



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją leku Tepkinly
(epkorytamab)**
w ramach programu lekowego „**Leczenie chorych na
chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)**”
Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.1.9.2024

Data ukończenia: 10.04.2024 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).

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 czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1)

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy nie dotyczy

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADRs	działania niepożądane (ang. adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
AKL	analiza kliniczna
ALT	aminotransferaza alaninowa
AR	analiza racjonalizacyjna
ASCT	autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych (ang. auto stem cell transplantation)
AST	aminotransferaza asparaginianowa
auto-HSCT	przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
Axi-cel	akсыkabtagen cyloleucel
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CAR-T	terapia wykorzystująca zmodyfikowane limfocyty T (ang. chimeric antigen receptor T-cell therapy)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CIT/CT	chemioimmunoterapia/chemioterapia
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
CR	całkowita odpowiedź na leczenie
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DLBCL	chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. diffuse large B-cell lymphoma)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EPCO	epkorytamab
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
FL	chłoniak grudkowy (ang. follicular lymphoma)
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)
ICANS	zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ang. immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio)
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)
LY	lata życia (ang. life years)
MAIC	technika porównania pośredniego (ang. matching-adjusted indirect comparison)
MCL	chłoniaki z komórek płaszczka (ang. mantle cell lymphoma)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
MZL	chłoniaki strefy brzeżnej (ang. marginal zone lymphoma)
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHL	chłoniak nieziarniczy (ang. non-Hodgkin Lymphoma)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
ORR	ogólna odpowiedź na leczenie
OS	przeżycie całkowite
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
Pola-BR	polatuzumab wedotyny w skojarzeniu w bendamustyną i rytuksymabem
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)
PSURs	okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. periodic safety update reports)
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. 2022 poz. 836)
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. 2021 poz. 74)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Tafa-len	tafasytamab w skojarzeniu w lenalidomidem;
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
Tisa-cel	tisagenlecleucel
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.)
WDS	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	14
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	14
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	17
3.5. Refundowane technologie medyczne	19
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	20
4. Ocena analizy klinicznej	22
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	22
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	22
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	22
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	26
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	27
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	27
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	27
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	29
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	30
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	30
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	31

5. Ocena analizy ekonomicznej.....	33
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	33
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	33
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	34
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	34
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	35
5.2.2. Wyniki analizy progowej	35
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości.....	36
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	37
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	37
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu.....	37
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	38
5.3.4. 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	41
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	42
6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy	44
6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości.....	44
6.3.3. Obliczenia własne Agencji	44
6.4. Komentarz Agencji	44
7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	45
8. Uwagi do zapisów programu lekowego	46
9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	47
10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach	49
11. Kluczowe informacje i wnioski	50
12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	53
13. Źródła.....	54
14. Załączniki.....	55

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia PLR.4500.2125.2023.21.PRU
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.2126.2023.21.PRU
6.02.2024

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*, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 4 mg/0,8 ml, 1 fiolka 0,8 ml, kod GTIN: 08054083026503;
 - Tepkinly, *epcoritamabum*, roztwór do wstrzykiwań, 48 mg, 1 fiolka 0,8 ml, kod GTIN: 08054083026497;
- Wnioskowane wskazanie:
 - w ramach programu lekowego: „**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:

–

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 racjonalizacyjna
- analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Niemcy

Wnioskodawca

AbbVie Sp. z o.o.

ul. Postępu 21B

02-676 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 06.02.2024 znak PLR.4500.2125.2023.21.PRU oraz PLR.4500.2126.2023.21.PRU (data wpływu do AOTMiT 06.02.2024), 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. 2022 poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Tepkinly, *epcoritamabum*, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 4 mg/0,8 ml, 1 fiolka 0,8 ml, kod GTIN: 08054083026503;
- Tepkinly, *epcoritamabum*, roztwór do wstrzykiwań, 48 mg, 1 fiolka 0,8 ml, kod GTIN: 08054083026497;

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 08.03.2024, znak OT.423.1.9.2024.6.MPK. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 29.03.2024 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Tepkinly (epkorytamab) stosowany w monoterapii w leczeniu chorych dorosłych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.2. ██████████ ██████████ Warszawa 2024
- Tepkinly (epkorytamab) stosowany w monoterapii w leczeniu chorych dorosłych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B. Analiza kliniczna. Wersja 1.1, ██████████ ██████████ Warszawa 2024.
- Tepkinly (epkorytamab) stosowany w monoterapii w leczeniu chorych dorosłych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.2. ██████████ ██████████ Warszawa 2024.
- Tepkinly (epkorytamab) stosowany w monoterapii w leczeniu chorych dorosłych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.2. ██████████ ██████████ Warszawa 2024.
- Tepkinly (epkorytamab) stosowany w monoterapii w leczeniu chorych dorosłych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B. Analiza racjonalizacyjna. Wersja 1.0, ██████████ ██████████ Warszawa 2024.
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Tepkinly zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia OT.423.1.9.2024.6.MPK

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> Tepkinly, <i>epcoritamabum</i>, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 4 mg/0,8 ml, 1 fiolka 0,8 ml, kod GTIN: 08054083026503; Tepkinly, <i>epcoritamabum</i>, roztwór do wstrzykiwań, 48 mg, 1 fiolka 0,8 ml, kod GTIN: 08054083026497;
Kod ATC	Jeszcze nie przydzielony
Substancja czynna	Epkorytamab
Droga podania	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, ADPC).
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	<p>I. LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKI Z DUŻYCH KOMÓREK B</p> <p>III.A. LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKA ROZLANEGO Z DUŻYCH KOMÓREK B (DLBCL)</p> <p>1.4. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii w 3. lub kolejnych liniach leczenia</p> <p>1.4.1. Epkorytamab w monoterapii</p> <ol style="list-style-type: none"> chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL, de novo lub transformacja z indolentnego chłoniaka); nawrót lub oporność na wcześniejsze leczenie; zastosowanie wcześniej co najmniej 2 linii leczenia ogólnoustrojowego; wcześniejsze leczenie zawierające przeciwciało anti-CD20; przeciwwskazania do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych w momencie kwalifikacji do programu lekowego lub wcześniejsze niepowodzenie przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT).
Dawkowanie	<p>1.4. Epkorytamab w monoterapii</p> <p>Każdy cykl trwa 28 dni.</p> <p>1.4.1. Cykl 1:</p> <p>Epkorytamab podawany jest podskórnie w dawce:</p> <ul style="list-style-type: none"> 0,16 mg w dniu 1. cyklu 1., następnie w dawce 0,8 mg w dniu 8. cyklu 1., a następnie w dawce 48 mg w dniu 15. i 22. cyklu 1. <p>1.4.2. Od 2 cyklu:</p> <p>Epkorytamab podawany jest podskórnie w dawce 48 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> w cyklu 2. i 3. – w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego cyklu, od cyklu 4. do cyklu 9. – w dniach 1. i 15. każdego cyklu, od 10. cyklu – w dniu 1. każdego cyklu.

	Epkorytamab należy podawać pacjentom właściwie nawodnionym. Zalecenia dotyczące premedykacji w związku z zespołem uwalniania cytokin (CRS), zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego dla tego leku.
Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia	<p>2.3. Epkorytamab w monoterapii</p> <p>2.3.1. Badania przeprowadzane przed każdym podaniem epkorytamabu – morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym).</p> <p>2.3.2. Badania przeprowadzane przed każdym podaniem epkorytamabu w cyklu 1. i 2. oraz przed każdym cyklem od cyklu 3.:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ocena wydolności wątroby: <ol style="list-style-type: none"> a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), b) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST), c) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi; 2. ocena wydolności nerek: <ol style="list-style-type: none"> a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, b) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi; 3. oznaczenie stężenia elektrolitów: <ol style="list-style-type: none"> a) oznaczenie stężenia sodu, b) oznaczenie stężenia potasu.

Źródło: ChPL Tepkinly

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 września 2023; organ wydający pozwolenie:EMA
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.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. periodic safety update reports, PSURs)

Źródło: ChPL Tepkinly

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy epkorytamab nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> • Tepkinly, prezentacja 4 mg – [REDACTED] • Tepkinly, prezentacja 48 mg – [REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa odrębna grupa limitowa

Proponowany instrument dzielenia ryzyka	
---	--

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wskazanie

Zarejestrowane wskazanie obejmuje chorych w 3. lub kolejnych liniach leczenia (3L+) DLBCL, zatem w opinii analityków Agencji wnioskowane wskazane jest zgodne z zapisami ChPL Tepkinly. Dodatkowo populacja docelowa została dodatkowo zawężona zapisami proponowanego programu lekowego.

Kategoria refundacyjna

Wnioskowane jest stosowanie produktu w ramach programu lekowego oraz wydawanie świadczeniobiorcy bezpłatnie.

Grupa limitowa

Dla żadnej z istniejących grup limitowych nie są spełnione kryteria włączenia epkorytamabu. W opinii analityków Agencji utworzenie nowej grupy limitowej jest zasadne.

3.2. Problem zdrowotny

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B (ICD-10 C83.3)

Definicja

Chłoniaki to nowotwory, które obejmują komórki w gruczołach limfatycznych i innych narządach układu limfatycznego. Chłoniak Hodgkina jest nowotworem limfocytów i obejmuje określone komórki zwane komórkami Reeda Sternberga, podczas gdy wszystkie inne chłoniaki nazywane są chłoniakami nieziarniczymi (NHL, ang. non-Hodgkin Lymphoma).

NHL stanowią niejednorodną grupę hematologicznych nowotworów złośliwych, które różnią się znacznie pod względem wzorca wzrostu i leczenia. NHL może wywodzić się z limfocytów B, limfocytów T lub komórek NK, chociaż chłoniaki z limfocytów T i NK są bardzo rzadkie. Wśród głównych podtypów NHL wyróżnia się między innymi:

- **chłoniaki rozlane z dużych komórek B (DLBCL, ang. diffuse large B-cell lymphoma):**
- przewlekłe białaczki limfocytowe/chłoniaki z małych limfocytów B (CLL/SLL, ang. chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma);
- chłoniaki grudek (FL, ang. follicular lymphoma);
- chłoniaki strefy brzeżnej (MZL, ang. marginal zone lymphoma);
- chłoniaki z komórek płaszcz (MCL, ang. mantle cell lymphoma);

DLBCL stanowi najczęstszy podtyp NHL i obejmuje około 30-33% wszystkich przypadków chłoniaków nieziarniczych. Należy do grupy nowotworów układu chłonnego o agresywnym przebiegu. DLBCL rozwija się z prekursorów komórek B i charakteryzuje się morfologicznie dużymi nowotworowymi limfocytami i rozproszonym wzorcem wzrostu. Może powstać *de novo* lub poprzez transformację z indolentnego NHL. Większość chorych na DLBCL zgłasza się do lekarza z powodu powiększenia węzłów chłonnych (60%) i/lub obecności guza w obszarze pozawęzłowym (40%), a także z powodu obecności objawów ogólnych choroby. Mechanizmy patogenetyczne prowadzące do transformacji nowotworowej prawidłowych limfocytów B w DLBCL polegają na wystąpieniu niestabilności genetycznej z następowym zaburzeniem regulacji stopnia ekspresji onkogenów i/lub utratą funkcji nowotworowych genów supresorowych wskutek aberracji chromosomowych lub mutacji genów. Aberracje cytogenetyczne towarzyszące DLBCL to najczęściej translokacje onkogenów należących do różnych klas czynników transkrypcyjnych (BCL2, BCL6, MYC) w okolicie genowych *loci* dla łańcuchów lekkich i ciężkich immunoglobulin.

Rozpoznanie

Ostateczne rozpoznanie DLBCL ustala się wyłącznie na podstawie badania histopatologicznego (pobiera się cały węzeł lub fragment zajętego narządu), które musi być w każdym przypadku uzupełnione oceną stopnia zaawansowania klinicznego choroby według skali Ann Arbor i czynników rokowniczych wchodzących w zakres Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego (IPI). IPI jest określany podczas wstępnej diagnozy i opiera się na wieku, stadium choroby zgodnie z klasyfikacją Ann Arbor, aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH), punktacji stanu ogólnego według kryteriów Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) i liczbie pozawęzłowych lokalizacji chłoniaka.

Epidemiologia

DLBCL jest najczęstszym chłoniakiem NHL u dorosłych (30-40% przypadków). Występuje w każdej grupie wiekowej, ale częstość wzrasta wraz z wiekiem – 50% chorych na DLBCL ma >65 lat. DLBCL najczęściej diagnozuje się w wieku 65-74 lat, przy czym mediana wieku rozpoznania wynosi 70 lat. W Europie częstość występowania DLBCL szacuje się na kilkanaście przypadków na 100 000 ogólnej populacji na rok i wzrasta ona z wiekiem – od 2/100 000 w wieku 20–24 lat, przez 45/100 000 w wieku 60–64 lat, do 112/100 000 w wieku 80–84 lat.

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w Polsce w 2019 r. na chłoniaki nieziarnicze rozlane (ICD-10: C83) zachorowało łącznie 1 510 osób z niewielką przewagą płci męskiej (720 kobiet, 790 mężczyzn). Surowy współczynnik zachorowalności wyniósł 3,6/100 tys. u kobiet i 4,3/100 tys. u mężczyzn. Zawężając statystki do osób dorosłych (≥ 20 r. ż. zgodnie z przyjętym podziałem na grupy wiekowe w raporcie KRN) liczba nowych przypadków z rozpoznaniem ICD-10: C83 wynosiła wśród kobiet 708 (najwięcej rozpoznań w grupie wiekowej 70-74 lat), natomiast wśród mężczyzn 760 (najwięcej rozpoznań w grupie wiekowej 65-69 lat). Zgony stwierdzono łącznie wśród 506 osób z nieznaczną przewagą płci żeńskiej (254 kobiet, 252 mężczyzn), wsp. surowy na 100 tys. mieszkańców wyniósł odpowiednio 1,3 u kobiet i 1,4 u mężczyzn. Zawężając statystki do osób dorosłych (≥ 20 r. ż. zgodnie z przyjętym podziałem na grupy wiekowe w raporcie KRN) liczba zgonów z rozpoznaniem ICD-10: C83 wynosiła wśród kobiet 253 (najwięcej zgonów w grupie wiekowej 85+ lat), natomiast wśród mężczyzn 250 (najwięcej zgonów w grupie wiekowej 65-69 lat).

Rokowanie

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B należą do chłoniaków agresywnych, w przebiegu których przeżycie chorych bez leczenia wynosi od kilku do kilkunastu miesięcy. DLBCL cechuje znaczna wrażliwość na immunochemioterapię i radioterapię, dlatego też u chorych na DLBCL leczenie powinno być wdrożone jak najwcześniej, a u zdecydowanej większości zasadniczym celem terapeutycznym powinno być uzyskanie całkowitej remisji i wyleczenia. Rokowanie u chorych na DLBCL zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania choroby i czynników rokowniczych. Odsetek wystąpienia odpowiedzi całkowitej (CR) u chorych w stopniu zaawansowania I–II według Ann Arbor wynosi prawie 100%, a przeżyć 5-letnich ponad 85%. w stopniu zaawansowania III–IV według Ann Arbor odsetek CR wynosi około 75%, a przeżyć 5-letnich 50–60%.

Populację docelową rozpatrywaną w ramach niniejszej analizy stanowią dorośli chorzy z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Nawrotowy DLBCL oznacza pojawienie się nowych zmian po uzyskaniu odpowiedzi na wcześniej stosowane leczenie, natomiast oporny DLBCL stwierdzany jest w przypadku braku uzyskania odpowiedzi na wcześniej stosowaną terapię. Przyjmuje się, że u około 20-30% chorych z DLBCL występuje nawrót choroby, a u 10-15% chorych występuje pierwotna oporność na leczenie. Większość nawrotów pojawia się w pierwszych 3 latach trwania choroby, tylko 10% występuje później niż 5 lat od zakończenia leczenia. Rokowania pacjentów z nawracającym/opornym na leczenie DLBCL są słabe. Po niepowodzeniu terapii pierwszej linii, główną kwestią przy określaniu metody leczenia w drugiej linii jest to, czy pacjent jest kandydatem do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych. Jak wskazano powyżej oceniana populacja chorych obejmuje chorych którzy nie kwalifikują się do ASCT. Główne przyczyny, dla których pacjenci z badania rejestracyjnego dla leku Minjuvi nie kwalifikowali się do ASCT obejmowały: podeszły wiek (45,7%), oporność na leczenie w ramach chemioterapii ratunkowej (23,5%), choroby współistniejące (13,6%) oraz odmowę zastosowania chemioterapii wysokodawkowej/ASCT (16,0%). Wyniki leczenia takich pacjentów, niekwalifikujących się do przeszczepienia pozostają słabe, z medianą całkowitego przeżycia (OS) wynoszącą

około 6 miesięcy. Należy zauważyć dodatkowo, że u chorych w podeszłym wieku stosowana intensywność dawki leków jest zwykle mniejsza niż u chorych młodszych, co także wpływa na rokowanie w tej grupie chorych.

Źródło: Minjuvi (tafasytamab)¹ raport nr: 15/2022 (TLI 2022)

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

NFZ

Tabela 4. Liczba indywidualnych numerów PESEL dla których sprawozdano świadczenia z rozpoznaniem C83.3 (głównym lub współistniejącym)

ICD-10	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
C83.3	134	155	213	206	251	339	407	600	503

Liczebność wg ankietowanych ekspertów klinicznych

Tabela 5. Liczebność populacji wnioskowanej

Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
prof. dr hab. n. med. Jan Walewski, Konsultant, Klinika Nowotworów Układu Chłonnego				
Chorzy dorośli z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B	8 812 [chorobowość], 2 690 [tylko nawroty/oporność]	1 793 w 2021 r. [nowe] 300 [tylko nawroty]	0,09	https://onkologia.org.pl/p/raporty [dostęp 21/03/2024] oraz oszacowanie własne [okres 2011-2021]
w tym chorzy po ≥2 wcześniejszych liniach leczenia ogólnoustrojowego	900	120	0,30	
prof. dr hab. n. med. Joanna Góra-Tybor, Konsultantka Wojewódzka w dziedzinie hematologii				
Chorzy dorośli z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B	Okolo 30% pacjentów wykazuje oporność lub nawraca po 1 linii leczenia	Ok. 1100-1200	20%	Szacunek własny
w tym chorzy po ≥2 wcześniejszych liniach leczenia ogólnoustrojowego	-	-	-	-

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) (<https://ptok.pl/>);
- Polska Unia Onkologii (PUO) (<http://www.puo.pl/>);
- European Society for Medical Oncology (ESMO) (<https://www.esmo.org/>);

¹ Minjuvi (tafasytamab) we wskazaniu: w skojarzeniu z lenalidomidem, a następnie w monoterapii w leczeniu pacjentów dorosłych z nawrotową albo oporną na leczenie postacią chłoniaka niezziarnicznego rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (ASCT). Opracowanie analityczne, Nr: 15/2022 (Lista technologii lekowych zakwalifikowanych do oceny, TLI 2022)

- 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. Ze względu na fakt, iż w wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono liczne dokumenty dotyczące leczenia dorosłych chorych z nawrotowym/opornym na leczenie DLBCL oraz ze względu na fakt, iż w ostatnich latach zarejestrowano szereg nowych terapii, np. CAR-T oraz terapii celowanych, które nie są opisane w starszych wytycznych, w niniejszym raporcie uwzględniono najnowsze dokumenty opublikowane w 2024 roku. Włączono dwa dokumenty wytycznych, amerykańskie (NCCN 2024) oraz niemieckie (DGHO 2024).

W wytycznych wskazuje się, iż w przypadku chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie 2. Linii, lub u których nawrót choroby wystąpił później, postępowanie w 3. linii leczenia (3L) obejmuje:

- CAR-T (jeśli nie stosowano wcześniej);
- epkorytamab;
- glofitamab.

Inne rekomendowane przez NCCN 2024 i/lub DGHO 2024 schematy leczenia obejmują lonkastuksymab tezyryny, selineksor, paliatywną ISRT, udział w badaniu klinicznym, BSC, allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych (SCT) oraz alternatywne leczenie systemowe R/R DLBCL (wcześniej niestosowane), w tym: polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (Pola-BR), tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem (Tafa-len) i chemioimmunoterapię (CIT).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

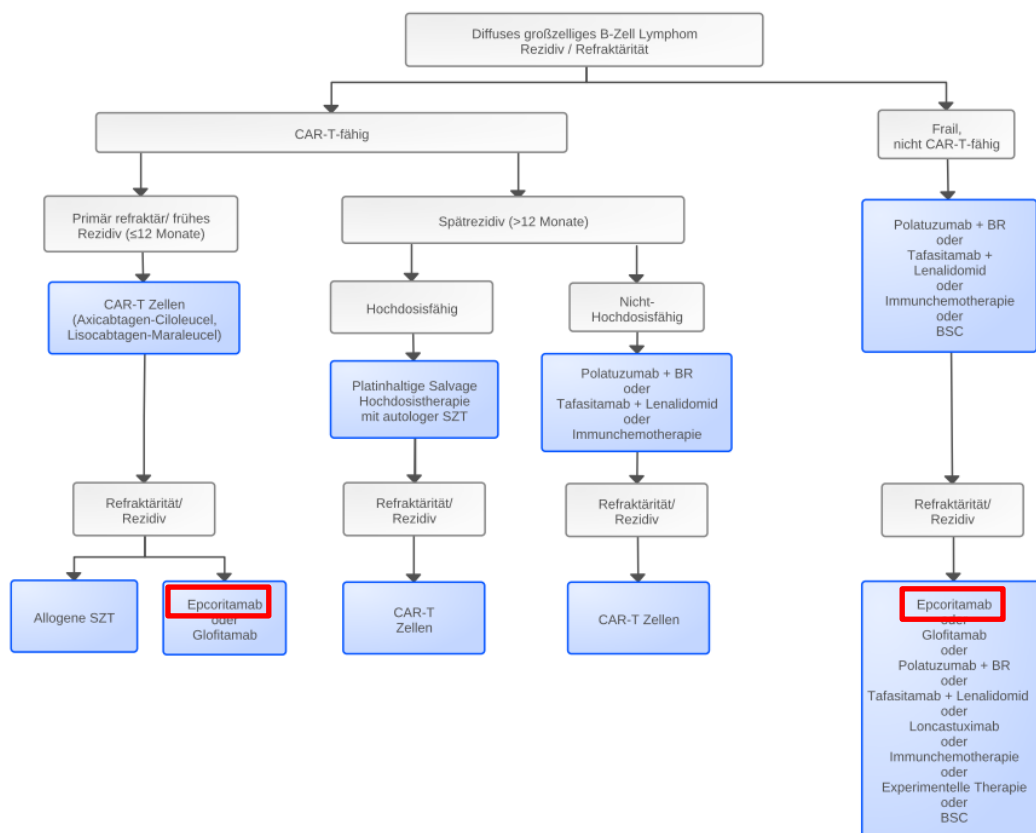
Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NCCN 2024	<p>Leczenie 3. i kolejnych linii: Preferowane schematy leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapie z wykorzystaniem komórek T: <ul style="list-style-type: none"> • CAR-T (lizokabtagen maraleucel, aksykabtagen cyloleucel, tisagenlecleucel) jeśli wcześniej nie stosowano; • bispecyficzna terapia angażująca komórki T (tylko po ≥ 2 liniach terapii systemowej; w tym chorzy z progresją choroby po przeszczepieniu lub po leczeniu komórkami CAR-T): epkorytamab, glofitamab; • inne rekomendowane schematy leczenia: <ul style="list-style-type: none"> • lonkastuksymab tezyryny; • selineksor (w tym u chorych z progresją choroby po przeszczepieniu lub terapii CAR-T); <p>DLBCL, podtyp HGBCL: w przypadku choroby nawrotowej lub opornej na leczenie zalecane jest takie samo postępowanie jak w DLBCL.</p> <p>Epkorytamab W wieloośrodkowym badaniu fazy I/II, jednoramiennym (EPCORE NHL-1) oceniano epkorytamab (podskórnie) u pacjentów (n = 157) z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL (w tym chłoniakami o łagodnym przebiegu, HGBL lub PMBL) po ≥ 2 liniach leczenia terapii (w tym schemat oparty na mAb anti-CD20, wcześniejsze niepowodzenie i brak kwalifikacji do HDT/ASCR oraz wcześniejsza terapia komórkami T CAR [≥ 30 dni od ostatniego leczenia]). Mediana czasu obserwacji wyniosła 11 miesięcy, a ORR (oszacowany przez niezależną komisję oceniającą [IRC] wyniósł 63% [39% CR]). Mediana PFS wyniosła 4 miesiące (nie została osiągnięta u pacjentów, którzy osiągnęli CR), a wskaźnik PFS po 6 miesiącach wyniósł 44%. Nie osiągnięto mediany OS. Wśród wcześniej określonych podgrup ORR wyniósł 55% (30% CR) u pacjentów z pierwotną chorobą oporną na leczenie i 54% (34% CR) u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej terapię komórkami T CAR. ORR był wyższy w podgrupie pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej terapii komórkami T CAR (69%; 42% CR).</p> <p>Epkorytamab podaje się w leczeniu ciągłym do czasu progresji choroby i konieczne są dalsze badania w celu określenia optymalnego czasu trwania leczenia u pacjentów osiągających CR.</p> <p>Jeśli nie wskazano inaczej, wszystkie przedstawione powyżej zalecenia mają kategorię 2A.</p> <p><i>Poziom dowodów i siła zaleceń:</i></p>

Kategoria 1 – rekomendacja oparta na dowodach wysokiej jakości, jednoznaczny konsensus: interwencja jest właściwa
Kategoria 2A – rekomendacja oparta na dowodach o niższym poziomie jakości, jednoznaczny konsensus: interwencja jest właściwa
Kategoria 2B – rekomendacja oparta na dowodach o niższym poziomie jakości, interwencja jest właściwa
Kategoria 3 – rekomendacja oparta na dowodach o dowolnym poziomie jakości, brak jest porozumienia czy interwencja jest właściwa

Leczenie rozlanego chłoniaka z dużych komórek B

Epkorytamab zaleca się do stosowania w dwóch przypadkach w ramach leczenia ≥3. linii (nawrót choroby >12 mies. lub choroba oporna na leczenie):

- u osób kwalifikujących się do leczenia CAR-T:
 - po dwukrotnym niepowodzeniu leczenia CAR-T: **epkorytamab** lub glofitamab
- u osób niekwalifikujących się do leczenia CAR-T:
 - po dwukrotnym niepowodzeniu innych terapii: **epkorytamab** lub glofitamab, polatuzumab-BR, tafasytamab + lenalidomid, lonkastuksymab tezyryny, CIT (inna immunoterapia), inna eksperymentalna terapia (udział w badaniu klinicznym) lub BSC.



DGHO 2024

Rysunek 1. Leczenie nawrotów rozlanego chłoniaka z dużych komórek B (pierwsza i kolejne linie leczenia) [DGHO 2024]

Począwszy od drugiego nawrotu, możliwe opcje terapeutyczne nadal stanowią dwa bispecyficzne przeciwciała, **epkoritamab** i glofitamab. Z reguły należy je stosować po niepowodzeniu terapii limfocytami T CAR. Obydwa przeciwciała indukują odsetek odpowiedzi wynoszący około 50–60% począwszy od drugiego nawrotu, przy czym pacjenci, którzy osiągnęli całkowitą remisję, w szczególności pozostają wolni od choroby w dłuższej perspektywie. Obydwa przeciwciała bispecyficzne różnią się zastosowaniem, czasem trwania terapii i budową (epkoritamab, miejsce wiązania 1xCD20, glofitamab, miejsce wiązania 2xCD20). Epkoritamab podaje się podskórnie w nieograniczonej dawce do czasu progresji lub wystąpienia nietolerowanych działań niepożądanych, natomiast glofitamab podaje się dożylnie przez 12 cykli. Obecnie nie jest możliwe oszacowanie, jak duży jest potencjał leczniczy epkoritamabu i glofitamabu

Brak informacji na temat poziomu rekomendacji lub siły zaleceń.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do trzech ekspertów klinicznych. Otrzymano dwie odpowiedzi, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Opinia eksperta klinicznego

Ekspert	prof. dr hab. n. med. Jan Walewski Konsultant, Klinika Nowotworów Układu Chłonnego					
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	<ul style="list-style-type: none"> niska aktywność chemioterapii konwencjonalnej; immunosupresja i hamowanie mobilizacji limfocytów przez bendamustynę; nierzadko ograniczony w czasie efekt terapeutyczny tafasytamabu + lenalidomid; ciągle ograniczona dostępność terapii CAR-T ze względu na wymóg certyfikacji EMA, znacząca toksyczność procedury, niezbyt wysoki wskaźnik terapeutyczny (ok. 40% długotrwałych remisji); 					
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	Udostępnienie przeciwciał bispecyficznych będzie niewątpliwie ważnym krokiem w tym kierunku.					
Technologie opcjonalne	Tabela 8. Technologie opcjonalne wskazane przez ankietowanego eksperta					
	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
	chemioterapia (gem/ox itp.) ±R	0,35	0,20	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Poniżej
	Pola-BR	0,15	0,10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	tafasytamab + lenalidomid	0,05	0,05	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
	axi-cel/tisa-cel	0,30	0,30	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
badanie kliniczne	0,15	0,15				
<ul style="list-style-type: none"> Nuvvula S, Dahiya S, Patel SA: The Novel Therapeutic Landscape for Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma. <i>Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia</i> 2021; 22 (60): 362–372. Nastoupil LJ, Bartlett NL: Navigating the Evolving Treatment Landscape of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. <i>J Clin Oncol</i> 2022; 41: 903-913. Nastoupil LJ, Kambhampati S: Management of aggressive lymphoma after CAR T - cell therapy failure. <i>ASH Education Program, Hematology</i> 2023: 364-369; DOI 10.1182/hematology.2023000437 Major A, Kamdar M: Selection of bispecific antibody therapies or CAR - T cell therapy in relapsed lymphomas. <i>ASH Education Program, Hematology</i> 2023: 370-381; DOI 10.1182/hematology.2023000438. 						
Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe.	Tabela 9. Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe					
	Istotny klinicznie punkt końcowy			Minimalna różnica odczuwalna przez chorego		
<ul style="list-style-type: none"> czas przeżycia czas trwania remisji stan sprawności ogólnej 			<ul style="list-style-type: none"> /.../ 6 m-cy $\Delta PS = 1 (2; 3 \rightarrow 1; 0)$ 			

Ekspert	prof. dr hab. n. med. Joanna Góra-Tybor Konsultantka Wojewódzka w dziedzinie hematologii																									
<p>Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?</p>	<p>U ok 30% pacjentów z DLBCL występuje oporność na 1 linię terapii lub nawrót choroby. Szczególnie źle rokująca grupa chorych (OS przy zastosowaniu standardowej chemioimmunoterapii ok 6 miesięcy) to pacjenci pierwotnie oporni na chemioterapię i z wczesnym nawrotem (< 12 miesięcy). Zastosowanie chemioterapii 2 linii pozwala na uzyskanie remisji u ok 50%. Spośród chorych z CR połowa kwalifikuje się do autotransplantacji komórek krwiotwórczych i w tej grupie u około 50% można spodziewać się wyleczenia.</p> <p>Spośród terapii 3-linii najskuteczniejsze jest leczenie za pomocą CART. Nie wszyscy pacjenci kwalifikują się do takiej terapii (przeciwwskazania jak w Chpl), a część chorych z uwagi na bardzo szybką progresję choroby wymaga natychmiastowego włączenia leczenia (bez oczekiwania na przygotowanie limfocytów do terapii CART). U takich chorych najlepszym wyborem są przeciwciała bispecyficzne takie jak epkorytamab czy glofitamab. Przeciwciała bispecyficzne są również jedyną terapią dającą szansę na wydłużenie przeżycia u pacjentów po niepowodzeniu terapii CART.</p> <p>Zalecenia NCCN 2024 NCT03625037, Thieblemont et al, JCO 2022</p>																									
<p>Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dostępność terapii CART w 2-linii leczenia u chorych pierwotnie opornych na chemioimmunoterapię lub z nawrotem < 12 miesięcy (zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi) • Dostępność przeciwciał biklonalnych (epkoritamab, glofitamab) 																									
<p>Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.</p>	<p>Epkorytamab jest podawany drogą podskórną, a zatem bardziej komfortową dla pacjenta i personelu w porównaniu z drogą dożylną. Liczba powikłań typowych dla terapii komórkowych (CRS, ICANS) jest istotnie mniejsza niż w przypadku terapii CART, a jeżeli takie powikłania występują to przede wszystkim w niskich stopniach nasilenia (st 1 i 2 wg CTCAE).</p>																									
<p>Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?</p>	<p>W proponowanym programie lekowym kryteria włączenia i wyłączenia z programu są jasno sformułowane, co w mojej opinii zapobiegnie potencjalnym niewłaściwym zastosowaniom leku.</p>																									
<p>Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?</p>	<p>W badaniu rejestracyjnym wszystkie grupy chorych skorzystały z zastosowania epkorytamabu.</p>																									
<p>Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?</p>	<p>W badaniu rejestracyjnym niższe odsetki remisji obserwowano w grupie pacjentów po niepowodzeniu terapii CART (ORR of 54% and a CR rate of 34%). Trzeba jednak podkreślić, że w tej grupie chorych żadna inna terapia nie skutkuje wyższymi odsetkami remisji. A zatem przeciwciała biklonalne są w chwili obecnej jedynymi lekami, które dają szansę na wydłużenie przeżycia w tej grupie pacjentów.</p>																									
<p>Technologie opcjonalne</p>	<p>Tabela 10. Technologie opcjonalne wskazane przez ankietowanego eksperta</p> <table border="1" data-bbox="469 1503 1444 1957"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Aktualnie stosowane technologie medyczne</th> <th colspan="2">Odsetek pacjentów stosujących</th> <th rowspan="2">Technologia najtańsza</th> <th rowspan="2">Technologia najskuteczniejsza</th> <th rowspan="2">Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne</th> </tr> <tr> <th>aktualnie</th> <th>w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Chemioimmunoterapia¹</td> <td>20%</td> <td>10%</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Crump. Blood. 2017;130:1800</td> </tr> <tr> <td>Polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (Pola-BR)</td> <td>20%</td> <td>10%</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Sehn LH, et al. J Clin Oncol 2020</td> </tr> </tbody> </table>						Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii	Chemioimmunoterapia ¹	20%	10%	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Crump. Blood. 2017;130:1800	Polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (Pola-BR)	20%	10%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Sehn LH, et al. J Clin Oncol 2020
Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne																					
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii																								
Chemioimmunoterapia ¹	20%	10%	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Crump. Blood. 2017;130:1800																					
Polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (Pola-BR)	20%	10%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Sehn LH, et al. J Clin Oncol 2020																					

	Tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem (Tafa+Len)	10%	10%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Salles. <i>Lancet Oncol.</i> 2020;21:978
	Lenalidomid + rytuksymab (R ²)	5%	5%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Gini et al. <i>Blood.</i> 2023 Oct 26;142(17):1438-1447
	Terapie CART	45%	45%	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Locke. <i>NEJM.</i> 2022;386:640. Schuster. <i>Lancet Oncol.</i> 2021;22:1403
¹ R-DHAP: (deksametazon, cytarabina + cisplatyna) + rytuksymab; R-ICE: (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd) + rytuksymab; R-GDP: (gemcytabina + deksametazon + cisplatyna) + rytuksymab						
Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe.	Tabela 11. Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe					
	Istotny klinicznie punkt końcowy			Minimalna różnica odczuwalna przez chorego		
<ul style="list-style-type: none"> • CR (całkowita remisja) • PFS (czas wolny od progresji) 						

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 74), obecnie w nawrotowym lub opornym DLBCL, finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w ramach katalogu A (leki refundowane dostępne w aptece na receptę):
 - *dexamethasonum*;
 - *methylprednisolonum*;
 - *cyclophosphamidum*;
 - *prednisonum*;
- w ramach katalogu B (leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w ramach programu lekowego):
 - *axicabtagene ciloleucel*;
 - *tisagenlecleucelum*;
 - *polatuzumabum vedotinum*;
 - *rituximabum*;
 - *bendamustini hydrochloridum*;
 - *tafasitamabum*;
 - *lenalidomidum*;
 - *pixantroni dimaleas*;
- w ramach katalogu C (leki stosowane w ramach chemioterapii):
 - *rituximabum*;
 - *gemcitabinum*;
 - *cisplatinum*;
 - *carboplatinum*;
 - *ifosfamidum*;

- *etoposidum*;
- *cytarabinum*;
- *oxaliplatinum*;
- *mesnum*;
- *cyclophosphamidum*;
- *vincristini sulfas*;
- *doxorubicinum*;
- *bendamustinum hydrochloridum*;
- *lenalidomidum*;
- *vinorelbinum*;
- *brentuximabum vedotinum*;
- *ibrutinibum*;

Warto zauważyć, iż powyższe opcje terapeutyczne w większości wchodzą w skład różnych schematów leczenia. Dodatkowo, finansowanie niektórych opcji terapeutycznych wymienianych w wytycznych klinicznych, takich jak mitoksantron oraz prokarbazylna dostępne są w Polsce jedynie w ramach importu docelowego.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<ul style="list-style-type: none"> • Terapie CAR-T: <ul style="list-style-type: none"> ○ akxykabtagen cyloleucel; ○ tisagenlecleucel; • terapie celowane: <ul style="list-style-type: none"> ○ polatuzumab wedotyny w skojarzeniu w bendamustyną i rytuksymabem; ○ tafasytamab w skojarzeniu w lenalidomidem; • CIT/CT: <ul style="list-style-type: none"> ○ R-GemOx: (oksaliplatylna, gemcytabina) + rytuksymab; ○ R-DHA: (deksametazon, cytarabina) + platyna + rytuksymab; ○ R-ICE: (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd) + rytuksymab; ○ Lenalidomid + rytuksymab; ○ DHAP: (deksametazon, cytarabina) + platyna; ○ ICE: (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd); ○ GDP: (gemcytabina + deksametazon + cisplatyna). 	<p>W celu określenia polskiej praktyki klinicznej, w tym m.in. potencjalnych komparatorów dla epkorytamabu, przeprowadzono wywiad wśród ekspertów klinicznych.</p> <p>Obecnie, terapie CAR-T oraz terapie celowane (Pola-BR, Tafa-len) są finansowane są w ramach Programu Lekowego B.12.FM (Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85). Finansowanie terapii CIT/CT odbywa się w ramach katalogu C (C83.3/83) i A (nowotwory złośliwe). Szczegółowe informacje odnośnie finansowania wyżej wymienionych terapii wraz z podaniem poziomu odpłatności znajdują się w rozdziale 3.7.2. (APD wnioskodawcy).</p>	Wybór zasadny.

Chemo oraz chemioimmunoterapie (CIT/CT) potraktowano jako komparator zbiorczy. Ich skuteczność przyjęto na podstawie wyników zawartych w publikacji SCHOLAR-1. SCHOLAR-1 stanowił zbiorczą analizę wyników czterech badań (2 RWE oraz 2 RCT fazy 3). W tabeli poniżej przedstawiono interwencje stosowane w poszczególnych badaniach włączonych do SCHOLAR-1.

Tabela 13. Interwencje stosowane w poszczególnych badaniach włączonych do SCHOLAR-1

Badanie (publikacja)	Interwencja
MDACC (Ahmed 2015)	Terapie oparte na rytuksymabie: <ul style="list-style-type: none"> • R-Hyper-CVAD1 • R-ICE • R-DHAP • R-ESHAP • R-Gem-Ox • R-MTX-CYT Inne CT Terapie w ramach badań klinicznych
IA/MC (Thompson 2014, Maurer 2014)	Immunochemioterapia – nie wskazano jakie dokładnie schematy otrzymali chorzy
LY.12 (Crump 2014)	GDP i DHAP
CORAL (Gisselbrecht 2010, Gisselbrecht 2012, Cuccuini 2012)	R-ICE i R-DHAP

W koszyku znalazły się interwencje nie będące technologiami alternatywnymi dla technologii wnioskowanej (ze względu na brak refundacji w RP).

Wnioskodawca nie przedstawił dowodów pozwalających stwierdzić terapeutyczną równorzędność poszczególnych terapii, które uzasadniłyby słuszność przyjętego podejścia. Zdaniem Agencji każdą z terapii wchodzących w skład koszyka należy traktować jako odrębną technologię alternatywną.

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

Celem AKL wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Tepkinly (epkorytamab) stosowanego w monoterapii w leczeniu chorych dorosłych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B.

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), po ≥ 2 wcześniejszych liniach leczenia ogólnoustrojowego.	Inne niż kryteria włączenia.	Brak.
Interwencja	Produkt leczniczy Tepkinly, w formie iniekcji podskórnych. Dawkowanie zgodnie z ChPL	Inne niż kryteria włączenia	Brak.
Komparatory	Terapie CAR-T: <ul style="list-style-type: none"> • aksykabtagen cyloleucel; • tisagenlecleucel; Terapie celowane: <ul style="list-style-type: none"> • polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (Pola-BR); • tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem (Tafa+len). CIT/CT: <ul style="list-style-type: none"> • R-GemOx: (oksalipatyna, gemcytabina) + rytuksymab; • R-DHA: (deksametazon, cytarabina) + platyna + rytuksymab; • R-ICE: (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd) + rytuksymab; • Lenalidomid + rytuksymab; • DHAP: (deksametazon, cytarabina) + platyna; • ICE: (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd); • GDP: (gemcytabina + deksametazon + cisplatyna). 	Niezgodne z założonymi.	Brak.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby; • przeżycie wolne od zdarzeń; • przeżycie całkowite; • odpowiedź na leczenie; • jakość życia związana z chorobą; • profil bezpieczeństwa. 	Niezgodne z założonymi.	Brak.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • opracowania wtórne; • badania RCT z grupą kontrolną; • badania obserwacyjne z grupą kontrolną; • badania jednoramienne; • badania z co najmniej 10 chorymi w grupie; • materiały konferencyjne opublikowane nie wcześniej niż w 2022 roku. 	Inne niż kryteria włączenia	Brak.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje pełnotekstowe; • publikacje w języku polskim i angielskim. 	Inne niż kryteria włączenia	Brak.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Autorzy przeglądu systematycznego wnioskodawcy w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych przeszukali następujące bazy informacji medycznych: Medline, Embase oraz Cochrane Library.

Doniesień naukowych szukano również w rejestrach badań klinicznych: National Institutes of Health oraz EU Clinical Trials Register. W ramach oceny bezpieczeństwa wnioskodawca wykonał również wyszukiwanie na stronach internetowych takich jak: EMA, FDA, URPLWMIpB oraz WHO UMC.

Jako datę ostatniego wyszukiwania wskazano 8 sierpnia 2023 r. W opinii analityków Agencji przegląd był aktualny. Zdaniem Analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone w sposób prawidłowy pod względem doboru haseł, wykorzystanych baz oraz czułości wyszukiwania.

Selekcji badań na wszystkich etapach dokonywało dwóch niezależnie pracujących analityków. W przypadku niezgodności decyzje były podejmowane w drodze konsensusu z udziałem trzeciego analityka.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne i aktualizujące (data wyszukiwania: 06.03.2024 r.) w bazach Medline (Pubmed), Embase (Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji oraz przedmiotowej jednostki chorobowej. W wyniku wyszukiwań własnych Analitycy Agencji odnaleźli dwie publikacje (Philips 2024 oraz Izutsu 2023) w których oceniano epkorytamab w leczeniu chorych na opornego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B. Wnioskodawca w ramach odpowiedzi na wymagania minimalne uwzględnił wyżej wymienione pozycje w analizie.

4.1.3. Opis 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 u chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z dużych komórek B (LBCL) po ≥ 2 . liniach terapii ogólnoustrojowej, w tym z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL)

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

[Redacted text]

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

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 15. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Porównywane technologie	Punkty końcowe
<p>EPCORE NHL-1 (Thieblemont 2022)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Genmab A/S and AbbVie</p>	<p>Wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie jednoramienne, I/II fazy, bez zaślepienia.</p> <ul style="list-style-type: none"> • hipoteza: <i>nie wskazano</i> • okres obserwacji: <ul style="list-style-type: none"> ○ mediana okresu obserwacji dla daty odcięcia 31.01.2022: populacja LBCL: 10,7 m-ca; populacja DLBCL 11,0 m-cy • dawkowanie: <ul style="list-style-type: none"> ○ dawka początkowa: 0,16 mg w 1 dniu ○ dawka pośrednia: 0,8 mg w 8 dniu ○ dawka pełna: 48 mg w dniu 15 i kolejnych aż do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności <p>W ramach profilaktyki zespołu uwalniania cytokin pacjenci otrzymywali prednizolon w dawce 100 mg (p.o./i.v.) podawany 30-120 min przed każdą dawką EPCO. Dodatkowo podawano difenhydraminę w dawce 50 mg (p.o./i.v.) oraz acetaminofen w dawce 650-1000 mg p.o. raz na dobę w dniach 1, 8, 15 i 22 cyklu 1. Jeśli CRS ≥ 2. stopnia wystąpił po czwartym podaniu EPCO w cyklu 1, kortykosteroidy podawano razem z EPCO przez 4 dni lub do ustąpienia CRS.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 r.ż.; • nawracający lub oporny¹⁷ na leczenie CD20+ dojrzały B-NHL zgodnie z klasyfikacją WHO 2016 lub klasyfikacją WHO 2008; • chłoniak rozlany z dużych komórek B18 DLBCL (de novo lub transformowany ze wszystkich podtypów indolentnych, w tym transformacja Richtera); • inny chłoniak nieziarniczny z komórek B o większej złośliwości, w co najmniej stadium II: HGBCL, PMLBCL, FL3B; • w wywiadzie leczenie ≥ 2 liniami ogólnoustrojowej terapii przeciwnowotworowej, w tym ≥ 1 terapią zawierającą mAb anty-CD20; • chłoniaki wykazujące obecność FDG: choroba mierzalna (w TK lub MRI) z zajęciem dwóch lub więcej wyraźnie odgraniczonych zmian/węzłów z długą osią osi $>1,5$ cm i osi krótkiej $>1,0$ cm (lub jedna wyraźnie odgraniczona zmiana/węzeł o osi długiej $>2,0$ cm i osi krótkiej $\geq 1,0$ cm) oraz pozytonowa tomografia emisyjna FDG, która wykazała dodatnie zmiany zgodne z anatomicznymi lokalizacjami guza zdefiniowanymi w TK/MRI; • chłoniaki niezawierające FDG: choroba mierzalna w TK lub MRI i zajęcie dwóch lub więcej wyraźnie odgraniczonych zmian/węzłów o osi długiej $>1,5$ cm i osi krótkiej $>1,0$ cm lub jednej wyraźnie odgraniczonej zmiany/węzła o osi długiej $>2,0$ cm i osi krótkiej $\geq 1,0$ cm. • stan ECOG=0-2; • liczba limfocytów $<5 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 75 \times 10^9/l$; bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1,0 \times 10^9/l$; • brak powodzenia leczenia ASCT lub brak kwalifikacji do ASCT ze względu na wiek, stan sprawności w skali ECOG, choroby współistniejące i/ lub niewystarczająca odpowiedź na leczenie; • ≥ 4 tygodnie lub 5 okresów półtrwania od ostatniej dawki badanego leku przeciwnowotworowego do pierwszej dawki EPCO, w zależności od tego, który z tych okresów jest krótszy (z wyjątkiem dowolnego anty-CD20 lub inhibitora kinazy tyrozynowej Brutona); 	<p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EPCO s.c. 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie; <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby; • przeżycie całkowite; • przeżycie wolne od zdarzeń; • jakość życia związana z chorobą; • profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Porównywane technologie	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 5 okresów półtrwania od ostatniej dawki badanych leków, z wyjątkiem wcześniejszej terapii komórkami CAR-T (od której musi upłynąć 30 dni przed pierwszym podaniem EPCO); • ustąpienie toksyczności występującej w wyniku przyjęcia poprzedniej terapii; • w przypadku leczenia GKS podczas badań przesiewowych leczenie należy stopniowo zmniejszać i podawać maksymalnie 25 mg na dobę w czasie ostatnich 14 dni przed podaniem pierwszej dawki EPCO. <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wszyscy chorzy: 68 • chorzy z nawrotowym lub opornym DLBCL: 46 		

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 15.4.1. AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do analizy MAIC wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 15.5.1. AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W analizie klinicznej Wnioskodawcy badanie jednoramienne EPCORE NHL-1 oceniono za pomocą skali NICE z wartością 8/8 punktów.

Zdaniem Analityków Agencji ocena badania została przeprowadzona prawidłowo.

Pozostałe badania włączone do analizy MAIC w celu porównania z komparatorami zostały ocenione w rozdz. 15.5.2. AKL wnioskodawcy.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- *„W badaniach nie przedstawiono wyników wyrażonych jako time-to-event w odniesieniu do bezpieczeństwa, których analizowanie w ramach porównania pośredniego wydaje się być najbardziej odpowiednie w przypadku badań onkologicznych o różnych okresach obserwacji. Odstąpiono od porównywania zmiennych dychotomicznych, tj. częstości występowania zdarzeń niepożądanych ze względu na wspomniane wyżej rozbieżności w okresie obserwacji między badaniami. Należy jednak podkreślić, że w Analizie Problemu Decyzyjnego zaprezentowano zestawienie najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych dla każdego z komparatorów.”*

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

W związku z wykorzystaniem jednoramiennego badania EPCORE NHL-1 jako źródła danych dot. skuteczności wnioskowanej interwencji, porównanie z komparatorami przedstawiono w oparciu o dopasowanie z danymi z badań porównywanych.

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „Brak badań klinicznych z grupą kontrolną dla epkorytamabu – w analizie wykorzystano dowody 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 pokreślić, iż epkorytamab jest terapią zarejestrowaną stosunkowo niedawno, tj. w maju 2023 roku w USA i we wrześniu 2023 roku w UE.”
- „W celu wykonania porównania z komparatorami w raporcie przedstawiono wyniki porównania pośredniego, które wykonano techniką MAIC (ang. matching-adjusted indirect comparison), czyli porównania bez uwzględnienia wspólnej referencji. Technika MAIC posiada pewne ograniczenia: bazuje ona na dostosowaniu wyników badań o zidentyfikowane różnice, istnieje jednak ryzyko niezidentyfikowania, a tym samym nieuwzględnienia wszystkich czynników zakłócających wyniki (lub brak możliwości uwzględnienia znanych czynników), co może wiązać się z wystąpieniem błędu systematycznego. Biorąc pod uwagę, że jedyne dostępne dotychczas badanie dla epkorytamabu to badanie jednoramienne wykorzystanie metody MAIC jest uzasadnione – analiza MAIC umożliwiła zniesienie heterogeniczności badań, a w konsekwencji zmniejszenie błędu systematycznego i wiarygodniejsze porównanie interwencji. Należy podkreślić, że analiza MAIC została wykonana zgodnie z techniczną dokumentacją NICE 2013 dotyczącą metod porównań pośrednich z dopasowaniem populacji.”

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki porównania EPCO z wybranymi komparatorami przedstawiono za pomocą porównania pośredniego z wykorzystaniem analizy MAIC.

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

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

Dane dotyczące bezpieczeństwa w krótszym okresie obserwacji oraz dla populacji LBCL zostały przedstawione w rozdziale 9.1.1 AKL Wnioskodawcy.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie zidentyfikowano dodatkowych informacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania epkorytamabu we wnioskowanym wskazaniu.

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

W analizie klinicznej wnioskodawcy wskazano, iż przeprowadzono wyszukiwanie dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Tepkinly na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency, EMA), amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) oraz WHO UMC. Wnioskodawca nie odnalazł dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa poza informacjami zawartymi w ramach ChPL Tepkinly.

Analitycy Agencji 27.03.2024 r. przeprowadzili weryfikująco-aktualizujące wyszukiwanie na stronach URPLW MiPB, EMA i FDA. Nie odnaleziono nowych komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania EPCO.

Profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL Tepkinly (ostatnia aktualizacja: 05.10.2023 r.):

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Tepkinly, do bardzo często występujących działań niepożądanych ($\geq 1/10$) występujących po leczeniu EPCO należą:

- zakażenia i zarażenia pasożytnicze: zakażenia wirusowe; zapalenie płuc;
- zaburzenia krwi i układu chłonnego: neutropenia (również stopnia 3-4); niedokrwistość (również stopnia 3-4), małopłytkowość;
- zaburzenia układu immunologicznego: zespół uwalniania cytokin;
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania: zmniejszony apetyt;
- zaburzenia układu nerwowego: ból głowy;
- zaburzenia serca: zaburzenia rytmu serca
- zaburzenia żołądka i jelit: ból brzucha; nudności; biegunka; wymioty;
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: ból mięśniowo-szkieletowy;
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: zmęczenie, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, gorączka, obrzęk.

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

Zespół uwalniania cytokin (CRS)

U pacjentów otrzymujących epkorytamab wystąpił zespół uwalniania cytokin (CRS), który może zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu. Do najczęstszych objawów przedmiotowych i podmiotowych CRS należą gorączka, niedociśnienie i niedotlenienie. Inne objawy przedmiotowe i podmiotowe CRS, które wystąpiły u więcej niż dwóch pacjentów, obejmują dreszcze, tachykardię, ból głowy i duszność. 11 Większość zdarzeń CRS wystąpiła w trakcie cyklu 1. i była związana z podaniem pierwszej pełnej dawki epkorytamabu. Należy podawać profilaktycznie kortykosteroidy w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia CRS. Należy monitorować pacjentów pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych CRS po podaniu epkorytamabu. Pacjenci powinni być hospitalizowani przez 24 godziny po podaniu dawki 48 mg w 15 dniu cyklu 1. w celu monitorowania objawów przedmiotowych i podmiotowych wystąpienia CRS. W momencie wystąpienia pierwszych objawów przedmiotowych lub podmiotowych CRS należy rozpocząć leczenie podtrzymujące tocilizumabem i (lub) kortykosteroidami, w zależności od sytuacji. Należy poinformować pacjentów o objawach przedmiotowych i podmiotowych związanych z CRS oraz o konieczności zgłoszenia się po natychmiastową pomoc medyczną w przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów przedmiotowych lub podmiotowych w dowolnym momencie terapii. Postępowanie w przypadku wystąpienia CRS zależy od stopnia jego nasilenia i może wymagać tymczasowego opóźnienia podania epkorytamabu lub zakończenia leczenia.

Zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS)

U pacjentów otrzymujących epkorytamab wystąpiły przypadki ICANS, w tym zdarzenie zakończone zgonem. ICANS może objawiać się afazją, zmienionym poziomem świadomości, upośledzeniem zdolności poznawczych, osłabieniem motorycznym, napadami drgawkowymi i obrzękiem mózgu. Większość przypadków ICANS miała miejsce w trakcie 1. cyklu leczenia epkorytamabem, przy czym niektóre wystąpiły z opóźnieniem. Należy monitorować pacjentów pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych ICANS po podaniu epkorytamabu. Pacjenci powinni być hospitalizowani przez 24 godziny po podaniu dawki 48 mg w 15. dniu cyklu 1. w celu

monitorowania objawów przedmiotowych i podmiotowych wystąpienia ICANS. W momencie wystąpienia pierwszych objawów przedmiotowych lub podmiotowych ICANS należy rozpocząć leczenie odpowiednio kortykosteroidami i lekami przeciwdrgawkowymi, które nie mają działania uspokajającego. Należy poinformować pacjentów o objawach przedmiotowych i podmiotowych związanych z ICANS oraz o możliwości wystąpienia tych zdarzeń z opóźnieniem. Należy poinformować pacjentów o konieczności zgłoszenia się po natychmiastową pomoc medyczną w przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów przedmiotowych lub podmiotowych w dowolnym momencie terapii. Należy opóźnić lub zakończyć leczenie epkorytamabem zgodnie z zaleceniami.

Ciężkie zakażenia

Leczenie epkorytamabem może prowadzić do zwiększonego ryzyka zakażeń. W badaniach klinicznych obserwowano ciężkie lub śmiertelne zakażenia u pacjentów leczonych epkorytamabem. Należy unikać podawania epkorytamabu pacjentom, u których występują klinicznie istotne aktywne zakażenia ogólnoustrojowe. W razie potrzeby należy podać profilaktycznie leki przeciwdrobnoustrojowe przed i podczas leczenia epkorytamabem. Należy monitorować pacjentów pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia przed i po podaniu epkorytamabu, a także odpowiednio leczyć. W przypadku gorączki neutropenicznej pacjentów należy ocenić pod kątem zakażenia i leczyć antybiotykami, płynami i z wykorzystaniem innego leczenia podtrzymującego, zgodnie z lokalnymi wytycznymi.

Zespół rozpadu guza (ang. tumour lysis syndrome, TLS)

U pacjentów otrzymujących epkorytamab zgłaszano wystąpienie zespołu rozpadu guza. Pacjentom ze zwiększonym ryzykiem TLS zaleca się nawodnienie i profilaktyczne leczenie 12 produktem leczniczym obniżającym stężenie kwasu moczowego. Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych TLS, zwłaszcza pacjentów z dużą masą guza lub szybko proliferującymi guzami oraz pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Pacjentów należy monitorować pod kątem wyników badań biochemicznych krwi, a nieprawidłowości należy szybko leczyć.

Zaostrzenie objawów nowotworu (ang. tumour flare)

U pacjentów leczonych epkorytamabem zgłaszano przypadki zaostrzenia objawów nowotworu. Objawy mogą obejmować miejscowy ból i obrzęk. Zgodnie z mechanizmem działania epkorytamabu, zaostrzenie objawów nowotworu jest prawdopodobnie spowodowane napływem limfocytów T do miejsc w obrębie guza po podaniu epkorytamabu. Nie zidentyfikowano specyficznych czynników ryzyka wystąpienia zaostrzenia objawów nowotworu, jednak istnieje zwiększone ryzyko pogorszenia stanu zdrowia i zachorowalności z powodu efektu masy, który jest zjawiskiem wtórnym do zaostrzenia objawów nowotworu u pacjentów z masywnymi guzami zlokalizowanymi w pobliżu dróg oddechowych i (lub) ważnego narządu. Pacjenci leczeni epkorytamabem powinni być monitorowani i oceniani pod kątem zaostrzenia objawów nowotworu w kluczowych lokalizacjach anatomicznych.

Choroba z utratą ekspresji CD20

Istnieją ograniczone dane dotyczące pacjentów z DLBCL z negatywnym wynikiem ekspresji CD20 leczonych produktem leczniczym Tepkinly i jest możliwe, że pacjenci z tej grupy mogą odnosić mniejszą korzyść w porównaniu z pacjentami z DLBCL z pozytywną ekspresją DC20. Należy rozważyć potencjalne ryzyka i korzyści związane z leczeniem produktem leczniczym Tepkinly pacjentów z DLBCL z utratą ekspresji CD20.

Immunizacja

W czasie leczenia epkorytamabem nie należy podawać żywych i/lub atenuowanych szczepionek. Nie przeprowadzono badań z udziałem chorych, którzy otrzymali żywe szczepionki.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przejściowe podwyższenie stężeń niektórych cytokin prozapalnych przez epkorytamab może hamować aktywność enzymu CYP450. Na początku leczenia epkorytamabem u chorych leczonych substratami CYP450 o wąskim indeksie terapeutycznym należy rozważyć monitorowanie leczenia.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Analiza kosztów użyteczności

Horyzont

45-letni (dożywotni)

Perspektywa

Płatnika publicznego

Porównanie

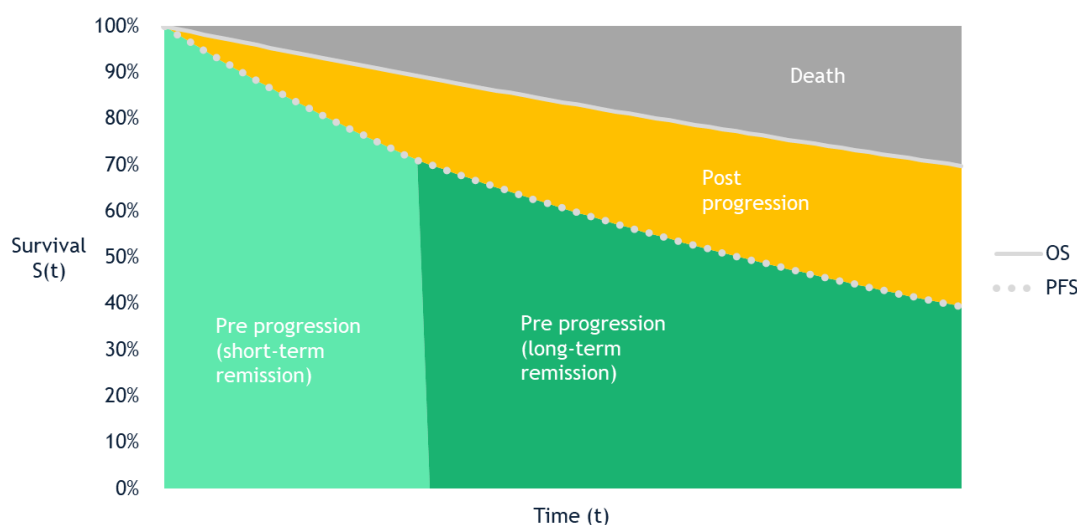
Za komparatory w analizie klinicznej przyjęto:

- Polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (Pola-BR)
- Tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem (Tafa+Len)
- Chemioimmunoterapia (CIT) - Gemcytabina w skojarzeniu z oksaliplatyną i rytuksymabem (R-GemOx)
- Tisagenlecleucel (Tisa-cel)
- Aksykabtagen cyloleucel (Axi-cel)

Struktura modelu

Wykorzystano model z perspektywą UK wykonany przez OPEN Health na zlecenie Abbvie oraz dostosowany do warunków polskich przez Mahta.

Model wykonano metodą podzielonego przeżycia (ang. Partitioned Survival Model, PSM).



Rysunek 2. Struktura modelu ekonomicznego wnioskodawcy

Przyjęto cykl o długości 28-dni.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Rozkłady pacjentów w poszczególnych stanach modelu dla epkorytymabu określono na podstawie modeli parametrycznych dopasowanych do empirycznych krzywych PFS, OS oraz TTD z badania EPCORE-NHL-1.

Przyjęto założenie, zgodnie z którym pacjenci pozostający w stanie przed progresją 3 lata (tzw. Cure point) zostają uznani za chorych z długoterminową remisją, tj. „wyleczonych”. U tych chorych w modelu nie są naliczane koszty leczenia.

W modelu uwzględniono śmiertelność w populacji generalnej na podstawie tablic trwania życia GUS. U części chorych w remisji długotrwałej naliczano korektę zwiększającą możliwość długoterminowych komplikacji nowotworowych (współczynnik: 1,41; NICE TA649)

Uwzględnione koszty

W modelu uwzględniono:

- koszty leków (w tym koszty leków podawanych w kolejnych liniach leczenia);
- koszty przepisania i podania leków;
- koszty leczenia działań niepożądanych;
- koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego;
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- koszty leczenia wspomagającego;
- koszty leczenia (terapii) po progresji.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta w cyklu uwzględnionym w modelu (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie danych pochodzących z: charakterystyk produktów leczniczych [ChPL Yescarta, ChPL Kymriah, ChPL Tepkinly, ChPL Minjuvi, ChPL Fludara Oral] Opinii ekspertów klinicznych, danych literaturowych [Mountier 2013, NICE TA649, oraz NICE TA559, NICE TA306, NICE TA883, Oluwole 2020, Schuster 2021], analiz ekonomicznych innych produktów [Analiza ekonomiczna Kymriah 2020, Analiza ekonomiczna Yescarta 2020], Programu Lekowego B.12.FM oraz danych z badania klinicznego EPCORE-NHL-1 [Dane od Wnioskodawcy].

Koszty wycenianych świadczeń szacowanych w oparciu o Zarządzenie chemioterapia, Zarządzenie leczenie szpitalne, Zarządzenie leczenie szpitalne OAiT, Zarządzenie opieka paliatywna, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna oszacowano przy uwzględnieniu średniej wyceny jednego punktu oszacowanej na podstawie Informatora o umowach NFZ.

Użyteczności stanów zdrowia

W analizie podstawowej uwzględniono bezpośrednie użyteczności z badania klinicznego EPCORE-NHL1 mierzone za pomocą EQ-5D.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono wyniki analizy kosztów-użyteczności. Wyniki analiz minimalizacji kosztów oraz CUR przedstawiono w rozdziale 8. Analizy Ekonomicznej Wnioskodawcy.

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 19. Wyniki analizy podstawowej. Populacja 1A

Parametr	EPCO	Pola-BR	Tafa+Len
Efekt [QALY]	█	█	█
Efekt inkrementalny [QALY]		█	█
Wariant z RSS			
Koszt leczenia [zł]	█	█	█
Koszt inkrementalny [zł]		█	█
ICUR [zł/QALY]		█	█
Wariant bez RSS			
Koszt leczenia [zł]	█	█	█
Koszt inkrementalny [zł]		█	█
ICUR [zł/QALY]		█	█

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie EPCO w miejsce:

- Pola-BR jest █. Oszacowany ICUR dla porównania EPCO vs Pola-BR wyniósł █ (█). Wartość █ znajduje się █ progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.
- Tafa+Len jest █. Oszacowany ICUR dla porównania EPCO vs Tafa+Len wyniósł █. Wartość █ znajduje się █ progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Tabela 20. Wyniki analizy podstawowej. Populacja 1A

Parametr	EPCO	CIT	Axi-cel	Tisa-cel
Efekt [QALY]	█	█	█	█
Efekt inkrementalny [QALY]		█	█	█
Wariant z RSS				
Koszt leczenia [zł]	█	█	█	█
Koszt inkrementalny [zł]		█	█	█
ICUR [zł/QALY]		█	█	█
Bez RSS				
Koszt leczenia [zł]	█	█	█	█
Koszt inkrementalny [zł]		█	█	█
ICUR [zł/QALY]		█	█	█

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie EPCO w miejsce:

- CIT jest █. Oszacowany ICUR dla porównania EPCO vs CIT wyniósł █ (█) █ progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.
- Axi-cel jest █
- Tisa-cel jest █

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Wartość ceny zbytu netto produktu leczniczego Tepkinly przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania █

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Tabela 21. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wnioskodawcy. Populacja 1A. Wariant z RSS

Parametr	Pola-BR	Tafa+Len
	Średnia (95% CrI)	
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	[redacted]
ICUR [zł/QALY]	[redacted]	[redacted]
Prawdopodobieństwo CE	[redacted]	[redacted]



Rysunek 3. Wykres rozrzutu dla probabilistycznej analizy wrażliwości. Populacja 1A. Wariant z RSS

Tabela 22. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wnioskodawcy. Populacja 1B. Wariant z RSS

Parametr	CIT	Axi-cel	Tisa-cel
	Średnia (95% CrI)		
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR [zł/QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Prawdopodobieństwo CE	[redacted]	[redacted]	[redacted]



Rysunek 4. Wykres rozrzutu dla probabilistycznej analizy wrażliwości. Populacja 1B. Wariant z RSS

Deterministyczna analiza wrażliwości

Przedstawiono w rozdziale 10. Analizy Ekonomicznej wnioskodawcy.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 23. 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	Poruszono w rozdziałach 3.6 oraz 5.3.2. niniejszego raportu.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	Nd	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	-
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	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	-

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Struktura modelu w opinii Analityków nie budzi zastrzeżeń.

W modelu przyjęto 45-letni horyzont czasowy. [redacted] w ramieniu EPCO 100% pacjentów znajduje się w stanie „zgon”

Mediana okresu obserwacji w EPCORE-NHL-1 wyniosła [redacted].

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Parametry skuteczności klinicznej wykorzystane w modelu pochodzą z niezakotwiczonego porównania pośredniego przeprowadzonego przez wnioskodawcę. Ograniczenia związane z analizą MAIC przedstawiono w rozdziale 4.1.4. niniejszego Raportu.

Chemioterapie oraz chemioimmunoterapie potraktowano zbiorczo i przyjęto ich skuteczność na podstawie wyników analizy badań SCHOLAR-1. Przyjęte podejście nie pozwala na oszacowanie efektywności kosztowej ekorytymabu w porównaniu do każdej z technologii opcjonalnych.

Koszty stosowania CIT w analizie ekonomicznej przyjęto na podstawie terapii referencyjnej – gemcytabiny w skojarzeniu z oksaliplatyną i rytuksymabem (schemat R-GemOx), nie szacując kosztów stosowania pozostałych chemio- oraz chemioimmunoterapii uznanych za technologie alternatywne. Przyjęte podejście prowadzi do rozbieżności między przyjętymi parametrami skuteczności (interwencje stosowane w badaniach

włączonych do SCHOLAR-1 wskazano w rozdziale 3.6. niniejszego raportu) oraz parametrami kosztowymi, a także do rozbieżności między analizami kliniczną, ekonomiczną oraz wpływu na budżet.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca deklaruje przeprowadzenie walidacji wewnętrznej modelu. Walidacja wnioskodawcy nie wykazała błędów.

W ramach przeprowadzonej walidacji konwergencji przedstawiono wyniki posteru konferencyjnego Tingting Qu 2023. Wyniki przedstawiono w rozdziale 11.2 Analizy Ekonomicznej wnioskodawcy.

Nie odnaleziono badań obserwacyjnych pozwalających na przeprowadzenie walidacji zewnętrznej modelu.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

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

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa analizy

Płatnika publicznego

Horyzont czasowy

Dwuletni, obejmujący okres od lipca 2024.

Kluczowe założenia

W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz scenariusz nowy. Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty (minimalny, prawdopodobny, maksymalny), zależne od szacowanej na kolejne lata, wielkości populacji docelowej. Wpływ na budżet płatnika, wyznaczony został jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami.

Obliczenia analizy przeprowadzono z wykorzystaniem programu MS Excel.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Wnioskodawca na wstępie oszacował liczebność populacji obejmującej wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana.

Rysunek 5. Schemat szacowania populacji chorych z DLBCL oraz populacji obejmującej wszystkich chorych u których wnioskowana technologia mogłaby zostać zastosowana [źródło BIA wnioskodawcy]

Populacja docelowa

Populacja wskazana we wniosku refundacyjnym jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym produktu Tepkinly, lecz ograniczona jest dodatkowo zapisami projektu programu lekowego.

Udziały w rynku

W poniższej tabeli przedstawiono udziały dla scenariusza nowego, [REDACTED]

Tabela 24. Udziały terapii w scenariuszu istniejącym oraz nowym

Schemat leczenia	Trzecia linia leczenia		Czwarta i piąta linia leczenia	
	I rok	II rok	I rok	II rok
EPCO	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
CIT	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pola-BR	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Axi-cel	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Tisa-cel	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Tafa-len	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Koszty

Kategorie kosztów wnioskodawca zaczerpnął z analizy ekonomicznej. Dodatkowo wnioskodawca wziął pod uwagę schematy stosowane w polskiej praktyce klinicznej w ramach chemioterapii, wymieniane przez ekspertów i uwzględnione w analizie wrażliwości. Koszty tych schematów nie zostały uwzględnione w AE. W BIA wnioskodawcy określono je *de novo*.

W analizie z perspektywy płatnika publicznego uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- koszty leków (w tym koszty leków podawanych w kolejnych liniach leczenia);
- koszty przepisania i podania leków;
- koszty leczenia działań niepożądanych;
- koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego;

- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- koszty leczenia wspomagającego;
- koszty leczenia (terapii) po progresji.

W przypadku wnioskowanej technologii medycznej, do obliczenia kosztu konieczne było określenie zużycia zasobów (dawkowania) oraz cen jednostkowych poszczególnych prezentacji leków. Dawkowanie leku Tepkinly określone zostało na podstawie ChPL oraz badania EPCORE-NHL-1. Z kolei cenę zbytu netto epkorytamabu otrzymano od podmiotu odpowiedzialnego. Dawkowanie schematu R-Gem-OX przyjęto na podstawie publikacji Mounier 2013, z kolei skojarzenie Pola-BR określone zostało na podstawie ChPL Polivy oraz programu lekowego B.12.FM. Dawkowanie Axi-cel przyjęto na podstawie ChPL Yescarta oraz PL B.12.FM, Tisa-cel na podstawie ChPL Kymriah oraz programu lekowego B.12.FM. Dawkę schematu Tafa+len określono na podstawie ChPL Minjuvi oraz programu lekowego B.12.FM. W przypadku cen technologii alternatywnych, obecnie są finansowane w katalogu leków stosowanych w chemioterapii oraz w ramach programu lekowego i wydawane są świadczeniobiorcy bezpłatnie.

Wagę oraz powierzchnię chorych konieczną do określenia dokładnego dawkowania leku, jak również substancji stosowanych w ramach komparatora oraz kolejnych terapii oparto na danych z badania EPCORE-NHL-1.

Dodatkowo, dla leków uwzględnionych w ramach stosowanych terapii, w niniejszej analizie przyjęto relatywną intensywność dawki – RDI (ang. relative dose intensity).

W analizie wyznaczono również koszty podania rozważanych technologii medycznych, które wyznaczono na podstawie Zarządzenia programy lekowe oraz Zarządzenia w chemioterapii.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja		I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	Wariant minimalny	■	■
	Wariant podstawowy	■	■
	Wariant maksymalny	■	■
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		0	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	Wariant minimalny	■	■
	Wariant podstawowy	■	■
	Wariant maksymalny	■	■

Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [zł]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS)		Perspektywa NFZ (bez RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	Minimalny	■	■	■
	Podstawowy	■	■	■

Kategoria kosztów		Perspektywa NFZ (z RSS)		Perspektywa NFZ (bez RSS)	
		I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty pozostałe	Maksymalny				
	Minimalny				
	Podstawowy				
	Maksymalny				
Koszty sumaryczne	Minimalny				
	Podstawowy				
	Maksymalny				
Koszty inkrementalne					
Koszty wnioskowanego leku	Minimalny				
	Podstawowy				
	Maksymalny				
Koszty pozostałe	Minimalny				
	Podstawowy				
	Maksymalny				
Koszty sumaryczne	Minimalny				
	Podstawowy				
	Maksymalny				

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

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie wiązało się [redacted] oraz [redacted]

[redacted], które z perspektywy NFZ wyniosą [redacted]. W przypadku uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej [redacted]

(I rok) i [redacted] (II rok).

Całkowity koszt refundacji leku Tepkinly oszacowano na [redacted] w I roku refundacji oraz [redacted] w II roku refundacji. Przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, całkowity koszt epkorytymabu wyniesie odpowiednio [redacted] w I oraz [redacted] w II roku refundacji.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 27. 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	Wyjaśnienie przedstawiono w rozdz. 2.2 BIA wnioskodawcy.
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	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
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?	nd.	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	–
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Patrz rozdz. 3.1.2. niniejszej AWA
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Patrz rozdz. 3.1.2. niniejszej AWA.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	–

Ograniczenia analizy wpływu na budżet według Wnioskodawcy:

- [Redacted]
- [Redacted]
 - [Redacted]
 - *Modelowanie kosztów w niniejszej analizie zostało oparte na wynikach Analizy ekonomicznej. Wszystkie przedstawione tam ograniczenia stanowią więc również ograniczenia niniejszej analizy. Ze względu na konieczność rozpatrywania wszystkich opcji terapeutycznych dostępnych w leczeniu DBLCL po minimum 2 wcześniejszych liniach leczenia jako alternatywne terapie dla epkorytamabu uwzględniono dane dla wszystkich rozważanych w Analizie ekonomicznej komparatorów. Związane z tym ograniczenia dotyczą przede wszystkim samego modelowania, tj. określenia skuteczności opartej na danych wsadowych dla różnych populacji epkorytamabu w zależności od rozpatrywanego komparatora. Przyjęte założenie stanowi istotne ograniczenie, jednak patrząc na podsumowanie modelowania kosztów epkorytamabu w obu modelowanych populacjach i zbliżony poziom wydatków, nie powinno mieć to znaczącego wpływu na wyniki analizy.*
 - [Redacted]
 - *W modelowaniu niniejszej analizy założono również stopniową kwalifikację chorych do leczenia z analizowanej populacji docelowej. Założenie to łączy się z pewnym ograniczeniem, gdyż nie jest znana dokładna dynamika włączania chorych, ale z dużym prawdopodobieństwem przyjęte założenie przybliżać może realną kwalifikację pacjentów do leczenia. W przypadku części rozpatrywanych komparatorów (Pola-BR, CIT, Tisa-cel oraz Axi-cel) koszty terapii (schematów/leków) uwzględnione są w jednym bądź kilku pierwszych cyklach. Jedynie dla technologii wnioskowanej oraz komparatora Tafa-len leczenie możliwe jest do progresji.*
 - *W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach odrębnej grupy limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.5 (BIA wnioskodawcy). Podstawę limitu*

w tej grupie limitowej stanowić będzie prezentacja 48 mg, ze względu na zwiększone zapotrzebowanie tej prezentacji wynikające z dawkowania substancji. Podejście takie jest zgodne z zapisami Ustawy o refundacji.

- Dodatkowo przyjęto, że przeciętny rok trwa dokładnie 365 dni.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W ramach walidacji wewnętrznej dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji zweryfikowali, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Sprawdzone również czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie BIA wnioskodawcy. W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy.

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

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Szczegóły przedstawiono w rozdziale 3 analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.

Analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. W analizie wrażliwości uwzględniono ponadto alternatywne założenia dla modelowania krzywej wejścia chorych do leczenia i ustalenia się równowagi rynkowej

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

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

6.4. Komentarz Agencji

Analizę wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono w horyzoncie dwuletnim. Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że wprowadzenie wnioskowanej technologii spowoduje [redacted], przy założeniu zastosowania instrumentu dzielenia ryzyka, który polega [redacted]

[redacted]. Z kolei bez RSS [redacted]. Oszacowana w oparciu o prognozy udziałów rynkowych wnioskowanej technologii, liczba pacjentów włączonych do leczenia z zastosowaniem leku Tepkinly wyniesie kolejno [redacted] w wariacie podstawowym.

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

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

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag do zapisów uzgodnionego programu lekowego.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania epkorytamabu (lek Tepkinly) we wskazaniu nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużych komórek B, 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 – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <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 9.04.2024 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *guidelines*, *tepkinly*, *epcoritamab*.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację pozytywną warunkową wydaną przez brytyjską Agencję NICE, w której zarekomendowano finansowanie w leczeniu chorych dorosłych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B po ≥ 2 wcześniejszych liniach leczenia systemowego, pod warunkiem, że chorzy otrzymywali wcześniej polatuzumab wedotyny (Pola) lub jeśli występują przeciwwskazania / brak tolerancji na Pola, oraz podmiot odpowiedzialny dostarczy epkorytamab w ramach umowy handlowej. Wyniki analizy opłacalności wykazały, iż epkorytamab jest droższy od Pola-BR, dlatego zaleca się go wyłącznie u chorych leczonych uprzednio Pola-BR lub u chorych z przeciwwskazaniem lub brakiem tolerancji na Pola-BR. Ponadto analitycy NICE zwrócili uwagę, że na podstawie porównań pośrednich nie można jednoznacznie stwierdzić czy czas przeżycia całkowitego lub czas przeżycia wolnego od progresji choroby jest dłuższy u chorych leczonych epkorytamabem w porównaniu z Pola-BR i aksykabtagenem cyloleucelu.

Odnaleziono również francuską pozytywną rekomendację HAS 2024. Agencja HAS wydała pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania epkorytamabu w populacji zawężonej względem wskazania rejestracyjnego. Agencja HAS rekomenduje finansowanie epkorytamabu jako opcji terapeutycznej stosowanej w leczeniu chorych dorosłych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B po ≥ 2 wcześniejszych liniach leczenia systemowego, w przypadku gdy wcześniejsze leczenie terapią CAR-T nie powiodło się lub chorzy nie kwalifikują się do takiego leczenia. Francuska Rada Przejrzystości określiła, że rzeczywista korzyść (SMR) ze stosowania produktu leczniczego Tepkinly jest istotna.

Z kolei na stronie walijskiej Agencji All Wales Therapeutics and Toxicology Centre zawarto informację, iż odstąpiono od oceny, z uwagi na ocenę NICE.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 28. Rekomendacje refundacyjne dla leku Tepkinly (epkorytamab)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2024	Chorzy dorośli z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B po ≥ 2 wcześniejszych liniach leczenia systemowego, w przypadku gdy wcześniejsze leczenie terapią CAR-T nie powiodło się lub chorzy nie kwalifikują się do takiego leczenia	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Agencja HAS rekomenduje finansowanie epkorytamabu jako opcji terapeutycznej stosowanej w leczeniu chorych dorosłych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B po ≥ 2 wcześniejszych liniach leczenia systemowego, w przypadku gdy wcześniejsze leczenie terapią CAR-T nie powiodło się lub chorzy nie kwalifikują się do takiego leczenia.</p> <p>Agencja HAS uznała, że produkt leczniczy Tepkinly we francuskiej praktyce klinicznej nie stanowi opcji terapeutycznej w podgrupie chorych dorosłych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B po ≥ 2 wcześniejszych liniach leczenia systemowego, którzy kwalifikują się do leczenia terapią CAR-T.</p> <p>Francuska Rada Przejrzystości określiła, że rzeczywista korzyść (SMR) ze stosowania produktu leczniczego Tepkinly jest istotna.</p> <p>Komisja wskazała, że ze względu na ograniczenia dostępnych danych oraz w oczekiwaniu na wyniki badania III fazy EPCORE DLBCL-1, poprawa rzeczywistych</p>

		korzyści (tj. ocena postępu klinicznego zapewnianego przez nowy produkt leczniczy pod względem skuteczności lub bezpieczeństwa w porównaniu z istniejącymi terapiami; mierząca kliniczną wartość dodaną nowego produktu leczniczego i postęp, jaki stanowi w stosunku do obecnej praktyki terapeutycznej) dla produktu leczniczego Tepkinly została określona jako ASMR V (brak postępu klinicznego). Równocześnie Komisja uważa, że zaproponowany plan rozwoju produktu leczniczego Tepkinly prawdopodobnie zapewni dane umożliwiające aktualizację jej oceny.
NICE 2024	Chorzy dorośli z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B po ≥ 2 wcześniejszych liniach leczenia systemowego	<p style="text-align: center;">Rekomendacja pozytywna warunkowa</p> <p>Agencja NICE rekomenduje finansowanie epkorytamabu jako opcji terapeutycznej stosowanej w leczeniu chorych dorosłych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B po ≥ 2 wcześniejszych liniach leczenia systemowego, pod warunkiem, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy otrzymywali polatuzumab wedotyny (Pola) lub jeśli występują przeciwwskazania / brak tolerancji na Pola, oraz; • podmiot odpowiedzialny dostarcza epkorytamab w ramach umowy handlowej. <p>W dokumencie NICE wskazano, że standardowe postępowanie u chorych na DLBCL po ≥ 2 wcześniejszych liniach to chemioimmunoterapia (CIT) oparta na rytuksymabie, Pola podawanym w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (Pola-BR) lub terapia aksykabtagenem cyloleucelu. Chorzy, leczeni uprzednio Pola, otrzymują CIT opartą na rytuksymabie lub aksykabtagenem cyloleucel.</p> <p>W dokumencie NICE zwrócono uwagę, że w badaniu klinicznym nie porównywano bezpośrednio epkorytamabu ze standardowym leczeniem. Wyniki pośredniego porównania sugerują jednak, że przeżycie u chorych leczonych epkorytamabem jest dłuższe niż u chorych leczonych CIT opartą na rytuksymabie, chociaż wyniki są niepewne.</p> <p>Analitycy NICE zwrócili uwagę, że na podstawie porównań pośrednich nie można jednoznacznie stwierdzić czy czas przeżycia całkowitego lub czas przeżycia wolnego od progresji choroby jest dłuższy u chorych leczonych epkorytamabem w porównaniu z Pola-BR i aksykabtagenem cyloleucelu.</p> <p>W rekomendacji wskazano, że w oparciu o wyniki porównania epkorytamabu z CIT opartą na rytuksymabie i aksykabtagenem cyloleucelu, najbardziej prawdopodobne szacunki opłacalności zawierają się w dopuszczalnym zakresie wykorzystania zasobów publicznych NHS. Ze względu na podobną skuteczność kliniczną uwzględniono jedynie różnicę w kosztach pomiędzy epkorytamabem i Pola-BR. W związku z tym iż wykazano, że epkorytamab jest droższy od Pola-BR, epkorytamab jest zalecany, wyłącznie u chorych leczonych uprzednio Pola-BR lub u chorych z przeciwwskazaniem lub brakiem tolerancji na Pola-BR.</p> <p>Komitet NICE zauważył równocześnie, że Pola w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizolonem (Pola-R-CHP) może być obecnie stosowany u chorych z uprzednio nieleczonym DLBCL. Wzrosło zatem jego zastosowanie na wcześniejszych etapach leczenia, co prawdopodobnie doprowadzi do ograniczenia stosowania Pola w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem na późniejszych etapach leczenia. Eksperti kliniczni szacują, że do lutego 2025 r. mniej niż 5% chorych będzie otrzymywało Pola-BR jako leczenie 3. linii. Co więcej podkreślono, że często unika się bendamustyny, ponieważ może ona w późniejszym okresie zmniejszyć skuteczność terapii CAR-T.</p>
AWMSG 2024	Leczenie nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka rozlanego z dużych komórek B, gdy przeszczep komórek macierzystych się nie powiódł lub jest zalecany	Odstąpiono od oceny, z uwagi na ocenę NICE.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 06.02.2024 znak PLR.4500.2125.2023.21.PRU oraz PLR.4500.2126.2023.21.PRU (data wpływu do AOTMiT 06.02.2024), 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. 2022 poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Tepkinly, *epcoritamabum*, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 4 mg/0,8 ml, 1 fiolka 0,8 ml, kod GTIN: 08054083026503;
- Tepkinly, *epcoritamabum*, roztwór do wstrzykiwań, 48 mg, 1 fiolka 0,8 ml, kod GTIN: 08054083026497;

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 08.03.2024, znak OT.423.1.9.2024.6.MPK. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 29.03.2024 r.

Problem zdrowotny

Chłoniaki to nowotwory, które obejmują komórki w gruczołach limfatycznych i innych narządach układu limfatycznego. Chłoniak Hodgkina jest nowotworem limfocytów i obejmuje określone komórki zwane komórkami Reeda Sternberga, podczas gdy wszystkie inne chłoniaki nazywane są chłoniakami nieziarniczymi (NHL, ang. non-Hodgkin Lymphoma). Wśród głównych podtypów NHL wyróżnia się między innymi chłoniaki rozlane z dużych komórek B: ICD-10 C83.3 (DLBCL, ang. diffuse large B-cell lymphoma).

DLBCL stanowi najczęstszy podtyp NHL i obejmuje około 30-33% wszystkich przypadków chłoniaków nieziarniczych. Należy do grupy nowotworów układu chłonnego o agresywnym przebiegu. DLBCL rozwija się z prekursorów komórek B i charakteryzuje się morfologicznie dużymi nowotworowymi limfocytami i rozproszonym wzorcem wzrostu. Może powstać *de novo* lub poprzez transformację z indolentnego NHL. Większość chorych na DLBCL zgłasza się do lekarza z powodu powiększenia węzłów chłonnych (60%) i/lub obecności guza w obszarze pozawęzłowym (40%), a także z powodu obecności objawów ogólnych choroby.

DLBCL jest najczęstszym chłoniakiem NHL u dorosłych (30-40% przypadków). Występuje w każdej grupie wiekowej, ale częstość wzrasta wraz z wiekiem – 50% chorych na DLBCL ma >65 lat. DLBCL najczęściej diagnozuje się w wieku 65-74 lat, przy czym mediana wieku rozpoznania wynosi 70 lat. W Europie częstość występowania DLBCL szacuje się na kilkanaście przypadków na 100 000 ogólnej populacji na rok i wzrasta ona z wiekiem – od 2/100 000 w wieku 20–24 lat, przez 45/100 000 w wieku 60–64 lat, do 112/100 000 w wieku 80–84 lat.

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B należą do chłoniaków agresywnych, w przebiegu których przeżycie chorych bez leczenia wynosi od kilku do kilkunastu miesięcy. DLBCL cechuje znaczna wrażliwość na immunochemioterapię i radioterapię, dlatego też u chorych na DLBCL leczenie powinno być wdrożone jak najwcześniej. Rokowanie u chorych na DLBCL zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania choroby i czynników rokowniczych. Odsetek wystąpienia odpowiedzi całkowitej (CR) u chorych w stopniu zaawansowania I–II według Ann Arbor wynosi prawie 100%, a przeżyć 5-letnich ponad 85%. w stopniu zaawansowania III–IV według Ann Arbor odsetek CR wynosi około 75%, a przeżyć 5-letnich 50–60%.

Alternatywne technologie medyczne

W analizach wnioskodawcy jako technologie alternatywne wskazano:

- terapie CAR-T: Axi-cel, Tisa cel;
- terapie celowane: Pola-BR; Tafa-len;
- CIT/CT: R-GemOx, R-DHA, R-ICE, lenalidomid + rytuksymab, DHAP, ICE, GDP.

W opinii analityków Agencji wybór jest zasadny i odpowiedni.

Chemio oraz chemioimmunoterapie (CIT/CT) potraktowano jako komparator zbiorczy. Ich skuteczność przyjęto na podstawie publikacji SCHOLAR-1 Wśród ocenianych w badaniach włączonych do SCHOLAR-1 znalazły się interwencje nie będące technologiami alternatywnymi dla technologii wnioskowanej.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Wyniki porównania EPCO z wybranymi komparatorami przedstawiono za pomocą porównania pośredniego z wykorzystaniem analizy MAIC.

[Redacted text]

Analiza bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa EPCO został oceniony na podstawie jednoramiennego badania EPCORE NHL-1. W niniejszej AWA przedstawiono dane [Redacted text]

[Redacted text]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie EPCO w miejsce:

- Pola-BR jest [Redacted text]. Oszacowany ICUR dla porównania EPCO vs Pola-BR wyniósł [Redacted text] ([Redacted text]). Wartość [Redacted text] znajduje się [Redacted text] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.
- Tafa+Len jest [Redacted text]. Oszacowany ICUR dla porównania EPCO vs Tafa-Len wyniósł [Redacted text]. Wartość [Redacted text] znajduje się [Redacted text] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie EPCO w miejsce:

- CIT jest [Redacted text]. Oszacowany ICUR dla porównania EPCO vs CIT wyniósł [Redacted text] [Redacted text] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.
- Axi-cel jest [Redacted text]
- Tisa-cel jest [Redacted text]

W opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Wartość ceny zbytu netto produktu leczniczego Tepkinly przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania [Redacted text]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono w horyzoncie dwuletnim. Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że wprowadzenie wnioskowanej technologii spowoduje [REDAKTOWANE], przy założeniu zastosowania instrumentu dzielenia ryzyka, który polega [REDAKTOWANE]. Z kolei bez RSS [REDAKTOWANE]. Oszacowana w oparciu o prognozy udziałów rynkowych wnioskowanej technologii, liczba pacjentów włączonych do leczenia z zastosowaniem leku Tepkinly wyniesie kolejno [REDAKTOWANE] w wariacie podstawowym.

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

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

Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag do zapisów uzgodnionego programu lekowego.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację pozytywną warunkową wydaną przez brytyjską Agencję NICE, w której zarekomendowano finansowanie w leczeniu chorych dorosłych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B po ≥ 2 wcześniejszych liniach leczenia systemowego, pod warunkiem, że chorzy otrzymywali wcześniej polatuzumab wedotyny (Pola) lub jeśli występują przeciwwskazania / brak tolerancji na Pola, oraz podmiot odpowiedzialny dostarczy epkorytamab w ramach umowy handlowej. Wyniki analizy opłacalności wykazały, iż epkorytamab jest droższy od Pola-BR, dlatego zaleca się go wyłącznie u chorych leczonych uprzednio Pola-BR lub u chorych z przeciwwskazaniem lub brakiem tolerancji na Pola-BR. Ponadto analitycy NICE zwrócili uwagę, że na podstawie porównań pośrednich nie można jednoznacznie stwierdzić czy czas przeżycia całkowitego lub czas przeżycia wolnego od progresji choroby jest dłuższy u chorych leczonych epkorytamabem w porównaniu z Pola-BR i aksykabtagenem cyloleucelu.

Odnaleziono również francuską pozytywną rekomendację HAS 2024. Agencja HAS wydała pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania epkorytamabu w populacji zawężonej względem wskazania rejestracyjnego. Agencja HAS rekomenduje finansowanie epkorytamabu jako opcji terapeutycznej stosowanej w leczeniu chorych dorosłych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B po ≥ 2 wcześniejszych liniach leczenia systemowego, w przypadku gdy wcześniejsze leczenie terapią CAR-T nie powiodło się lub chorzy nie kwalifikują się do takiego leczenia. Francuska Rada Przejrzystości określiła, że rzeczywista korzyść (SMR) ze stosowania produktu leczniczego Tepkinly jest istotna.

Z kolei na stronie walijskiej Agencji All Wales Therapeutics and Toxicology Centre zawarto informację, iż odstąpiono od oceny, z uwagi na ocenę NICE.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>W analizach klinicznej oraz ekonomicznej nie przedstawiono porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi. (§ 4 oraz § 5 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W ramach analizy problemu decyzyjnego jako komparatory dla epkorytamabu przyjęto grupy terapii CAR-T, terapie celowane oraz CIT/CT. Powyższy wybór komparatorów nie został odzwierciedlony jednak w analizach klinicznej oraz ekonomicznej. Chemio- oraz chemioimmunoterapie zostały zawarte w grupie CIT, skuteczność których przyjęto na podstawie badania SCHOLAR-1. Nie wiadomo jednakże jakie dokładnie interwencje stosowane były w wyżej wymienionym badaniu. W związku z czym, w opinii Agencji, przyjęcie jego wyników jako wyników technologii alternatywnych dla ocenianej nie jest zasadne. Ponadto, nie przedstawiono dowodów na równorzędność terapeutyczną poszczególnych terapii w obrębie grupy, które uzasadniałyby słuszność przyjętego podejścia. Należy zatem traktować każdą z terapii jako odrębną technologię alternatywną.</p>	NIE	Poruszono w rozdziale 3.6. niniejszego raportu.
<p>Analiza podstawowa analizy ekonomicznej nie zawiera oszacowania kosztów stosowania każdej z ocenianych technologii (§ 5 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: Koszty stosowania CIT w analizie ekonomicznej przyjęto na podstawie terapii referencyjnej – gemcytabiny w skojarzeniu z oksaliplatyną i rytuksymabem (schemat R-GemOx), nie szacując kosztów stosowania pozostałych chemio- oraz chemioimmunoterapii uznanych za technologie alternatywne. Ponadto, przyjęte podejście prowadzi do rozbieżności między przyjętymi parametrami skuteczności oraz parametrami kosztowymi.</p>	NIE	Poruszono w rozdziale 3.6. niniejszego raportu.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

EPCORE NHL-1 Thieblemont C., Phillips T., Ghesquieres H., i in., Epcoritamab, a Novel, Subcutaneous CD3xCD20 Bispecific T-Cell-Engaging Antibody, in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Dose Expansion in a Phase I/II Trial. *J Clin Oncol.* 2023 Apr 20;41(12):2238-2247

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

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AWMSG 2024 <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/epcoritamab-tepkinly/> (dostęp 9.04.2024)

DGHO 2024 DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, *Onkopedia* 2024.

HAS 2024 Haute Autorité de Santé, Tepkinly (epcoritamab) - Lymphome diffus à grande cellule B (LDGCB). https://www.has-sante.fr/jcms/p_3501630/fr/tepkinly-epcoritamab-lymphome-diffus-a-grande-cellule-b-ldgcb (dostęp 9.04.2024)

NCCN 2024 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), B-Cell Lymphomas, Version 1.2024.

NICE 2024 National Institute for Health and Care Excellence, Final draft guidance: Epcoritamab for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma after 2 or more systemic treatments. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta954> (dostęp 9.04.2024)

Pozostałe publikacje

NICE DSU TSD18 Phillippo D. M. et. al. NICE DSU Technical support document 18: Methods for population-adjusted indirect comparisons in submissions to NICE. 2016.

14. Załączniki

- Załącznik 1. Tepkinly (epkorytamab) stosowany w monoterapii w leczeniu chorych dorosłych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.2. ██████████ Warszawa 2024.
- Załącznik 2. Tepkinly (epkorytamab) stosowany w monoterapii w leczeniu chorych dorosłych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B. Analiza kliniczna. Wersja 1.1, ██████████ ██████████ Warszawa 2024.
- Załącznik 3. Tepkinly (epkorytamab) stosowany w monoterapii w leczeniu chorych dorosłych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.2. ██████████ ██████████ Warszawa 2024.
- Załącznik 4. Tepkinly (epkorytamab) stosowany w monoterapii w leczeniu chorych dorosłych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.2. ██████████ ██████████ Warszawa 2024.
- Załącznik 5. Tepkinly (epkorytamab) stosowany w monoterapii w leczeniu chorych dorosłych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B. Analiza racjonalizacyjna. Wersja 1.0, ██████████ ██████████ Warszawa 2024.
- Załącznik 6. Uzupelnienie do raportu HTA dla Tepkinly zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia OT.423.1.9.2024.6.MPK.