular lymphoma, FL) po dwóch lub większej liczbie linii terapii ogólnoustrojowej.	Produkt leczniczy Lunsumio w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym (ang. follicular lymphoma, FL), którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe.

Zapisy ChPL Tepkinly i ChPL Lunsumio są zbieżne i zawierają informacje o zastosowaniu uprzednio co najmniej dwóch terapii układowych/ogólnoustrojowych.

² <https://www.gov.pl/web/zdrowie/projekt-obwieszczenia-ministra-zdrowia-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-ktory-wejdzie-w-zycie-1-lipca-2025-r> [dostęp 26.07.2025]

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania epkorytamabu / leku Tepkinly w leczeniu chorych dorosłych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym 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 14.07.2025 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *epcoritamab*, *relapsed / refractory follicular lymphoma (FL)* oraz *tepkinly*.

Odnaleziono jedną rekomendację dot. produktu leczniczego Tepkinly w leczeniu chłoniaka grudkowego wydaną przez niemiecką Agencję HTA G-BA 2025. Agencja uznała, że brak jest dowodów na dodatkową korzyść terapeutyczną leku względem dostępnych opcji leczenia, co oznacza, że epkorytamab nie otrzymał pozytywnej rekomendacji w tym wskazaniu. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 24. Rekomendacje refundacyjne dla epkorytamabu w leczeniu chłoniaka grudkowego

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
G-BA 2025	Leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym (FL) po co najmniej dwóch liniach wcześniejszej terapii.	W materiałach niemieckiej agencji HTA (G-BA) z marca 2025 oceniono lek epkorytamab (Tepkinly) w nowym wskazaniu: leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym (FL) po co najmniej dwóch liniach wcześniejszej terapii. Producent dostarczył dane z jednoramiennego badania klinicznego GCT3013-01, które obejmowało pacjentów z różnymi podtypami chłoniaków B-komórkowych. Głównym problemem był brak grupy kontrolnej, co uniemożliwiło bezpośrednie porównanie z tzw. „zweckmäßige Vergleichstherapie” (zalecaną terapią porównawczą), którą G-BA określił jako indywidualizowaną terapię z wykorzystaniem m.in. bendamustyny z obinutuzumabem, lenalidomidu z rytuksymabem, monoterapii rytuksymabem, mosunetuzumabu lub Tisagenlecleucel (CAR-T). Z uwagi na brak odpowiednich danych porównawczych, G-BA uznał, że nie można stwierdzić dodatkowego efektu terapeutycznego epkorytamabu względem dostępnych terapii. Tym samym, lek nie uzyskał pozytywnej rekomendacji, a jego dodatkowa wartość terapeutyczna została oceniona jako nieudowodniona.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 25. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

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

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Tepkinly jest finansowany w 9 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Źródła

Materiały wnioskodawcy			
APD	Tepkinly (epkorytamab) stosowany w monoterapii w leczeniu chorych dorosłych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym. Analiza problemu decyzyjnego. [redacted] [redacted]. Warszawa 2025.		
AKL	Tepkinly (epkorytamab) stosowany w monoterapii w leczeniu chorych dorosłych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym. Analiza kliniczna. [redacted] [redacted]. Warszawa 2025.		
AE	Tepkinly (epkorytamab) stosowany w monoterapii w leczeniu chorych dorosłych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym. Analiza ekonomiczna. [redacted] [redacted]. Warszawa 2025.		
BIA	Tepkinly (epkorytamab) stosowany w monoterapii w leczeniu chorych dorosłych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym. Analiza wpływu na budżet. [redacted] [redacted]. Warszawa 2025.		
Uzupełnienia analiz	Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań. Tepkinly (epkorytamab) stosowany w monoterapii w leczeniu chorych dorosłych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym. [redacted]. Warszawa 2025.		
Badania pierwotne i wtórne			
EPCORE NHL-1	Linton KM, Vitolo U, Jurczak W, Lugtenburg PJ, Gyan E, Sureda A, Christensen JH, Hess B, Tilly H, Cordoba R, Lewis DJ, Okada C, Hutchings M, Clausen MR, Sancho JM, Cochrane T, Leppä S, Chamuleau MED, Gernhardt D, Altıntaş I, Liu Y, Ahmadi T, Dinh MH, Hoehn D, Favaro E, Elliott B, Thieblemont C, Vose JM. Epcoritamab monotherapy in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (EPCORE NHL-1): a phase 2 cohort of a single-arm, multicentre study. Lancet Haematol. 2024 Aug;11(8):e593-e605. doi: 10.1016/S2352-3026(24)00166-2. Epub 2024 Jun 15. PMID: 38889737.		
GO29781	Stephen J. Schuster, Laurie H. Sehn, Nancy L. Bartlett, Matthew Matasar, Sarit Assouline, Pratyush Giri, John Kuruvilla, Mazyar Shadman, Chan Y. Cheah, Sascha Dietrich, Keith Fay, Matthew Ku, Loretta J. Nastoupil, Michael C. Wei, Shen Yin, Iris To, Jiangeng Huang, Antonia Kwan, Elicia Penuel, L. Elizabeth Budde; Mosunetuzumab Monotherapy Continues to Demonstrate Durable Responses in Patients with Relapsed and/or Refractory Follicular Lymphoma after ≥2 Prior Therapies: 3-Year Follow-up from a Pivotal Phase II Study. Blood 2023; 142 (Supplement 1): 603. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2023-173692		
SCHOLAR 5	Ghione P, Palomba ML, Ghesquieres H, Bobillo S, Patel AR, Nahas M, Kanter S, Deighton K, Hatswell A, Ma L, Limbrick-Oldfield EH, Snider JT, Wade SW, Riberio MT, Radford J, Beygi S, Gribben J. Treatment patterns and outcomes in relapsed/refractory follicular lymphoma: results from the international SCHOLAR-5 study. Haematologica. 2023 Mar 1;108(3):822-832. doi: 10.3324/haematol.2022.281421. PMID: 36263843; PMCID: PMC9973479.		
Rekomendacje kliniczne i finansowe			
G-BA 2025	https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11276/2025-03-06_AM-RL-XII_Epcoritamab_D-1106_TrG.pdf [dostęp 15.07.2025]		
NCCN 2025	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) B-Cell Lymphomas Version 2.2025 — February 10, 2025		
AHS 2025	Cancer Care Alberta, Alberta Health Services (202 4). Clinical Practice Guideline on Lymphoma, Version 20]. Accessed [07.2025]. Available from: www.ahs.ca/guru		
NCI 2024	PDQ Adult Treatment Editorial Board. PDQ Non-Hodgkin Lymphoma Treatment. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Updated 22.08.2024 Available at: https://www.cancer.gov/types/lymphoma/patient/adult-nhl-treatment-pdq . Accessed 15.07.2025 [PMID: 26389337]		
Pozostałe publikacje			
ChPL Tepkinly	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tepkinly (https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/tepkiny-epar-product-information_pl.pdf) Ostatnia aktualizacja: 30/10/2024		