



Rekomendacja nr 119/2025

z dnia 29 sierpnia 2025 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie oceny leku Tepkinly (epkorytamab) w ramach programu lekowego
„Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Tepkinly (epkorytamab) w ramach programu lekowego B.12.FM. „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”.

Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy zasadności wprowadzenia do refundacji w programie lekowym (PL) B.12.FM. kolejnego przeciwciała bispecyficznego, tj. epkorytamabu (EPCO), który jest podawany podskórnie. Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (FL) po co najmniej dwóch liniach terapii ogólnoustrojowej.

Aktualnie chorzy w rozpatrywanym wskazaniu kwalifikujący się do leczenia w PL B.12.FM. mogą skorzystać z mosunetuzumabu (MOS; postać dożylna) i obinutuzumabu (OBI; postać dożylna) w skojarzeniu z bendamustyną (BEN). Ponadto pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie FL mają dostępne leki w katalogu chemioterapii (CIT; w tym gemcytabina, lenalidomid, bendamustyna). Wszystkie odnalezione wytyczne postępowania klinicznego (3) zalecają w ocenianym wskazaniu terapię MOS i CAR-T, natomiast EPCO jest wskazywany tylko w wytycznych NCCN.

Ocena skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii w przypadku porównania z MOS i CIT opiera się na wynikach, przeprowadzonego przez wnioskodawcę, niezakotwiczonego porównania pośredniego (MAIC), natomiast dla schematu OBI+BEN została pominięta z uwagi na brak dostępu do danych pozwalających na wykonanie takiego porównania. Należy nadmienić, że część badań była prowadzona w okresie pandemii, dlatego też analizę zrealizowano w dwóch wariantach tj. z i bez dopasowania danych względem COVID. Powyższe wpływa na znaczną niepewność wnioskowania na podstawie wyników uzyskanych z analizy. Podsumowując wyniki w zakresie przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)

[Redacted text block]

W analizie bezpieczeństwa dla EPCO (opartej na badaniu jednoramiennym) wykazano, że zdarzenia niepożądane (AE) związane z leczeniem o ≥ 3 . stopniu nasilenia wystąpiły u 37,5% pacjentów, a ciężkie zdarzenia nieporządne (SAE) związane z leczeniem u 46,9%.

Wartość oszacowanego współczynnika ICUR, przy uwzględnieniu RSS w tym obowiązującego dla MOS, w wariancie z korektą COVID dla porównania EPCO z MOS i CIT znajduje się poniżej progu opłacalności zatem wnioskowana technologia jest efektywna kosztowo. W wariancie bez korekty COVID dla porównania EPCO z MOS [Redacted text], a z CIT ICUR jest powyżej progu opłacalności, zatem EPCO nie jest efektywna kosztowo. Główna niepewność oszacowań wynika z ograniczeń analizy klinicznej.

Przy uwzględnieniu obowiązujących RSS dla MOS, wydatki płatnika publicznego w ciągu pierwszych dwóch lat wzrosną w wariancie z RSS i uwzględnieniem korekty COVID o [REDAKTOWANE], a bez korekty COVID o [REDAKTOWANE]. Podstawowa niepewność wyników związana jest z oszacowaniami wielkości populacji docelowej.

Podsumowując, lek z uwagi na jego podskórną formę podania mógłby stanowić opcję terapeutyczną w ocenianym wskazaniu dającą możliwość lepszego dopasowania leczenia do indywidualnych potrzeb pacjenta. Niemniej, ze względu na ograniczenia dostępnych danych i wysoką niepewność wyników przedłożonych przez wnioskodawcę analiz w szczególności wynikającą z zastosowanej korekty COVID wpływającej na zmianę wyników i wnioskowania z analizy klinicznej i ekonomicznej, a także z krótkiego okresu obserwacji uniemożliwiającego pełną ocenę skuteczności, refundację EPCO uznaje się na tym etapie za przedwczesną.

W związku z powyższym, mając na uwadze niepewności w zakresie przeprowadzonych analiz, uwzględniając Stanowisko Rady Przejrzystości, w ocenie Prezesa Agencji finansowanie wnioskowanej technologii jest niezasadne.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Tepkinly, epcoritamab, roztwór do wstrzykiwań, 48 mg, 1 fiol. 0,8 ml, GTIN: 08054083026497, proponowana cena zbytu netto (CZN): [REDAKTOWANE], i 4 mg/0,8 ml, 1 fiol. 0,8 ml, GTIN: 08054083026503, proponowana CZN: [REDAKTOWANE], w ramach programu lekowego B.12.FM., z bezpłatnym poziomem odpłatności dla pacjenta, w istniejącej grupie limitowej 1308.0, Epkorytamab.

Problem zdrowotny

Chłódniak grudkowy (FL) należy do grupy chłoniaków nieziarniczych (NHL). Wywodzi się z limfocytów B ośrodków rozmnażania grudek chłonnych i stanowi 15-20% wszystkich przypadków NHL oraz 70% chłoniaków indolentnych (powolnych). Pomimo powolnego przebiegu FL ma zbliżony do postaci agresywnych wpływ na jakość życia chorych. Rokowanie uwarunkowane jest m.in.: 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 gwałtownie spada w kolejnych liniach leczenia. Chorzy z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (R/R FL) po ≥ 2 . wcześniejszych liniach terapii stanowią grupę o szczególnie złych rokowaniach.

W Europie Zachodniej roczna zapadalność na FL wynosi 5/100 tys. osób, w Polsce rzadziej.

Z danych NFZ za 2024 rok wynika, że w ramach programu lekowego B.12.FM z leczenia mosunetuzumabem skorzystało łącznie 27 pacjentów (pierwsze podanie leku odnotowano 2 lipca), a z obinutuzumabu w skojarzeniu z bendamustyną 111 pacjentów.

Według szacunków własnych eksperta klinicznego ankietowanego przez Agencję aktualnie w Polsce w ocenianym wskazaniu jest ok. 400 osób.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie finansowane w polskiej praktyce klinicznej za komparator dla Tepkinly (epcoritamabum) wnioskodawca uznał: MOS w monoterapii, schemat OBI+BEN, chemioimmunoterapię (CIT)¹.

Wybór komparatorów uznaje się za zasadny. Należy jednak podkreślić, że technologie ujęte w CIT zostały potraktowane zbiorczo jako jedna technologia alternatywna, co w ocenie Agencji nie jest

¹ CIT rozumiana jako, 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: R-CVP - schemat chemioterapii zawierający cyklofosfamid, winkrystynę, prednizon w skojarzeniu z rytuksymabem; R-CHOP - schemat chemioterapii zawierający cyklofosfamid, doksorubicynę, winkrystynę, prednizon w skojarzeniu z rytuksymabem; R-ICE - schemat chemioterapii zawierający ifosfamid, karboplatinę i etopozyd w skojarzeniu z rytuksymabem; BGD - schemat chemioterapii zawierający bendamustynę, gemcytabinę i deksametazon; R-ESHAP - schemat chemioterapii zawierający etopozyd, metyloprednizolon, cytarabinę, cisplatinę w skojarzeniu z rytuksymabem; R-GemOx - schemat chemioterapii zawierający gemcytabinę, oksaliplatinę

uzasadnione w szczególności ze względu na nie ujęcie w analizach wnioskodawcy dowodów potwierdzających terapeutyczną równowagę poszczególnych schematów. Szczegółowo omówiono w Analizie Weryfikacyjnej Agencji (AWA).

Opis wnioskowanego świadczenia

Epkorytamab (EPCO) jest humanizowaną immunoglobuliną G1 (IgG1) – przeciwciałem bispecyficznym skierowanym przeciwko antygenom CD3 na limfocytach T (komórek układu odpornościowego) i CD20 na limfocytach B (w tym komórek nowotworowych). EPCO działa poprzez przyłączanie się do komórek odpornościowych organizmu i komórek nowotworowych, łącząc je razem, tak aby układ odpornościowy mógł zniszczyć komórki nowotworowe.

Zgodnie z ChPL Tepkinly jest wskazany m.in.: w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie FL po dwóch lub większej liczbie linii terapii ogólnoustrojowej. Wnioskowane wskazanie jest zgodne z ww. wskazaniem rejestracyjnym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z przyjętymi komparatorami, w związku z tym wnioskodawca ocenę skuteczności EPCO z MOS oraz z CIT oparł o wyniki niezakotwiczonego porównania pośredniego (MAIC). Porównanie EPCO z OBI+BEN zostało pominięte przez wnioskodawcę z uwagi na brak dostępu do danych pozwalających na przeprowadzenie porównania pośredniego. Do analizy wnioskodawcy włączono dla ocenianej interwencji badanie jednoramienne II fazy EPCORE-NHL1 (EPCO; [redacted]), a dla komparatorów badanie RCT II fazy GO29781 (MOS; [redacted]) i retrospektywne, kohortowe SCHOLAR-5 (CIT).

Wnioskodawca nie odnalazł przeglądów systematycznych ani badań efektywności rzeczywistej (RWE) spełniających kryteria włączenia dla interwencji i populacji.

Szczegółowy opis wszystkich publikacji włączonych do analizy oraz ich wyniki znajdują się w Analizie Klinicznej wnioskodawcy (AKL).

Skuteczność kliniczna

[redacted]

EPCO vs CIT (EPCORE, SCHOLAR-5)

[redacted]

EPCO vs MOS (EPCORE, GO29781)

[redacted]

Bezpieczeństwo

EPCO (EPCORE)

Częstość występowania grup zdarzeń 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%; zdarzenia niepożądane powstałe w trakcie leczenia prowadzące do przerwania leczenia: 18,8%.

Dodatkowe informacje w zakresie bezpieczeństwa

ChPL Tepkinly

Wg ChPL Tepkinly najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 20\%$) były zespół uwalniania cytokin (CRS), reakcje w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, zakażenie wirusowe, neutropenia, ból mięśniowo-szkieletowy, gorączka i biegunka.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z przyjętymi komparatorami, a także brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego EPCO z OBI+BEN.

Pozostałe ograniczenia omówiono w AWA oraz AKL wnioskodawcy.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

W ramach zaproponowanego RSS podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się,

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy (analiza użyteczności kosztów (CUA); horyzont dożywności, perspektywa płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólna) stosowanie EPCO w miejsce CIT i MOS jest droższe i skuteczniejsze. W perspektywie NFZ (wspólna - wyniki zbliżone) dla porównania (wyniki dla danych z zastosowaniem korekty COVID):

- EPKO vs CIT – ICUR wynosi [] zł/QALY z RSS (227 198,88 zł/QALY bez RSS), w wariancie z RSS progowa CZN [] zł (dawka 48 mg.) i [] zł (dawka 4 mg.).
- EPKO vs MOS – ICUR wynosi [] zł/QALY z RSS (277 515,28 zł/QALY bez RSS); w wariancie z RSS progowa CZN [] zł (dawka 48 mg) i [] zł (dawka 4 mg.).

Różnica w QALY to [] (CIT) i [] (MOS) na korzyść ocenianej interwencji.

Ograniczenia

Główny wpływ na niepewność oszacowań mają ograniczenia analizy klinicznej, które przekładają się na założenia przyjęte w modelu ekonomicznym (w szczególność dotyczące zastosowania bądź nie korekty COVID). Ponadto w obliczeniach wnioskodawcy uwzględniono oficjalne ceny dla komparatora (MOS) opublikowane w obwieszczeniu MZ. Pozostałe ograniczenia omówiono w AWA.

Obliczenia Agencji

Uwzględniono obowiązujący RSS dla MOS oraz [REDACTED]. Zgodnie z [REDACTED]

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 907).

Zachodzi art. 13. ust. 3. ustawy o refundacji, a wartość CZN względem CIT w perspektywie NFZ (wspólna – wyniki zbliżone) w wariantcie z RSS wynosi [REDACTED]

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Liczebność populacji docelowej oszacowano na: [REDACTED] pacjentów w I., [REDACTED] w II. roku analizy w scenariuszu nowym.

Zgodnie z obliczeniami wnioskodawcy objęcie refundacją EPKO spowoduje, odpowiednio w I. i II roku refundacji, wzrost wydatków płatnika o [REDACTED] z RSS (15,6 mln zł bez RSS) [REDACTED] z RSS (44,7 mln zł bez RSS) – perspektywa NFZ (wspólna – wyniki zbliżone).

Koszt Tepkinly wyniosą w wariantcie z RSS [REDACTED], [REDACTED] odpowiednio w kolejnych latach refundacji.

W analizie wrażliwości zakres zmienności wyników wahał się od +26 [REDACTED] do -26% [REDACTED]

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność związana z określeniem wielkości populacji docelowej oraz kształtowania się udziałów w rynku analizowanych leków.

Obliczenia Agencji

W wariantcie uwzględniającym wyniki z korektą COVID i aktualny RSS dla MOS, [REDACTED]

W wariantcie uwzględniającym wyniki bez korekty COVID i aktualny RSS dla MOS, [REDACTED]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[REDACTED]

Uwagi do programu lekowego

Omówiono w AWA.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Włączono trzy wytyczne kliniczne dotyczące ocenianego wskazania NCCN 2025, ASH 2025 oraz NCI 2024. Odnalezione wytyczne w analizowanej grupie pacjentów zalecają terapię MOS/CAR-T, a Tepkinly jest wymieniany tylko przez NCCN.

W ramach wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono jedynie ocenę korzyści wydaną przez G-BA 2025, w której uznano, że brak jest dowodów na dodatkową korzyść terapeutyczną EPKO

względem dostępnych opcji leczenia (m.in. bendamustyna z obinutuzumabem, lenalidomid z rytuksymabem, monoterapia rytuksymabem, MOS lub Tisagenlecleucel (CAR-T)).

Z danych przekazanych przez wnioskodawcę wynika, że produkt leczniczy Tepkinly (EPKO) w tożsamym co wnioskowane wskazanie jest finansowany w 5 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych) [REDACTED].

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 21.05.2025 r. Ministra Zdrowia (znak pism: PLR.4500.793.2025.15.PRU PLR.4500.794.2025.15.PRU) w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku: Tepkinly (epkorytamab), w ramach programu lekowego B.12.FM. „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 907), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 112/2025 z dnia 25 sierpnia 2025 roku w sprawie oceny leku Tepkinly (epcoritamabum) w ramach programu lekowego B.12.FM. „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”

ZASTĘPCA PREZESA

Anna Kowalczyk

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 112/2025 z dnia 25 sierpnia 2025 roku w sprawie oceny leku Tepkinly (epcoritamabum) w ramach programu lekowego B.12.FM. „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”
2. Raport nr OT.423.1.38.2025 Wniosek o objęcie refundacją leku Tepkinly (epkorytamab) we wskazaniu: »Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD 10: C82, C83, C85)«; data ukończenia: 11.08.2025 r.