

SPRAWOZDANIE Z PRZEBIEGU NEGOCJACJI REFUNDACYJNYCH

Produktu leczniczego: **Minjuvi** (*tafasytamab*),
we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych z nawrotową albo
oporną na leczenie postacią chłoniaka nieziarniczego rozlanego z
dużych komórek B (DLBCL), którzy nie kwalifikują się do
autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (ACST)



WARSZAWA, 9 STYCZNIA 2023 R.

Wstęp

Komisja Ekonomiczna przeprowadziła negocjacje cenowe w sprawie ustalenia warunków refundacji produktu leczniczego **Minjuvi**, tafasitamabum, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 200 mg, 1 fiolka proszku, kod GTIN: 09088885500694, z wniosku firmy Inocyte Biosciences Distribution B.V. o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokim poziomie innowacyjności w ramach programu lekowego.

Negocjacje odbyły się w dniach: 11 października 2022 r., 8 listopada 2022 r. oraz 16 listopada 2022 r. Komisja działała kierując się zasadami gospodarności, legalności, rzetelności, obiektywizmu i równoważenia interesów świadczeniobiorców, wnioskodawców oraz płatnika świadczeń zdrowotnych. Pomimo przeprowadzenia trzech tur negocjacji nie osiągnięto porozumienia. Komisja Ekonomiczna podjęła negatywną uchwałę w zakresie rekomendacji objęcia refundacją produktu leczniczego **Minjuvi** na warunkach proponowanych przez wnioskodawcę.

Uchwała Komisji Ekonomicznej została podjęta z uwzględnieniem:

1. informacji i danych zawartych we wniosku firmy z 3 października 2022 r. o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokim poziomie innowacyjności w ramach programu lekowego;
2. informacji i danych z opracowania analitycznego oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego Nr: 15/2022 AOTMiT z 3 lutego 2022 r. - **Minjuvi** (*tafasytamab*) we wskazaniu: w skojarzeniu z lenalidomidem, a następnie w monoterapii w leczeniu pacjentów dorosłych z nawrotową albo oporną na leczenie postacią chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (ASCT);
3. opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie hematologii z 11 maja 2022 r. znak: KKH.33.2022 w przedmiocie przygotowanego przez AOTMiT wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności, w części dotyczącej produktu wnioskodawcy;
4. maksymalnej i minimalnej CZN uzyskanej w okresie roku przed złożeniem wniosku dla danej wielkości opakowania i dawki – wg danych z wniosku produkt był sprzedawany na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej w okresie roku przed złożeniem wniosku dla wnioskowanej wielkości opakowania i dawki w CZN 3714,50 zł. Proponowana CZN we wniosku 3 714,50 zł przy braku instrumentów dzielenia ryzyka (RSS), o których w art. 11 ust 5 pkt 1-5 ustawy o refundacji;
5. maksymalnej i minimalnej CZN uzyskanej w poszczególnych krajach UE i EFTA w ramach finansowania ze środków publicznych w okresie roku przed złożeniem wniosku dla danej wielkości opakowania i dawki. We wniosku firma przekazała informacje o dostępności produktu w obrocie i warunkach regularnej refundacji zgodnie z CHPL w trzech krajach UE i EFTA: Austria (CZN = 3 692,29 zł), Luksemburg (CZN = 3 692,29 zł), Niemcy (CZN = 3 722,55 zł) oraz pięciu krajach z refundacją indywidualną: Dania (CZN = 3 690,95 zł), Finlandia (CZN = 3 692,29 zł), Grecja (CZN = 3 692,29 zł), Hiszpania (CZN = 3 692,29 zł), Norwegia (CZN = 4 033,95 zł). Według danych wnioskodawcy w pozostałych krajach UE i EFTA produkt nie pozostawał w obrocie i nie podlegał refundacji. W trakcie procesu negocjacyjnego wnioskodawca nie przedstawił nowych informacji w tym zakresie.
6. informacji o rabatach i upustach oraz porozumieniach cenowych w innych państwach UE i EFTA ujawnionych przez wnioskodawcę – we wniosku firma udzieliła informacji o braku RSS w krajach, gdzie produkt jest refundowany lub pozostawał w obrocie. W trakcie procesu negocjacyjnego wnioskodawca nie przedstawił nowych informacji w tym zakresie.
7. wyników wyszukiwania w bazie EURIPID, dostępnej KE, dotyczących wnioskowanego produktu z uwzględnieniem obecności w obrocie, statusu refundacyjnego, danych finansowych obecnych na czas negocjacji i na dzień podejmowania uchwały KE; Cypr (obecny w obrocie, refundowany, WP 805,93 Euro bez RSS), Dania (obecny w obrocie, refundowany WP 781,68 Euro wg EBC, bez RSS), Norwegia (obecny w obrocie, nier refundowany, WP 839,86 Euro wg EBC)

8. kosztu terapii przy zastosowaniu wnioskowanego preparatu w porównaniu z innymi możliwymi do zastosowania w danym wskazaniu terapiami/technologiami medycznymi, w tym dostępnymi i refundowanymi w Polsce;
9. wpływu na budżet płatnika publicznego po uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka zaproponowanego przez wnioskodawcę w wyniku negocjacji;
10. prognozy kosztowej uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, ustalonego w wysokości trzykrotności PKB na jednego mieszkańca;
11. opisu programu lekowego Leczenie chorych na chłoniaki rozlane z dużych komórek B oraz inne chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C83,C85)

Podstawowe informacje o technologii leczniczej ¹.

CHARAKTERYSTYKA TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

Tafasytamb jest humanizowanym, swoistym wobec antygeny CD19 (obecnemu na powierzchni limfocytów pre-B i dojrzałych limfocytów B) przeciwciałem monoklonalnym podklasy immunoglobulin G (IgG), wytwarzanym w komórkach ssaczy (jajnika chomika chińskiego) z wykorzystaniem technologii rekombinacji DNA. Po związaniu z CD19 *tafasytamb* wywołuje lizę limfocytów B.

Tafasytamb jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z *lenalidomidem*, a następnie w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotową albo oporną na leczenie postacią chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (autologous stem cell transplant, ACST).

Zalecana dawka produktu leczniczego **MINJUVI** to 12 mg na kg masy ciała podawane w infuzji dożylniej według następującego schematu w cyklach 28 dniowych:

- cykl 1: infuzja w dniach 1, 4, 8, 15 i 22 cyklu;
- cykle 2 i 3: infuzja w dniach 1, 8, 15 i 22 każdego cyklu;
- od cyklu 4 do momentu wystąpienia progresji choroby albo nieakceptowalnej toksyczności: infuzja w dniach 1 i 15 każdego cyklu.

Ponadto pacjenci powinni samodzielnie przyjmować lenalidomid (stosowany poza zakresem wskazań refundacyjnych produktów – przypis własny) w kapsułkach w zalecanej dawce początkowej wynoszącej 25 mg w dniach od 1 do 21 każdego cyklu. Dawkę początkową i późniejszy sposób dawkowania można dostosować zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) dotyczącą lenalidomidu.

Produkt leczniczy **Minjuvi** w skojarzeniu z lenalidomidem podaje się przez maksymalnie 12 cykli. Leczenie lenalidomidem należy zakończyć po maksymalnie 12 cyklach leczenia skojarzonego. Pacjenci powinni kontynuować przyjmowanie infuzji produktu leczniczego **Minjuvi** w monoterapii w dniach 1 i 15 każdego 28-dniowego cyklu do momentu wystąpienia progresji choroby albo niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

Produkt leczniczy **Minjuvi** został dopuszczony do obrotu 26.08.2021 r. zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Posiada status leku sierocego. Data upływu okresu wyłączności rynkowej: 1.09.2031 r. Termin wygaśnięcia ochrony patentowej: 14.08.2027 r. Termin wygaśnięcia dodatkowego świadectwa ochronnego: nie dotyczy.

OCENA POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Produkt **Minjuvi** przeznaczony jest do leczenia pacjentów z nawrotową albo oporną na leczenie postacią chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL). DLBCL to grupa nowotworów układu chłonnego wywodząca się z dojrzałych obwodowych limfocytów B, pochodzących z ośrodków rozmnażania. DLBCL może powstać de novo, a także może powstać z wcześniejszego/istniejącego chłoniaka o niskim stopniu złośliwości (indolentnego), takiego jak chłoniak grudkowy (FL) lub chłoniak strefy brzeżnej (MZL), wówczas jest on powszechnie określany jako chłoniak ulegający transformacji. Pierwotnym umiejscowieniem

¹ za opracowaniem analitycznym AOTMiT Nr: 15/2022

DLBCL są najczęściej węzły chłonne, ale w 40% pierwotna lokalizacja może być pozawęzłowa (najczęściej przewód pokarmowy lub jądra, tarczyca, skóra, pierś, kości, mózg, u części pacjentów zajęty jest szpik kostny).

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 okolice genowych loci dla łańcuchów lekkich i ciężkich immunoglobulin.

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.

Badania pomocnicze w celu poszukiwania węzłowej i pozawęzłowej lokalizacji zmian chorobowych to m.in.:

- tomografia komputerowa (TK, z kontrastem) klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy: do oceny stopnia zaawansowania choroby oraz skuteczności leczenia;
- pozytonowa tomografia emisyjna połączona z tomografią komputerową (PET-TK): pozwala na różnicowanie obszarów aktywnej tkanki nowotworowej z metabolicznie nieaktywnymi ogniskami, stosowana do oceny zaawansowania przed rozpoczęciem leczenia oraz do oceny odpowiedzi po jego zakończeniu; adekwatne badanie do określenia zajęcia szpiku kostnego oraz innych narządów pozalimfatycznych;
- rezonans magnetyczny (MR) i punkcja łądźwiowa z pobraniem płynu mózgowo-rdzeniowego do badania cytologicznego i immunofenotypowego: badanie z wyboru do różnicowania zmian w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) oraz u wszystkich chorych o dużym ryzyku zajęcia OUN
- badanie endoskopowe: w przypadku podejrzenia zmian w obrębie przewodu pokarmowego lub układu oddechowego

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.

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.

Możliwości leczenia pacjentów, u których doszło do nawrotu lub progresji choroby po leczeniu drugiej linii DLBCL lub którzy nie kwalifikują się do ASCT, są ograniczone. w przypadku tych pacjentów wytyczne Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej (ESMO) zalecają udział w badaniach klinicznych, leczenie schematami ratunkowymi opartymi na platynie i/lub gemcytabinie (z lub bez RTX).

W odnalezionych wytycznych opisujących postępowanie w leczeniu nawrotowego/opornego (R/R) chłoniaka rozlanego z dużych komórek B, terapia *tafasytamabem* w skojarzeniu z *lenalidomidem* rekomendowana jest przez amerykańskie NCCN 2021 szczególnie w przypadku pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Polskie wytyczne PTOK 2020 oraz europejskie wytyczne ESMO 2015/2018 nie rekomendują terapii będącej przedmiotem oceny – należy jednak podkreślić, że wytyczne zostały opublikowane przed zarejestrowaniem *tafasytamabu* przez EMA.

W polskich wytycznych PTOK 2020 nie przedstawiono rekomendowanych schematów chemioterapii możliwych do zastosowania w leczeniu pacjentów z nawrotowym/opornym (R/R) DLBCL. Ponadto przedstawiono informację, iż u chorych z R/R DLBCL, niekwalifikujących się do auto-HSCT, wartościową opcją terapeutyczną jest zastosowanie *polatuzumabu wedotyny* w skojarzeniu z *bendamustyną* i *rytuksymabem*. Po wykazaniu nieskuteczności co najmniej dwóch linii wcześniejszego leczenia, chorzy z R/R DLBCL mogą być leczeni także *piksantronem*. w przypadku braku odpowiedzi na leczenie II linii, pacjenci powinni być także kwalifikowani do leczenia kolejnej linii, najlepiej w ramach badań klinicznych nad nowymi cząstkami.

Wśród preferowanych terapii II i kolejnych linii, najnowsze wytyczne NCCN 2021 wskazują na zastosowanie *polatuzumabu wedotyny* ± *rytuksymab* ± *bendamustyna* lub chemioterapię schematem *gemcytabina* i *oksaliplatyna* ± *rytuksymab*. Jako alternatywę do preferowanych schematów, NCCN zaleca zastosowanie terapii będącej przedmiotem oceny, czyli *tafasytamab* ± *lenalidomid*, a także: CEPP; CEOP;

DA- EPOCH; GDP; *gemcytabina*, *winorelbina* ± *rytuksymab*; *rytuksymab* w monoterapii. Dodatkowo w leczeniu określonych przypadków, oprócz substancji leczniczych wcześniej wymienionych, można także stosować: *brentuksymab wedotyny*; *bendamustynę* ± *rytuksymab*; *ibrutynib*; *lenalidomid* ± *rytuksymab* oraz terapię anty-CD19 komórkami CAR-T. Pomimo nowych zatwierdzonych terapii, takich jak CAR-T i *polatuzumab wedotyny*, nadal istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna dla pacjentów z R/R DLBCL, którzy nie kwalifikują się do ASCT.

Produkt leczniczy **Minjuvi** jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z *lenalidomidem*. Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ *lenalidomid* nie jest refundowany w omawianym wskazaniu (dla kodu ICD-10 C 83.3). Należy podkreślić, że oprócz *lenalidomidu* część z zalecanych w wytycznych technologii medycznych znajduje się na wykazie leków refundowanych, ale jest finansowana w odmiennych wskazaniach do ocenianego, m.in.: terapia anty-CD19 komórkami CAR-T, *brentuksymab wedotyny* czy *ibrutynib*.

W ramach obowiązujących w Polsce mechanizmów refundacyjnych, wśród pozostałych zalecanych opcji terapeutycznych część z nich jest refundowana w ramach katalogu chemioterapii (ICD-10: C83.3), m.in.: *karboplatyna*, *cisplatyna*; *cyklofosamid*, *cytarabina*, *doksorubicyna*, *etopozyd*, *gemcytabina*, *ifosfamid*, *rytuksymab*, *winkrystyna*. *Deksametazon* rekomendowany w różnych schematach chemioterapii jest objęty refundacją apteczną w ramach wskazań pozarejestacyjnych (off-label) jako premedykacja / leczenie wspomagające. Opcją leczenia finansowaną w ramach programu lekowego (B.93) jest *piksantron*, który zgodnie z wytycznymi europejskimi i polskimi może być skuteczny u pacjentów z nawrotowym/opornym DLBCL, którzy nie wykazują odpowiedzi po dwóch wcześniejszych liniach leczenia.

Ponadto zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 31 grudnia 2020 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz.U. 2021 poz. 290) objęte finansowaniem jest również autologiczne i allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych oraz radioterapia – terapie zalecane przez wytyczne w przypadku DLBCL, jednak oceniana technologia jest wskazana u pacjentów niekwalifikujących się do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Należy przy tym podkreślić, że zgodnie z wytycznymi PTOK 2020, u wybranych młodszych

pacjentów (< 40.-50. r.ż.) z nawrotem choroby po wcześniejszym leczeniu za pomocą auto-HSCT lub u których przeprowadzenie auto-HSCT jest niemożliwe ze względu na brak wystarczającej liczby autologicznych komórek krwiotwórczych do przeszczepienia, rozważa się przeszczep allogeniczny (allo-HSCT), dlatego opcją terapeutyczną dostępną w ramach świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego może być w niektórych przypadkach allo-HSCT.

W przypadku braku opcji terapeutycznej pacjenci poddawani są najlepszej terapii podtrzymującej (dostępne leczenie w ramach LZ) lub też biorą udział w badaniach klinicznych.

WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

W opracowaniu analitycznym AOTMiT, na podstawie: danych z KRN, polskich wytycznych PTOK i danych z oszacowań eksperckich w AWA produktu leczniczego **Polivy**, oszacowana wielkość populacji docelowej to 400 osób (min 294, max 500).

Oszacowana przez Wnioskodawcę wielkość populacji 400 osób. Wobec przyjęcia do refundacji od 1.05. 2022 r. produktu leczniczego **Polivy** w tożsamym wskazaniu i zakresie refundacji Wnioskodawca oszacował udział produktu **Minjuvi** w rynku na 25% w pierwszym roku refundacji i 50% w 2 roku refundacji. Uwzględniając oszacowania Wnioskodawcy; w wariacie prawdopodobnym w programie lekowym leczonych byłoby 100 i 200 pacjentów odpowiednio w 1 i 2 roku refundacji (w wariacie minimalnym odpowiednio 74 i 147, w wariacie maksymalnym 125 i 250).

JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu **Minjuvi** u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (ASCT) lub odmawiają takiego przeszczepu, oceniono w jednoramiennym, bez komparatora, wielośrodkowym rejestracyjnym 2-fazy (L-MIND). Do badania włączono 81 pacjentów (populacja ITT). 1 pacjent został wyłączony z badania w 1 cyklu z powodu progresji choroby. Terapię skojarzoną tafasytamabem z *lenalidomidem* otrzymało 80 pacjentów. Pacjenci, którzy otrzymali terapię skojarzoną (mITT) zostali zdefiniowani jak populacja podstawowa do oceny skuteczności, natomiast analizę bezpieczeństwa oparto na wynikach populacji ITT. Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu był odsetek obiektywnych odpowiedzi ORR. Drugorzędowymi punktami końcowymi były: czas trwania odpowiedzi (DOR), czas przeżycia bez progresji (PFS), całkowity czas przeżycia, czas do progresji (TTP), czas do następnej interwencji (TTNT), wskaźnik kontroli choroby (DCR) i bezpieczeństwo. Badanie rejestracyjne produktu leczniczego **Minjuvi** wg skali NICE uzyskało 7 punktów na 8 możliwych. Jednakże pomimo dobrej oceny jakości badania wg narzędzia NICE dla badań jednoramiennych, występujące ograniczenia wpływają na jakość badania i tym samym na niepewność wnioskowania

OCENA NIEPEWNOŚCI WNISKOWANIA

- otwarty, jednoramienny protokół badania bez równoczesnego ramienia kontrolnego zawierającego aktywne leczenie: schemat badania uniemożliwiający porównanie wyników z innymi istniejącymi opcjami terapeutycznymi lub pojedynczym lekiem zawierającym *lenalidomid*; brak komparatora osłabia rzeczywistość częstość występowania zdarzeń niepożądanych;
- niewielka liczebność próby (81);
- zbyt krótka ekspozycja na *tafasytamab*: mediana czasu ekspozycji na badany lek podczas leczenia skojarzonego z *lenalidomidem* wyniosła 9,2 miesiąca, natomiast mediana ekspozycji na *tafasytamab* w monoterapii wyniosła 13,9 miesiąca, co stanowi ograniczenie w zakresie wykrycia długoterminowych i rzadkich zdarzeń niepożądanych
- ograniczone dane ze względu na niewielki odsetek pacjentów z pierwotną chorobą oporną na leczenie (19%) i chłoniakiem z podwójną lub potrójną translokacją (2%) – wyników dla tych podgrup nie można ekstrapolować na te populacje pacjentów, które mają słabe wyniki rutynowo stosowanych terapii, co dodatkowo wprowadza niepewność związaną z rzeczywistością wielkością efektu zdrowotnego;

- połowa pacjentów otrzymujących tylko jedną wcześniejszą linię leczenia: u pacjentów tych można było rozważyć przeprowadzenie autologicznego przeszczepu komórek macierzystych, pomimo ich starszego wieku i chorób współistniejących

OCENA SIŁY INTERWENCJI

Wyleczenie: brak punktów końcowych odnoszących się do wyleczenia.

Wpływ na przeżycie: przy medianie czasu obserwacji dla OS 42,7 miesiąca mediana OS wyniosła 33,5 miesiąca, przy czym wśród pacjentów z CR mediana OS nie została osiągnięta, natomiast u pacjentów z PR wyniosła 22,5 miesiąca.

Wpływ na jakość życia: brak punktów końcowych odnoszących się do jakości życia.

Pierwszorzędowy punkt końcowy: odsetek pacjentów z ORR z potwierdzonymi CR/PR wyniósł 57,5%, w tym odsetek CR 40,0%, PR 17,5%.

Drugorzędowe punkty końcowe: przy medianie czasu obserwacji dla PFS 33,9 miesiąca mediana PFS wyniosła 11,6 miesiąca, przy czym wśród pacjentów z CR mediana nie została osiągnięta, natomiast u pacjentów z PR wyniosła 7,4 miesiąca. Niepożądanym. Mediana DOR wyniosła 43,9 miesiąca, przy czym wśród pacjentów z CR nie została osiągnięta, natomiast u pacjentów z PR wyniosła 5,6 miesiąca.

Bezpieczeństwo

Przerwanie leczenia/modyfikacja dawki: 64 (79%) pacjentów wymagało czasowego przerwania leczenia *tafasytamabem*, z czego 73,4% przypadków było spowodowane działaniami niepożądanymi. Czasowego przerwania leczenia *lenalidomidem* wymagało 28 (34,4%) pacjentów, z czego 89,3% przypadków spowodowane było objawami niepożądanymi. U 12 (15%) pacjentów doszło do trwałego zaprzestania stosowania *tafasytamabu* z powodu działań niepożądanych, u 37 (45,7%) pacjentów wystąpiła konieczność zmniejszenia dawki *lenalidomidu*.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAEs): obciążenie zdarzeniami niepożądanymi znacznie zmniejszyło się podczas fazy monoterapii *tafasytamabem* w porównaniu z fazą terapii skojarzonej (TEAEs dowolnego stopnia w fazie terapii skojarzonej 98,8% vs w fazie monoterapii 82,5%). Najczęstsze zdarzenia niepożądane w fazie monoterapii: neutropenia (27,5%), kaszel (22,5%), biegunka (22,5%), zapalenie nosogardzieli (15%), gorączka (15%). Najczęstsze objawy niepożądane w fazie skojarzonej: neutropenia 48,8%, anemia (33,8%), trombocytopenia (31,3%), biegunka (28,8%), astenia (23,8%) - większość w stopniu 1 i 2. Najczęstszymi objawami niepożądanymi stopnia ≥ 3 były: neutropenia (49%), małopłytkowość (17%), gorączka neutropeniczna (12%) – dwa ostatnie tylko w fazie terapii skojarzonej.

Poważne zdarzenia niepożądane (SAEs): obciążenie poważnymi zdarzeniami niepożądanymi (również tymi, które prowadziły do śmierci) znacznie zmniejszyło się podczas fazy monoterapii *tafasytamabem* w porównaniu z fazą terapii skojarzonej (SAEs prowadzące do śmierci w fazie skojarzonej 5% vs 0% w fazie monoterapii. SAEs dowolnego stopnia w fazie terapii skojarzonej wystąpiły u 43,8% pacjentów vs 25% pacjentów w fazie monoterapii. Najczęstszymi poważnymi zdarzeniami niepożądanymi były: zapalenia płuc 7 pacjentów (8,6%), gorączka neutropeniczna 5 pacjentów (6,2%), zatorowość płucna 3 pacjentów (3,7%), zapalenia oskrzeli, zakażenie dolnych dróg oddechowych, migotanie przedsionków i zastoinowa niewydolność krążenia po 2 pacjentów (2,5%).

Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (AESI): 11 pacjentów (13,6%) doświadczyło 13 zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o szczególnym znaczeniu, w tym: nawrotu guza (3 zdarzenia u 3 pacjentów 3,7%), alergicznego zapalenia skóry (3 zdarzenia u 3 pacjentów -3,7%), raka podstawnomórkowego (4 zdarzenia u 2 pacjentów - 2,5%), stanów mielodysplastycznych (2 zdarzenia u 2 pacjentów – 2,5%) oraz choroby Bowena (1 zdarzenie u 1 pacjenta -1,2%).

Przygotowania do negocjacji

Przed przystąpieniem do negocjacji Komisja Ekonomiczna przeanalizowała dostępny materiał dotyczący sprawy, ze szczególnym uwzględnieniem skuteczności i bezpieczeństwa oraz warunków ekonomicznych, w tym dotyczący kosztów dostępnych, refundowanych opcji terapeutycznych w leczeniu pacjentów dorosłych z nawrotową albo oporną na leczenie postacią chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B.

Strategia realizowana przez zespoły negocjacyjne Komisji Ekonomicznej

Biorąc pod uwagę okoliczności opisane powyżej, wyniki dostępnych badań klinicznych oraz zidentyfikowane obszary niepewności, przyjęto następujące założenia procesu negocjacyjnego:

1. Dążenie do zapewnienia leczenia produktem leczniczym **Minjuvi** wszystkich pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego w brzmieniu określonym w załączniku do raportu AOTMiT.
2. Uzgodnienie sposobu oceny efektywności produktu **Minjuvi**, poprzez referencję do istotnych punktów klinicznych umożliwiających określenie instrumentów podziału ryzyka opartego na wynikach klinicznych.
3. Uzyskanie efektywności kosztowej leczenia produktem **Minjuvi** nieprzekraczającej progu obowiązującego w Polsce.
4. Osiągnięcie racjonalnych, akceptowalnych i mieszczących się w granicach rozsądku relacji pomiędzy uzyskiwanymi efektami leczenia produktem **Minjuvi** a ponoszonymi przez płatnika publicznego kosztami jego finansowania, przy uwzględnieniu wysokości progu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, w wysokości trzykrotności PKB na jednego mieszkańca.

Propozycje Komisji Ekonomicznej stanowiły realizację przyjętej strategii negocjacyjnej. Komisja Ekonomiczna poszukiwała porozumienia równoważącego interes Wnioskodawcy i płatnika publicznego, które godziłyby zalety ocenianej technologii i założenia strategii negocjacyjnej przyjętej przez KE.

Oferta cenowa i przebieg negocjacji

Oferta Wnioskodawcy

Wniosek: CZN 3714,50; RSS pierwotnie proponowany – brak

I tura negocjacji w dniu 25 października 2022 r.

Propozycja Wnioskodawcy

1. **CZN: 3714,50 zł**
2. **RSS:**

Propozycja Zespołu Negocjacyjnego KE

1. **CZN: 3714,50 zł**

2. RSS:

- CHB dostaw leku wnioskodawcy do świadczeniodawcy 1500 zł/opakowanie;
- Finansowanie przez płatnika publicznego 14 cykli leczenia pacjenta w programie, po których firma będzie dostarczać produkt do świadczeniodawcy dla pacjenta kontynuującego leczenie w programie w CHB 1,08 zł/opakowanie;
- CAP wydatków płatnika publicznego na produkt wnioskodawcy w wysokości 16 mln zł w pierwszym roku i 40 mln zł w drugim roku obowiązywania decyzji refundacyjnej;
- Zespół zwrócił uwagę na konieczność ujednolicenia zapisów proponowanego przez Wnioskodawcę RSS. W toku dyskusji ustalono, że propozycja Wnioskodawcy zwrotu kosztu nie jest równoznaczna z propozycją zwrotu 1-miesięcznego kosztu terapii w przypadku wystąpienia progresji choroby do 6 miesiąca dotyczy jedynie wskazanych 2 konkretnych punktów czasowych. Wskazano równocześnie nieprecyzyjnie określoną wartość zwrotu do płatnika publicznego.

II tura negocjacji w dniu 8 listopada 2022 r.

Propozycja Wnioskodawcy

1. CZN: 3714,50 zł

2. RSS:

Propozycja Zespołu Negocyjacyjnego KE

1. CZN: 3714,50 zł

2. RSS:

- CHB dostaw leku wnioskodawcy do świadczeniodawcy 1730 zł/opakowanie;
- CAP wydatków płatnika publicznego na produkt wnioskodawcy w wysokości 23 mln zł w pierwszym roku i 59 mln zł w drugim roku obowiązywania decyzji refundacyjnej;
- W opinii Zespołu zwrot kosztów poniesionych przez płatnika publicznego na lek wnioskodawcy w ramach RSS klinicznego powinien obejmować przypadki oprócz nietolerancji/nieakceptowalnej toksyczności leczenia zgon pacjenta w trakcie trwania terapii (zgon pacjenta przed stwierdzeniem progresji);
- Propozycja Zespołu w zakresie proponowanego przez firmę zapisu punktu 1.1. podpunkt 4) Kryteriów kwalifikacji – pozostawić treść opisu programu lekowego bez zmian w stosunku do opublikowanej przez MZ lub: „ Nie kwalifikują się do przeszczepienia autologicznego komórek macierzystych”.

10 listopada 2022 r. Wnioskodawca przekazał zmienioną zgodnie z oczekiwaniami Zespołu Negocyjacyjnego treść programu lekowego.

III tura negocjacji w dniu 16 listopada 2022 r.

Propozycja Wnioskodawcy

1. **CZN: 3714,50 zł**

2. **RSS:**

Propozycja Zespołu Negocyjnego KE

Propozycja 1.

1. **CZN: 3714,50 zł**

2. **RSS:**

- CHB dostaw leku wnioskodawcy do świadczeniodawcy 1750 zł/opakowanie;
- CAP wydatków płatnika publicznego na produkt wnioskodawcy w wysokości 21 271 250 zł w pierwszym roku i 46 648 000 zł w drugim roku obowiązywania decyzji refundacyjnej, po przekroczeniu CAPów następuje zwrot do płatnika publicznego pełnej kwoty przekroczenia;
- RSS kliniczny: 1) w przypadku progresji lub objawów nieakceptowalnej toksyczności *tafasytamabu*, stanowiących o wyłączeniu pacjenta z programu do 3 cyklu (włącznie) wnioskodawca zwraca do płatnika publicznego 100% kosztów poniesionych na lek wnioskodawcy u tego pacjenta, 2) w przypadku wystąpienia progresji lub objawów nieakceptowalnej toksyczności *tafasytamabu* stanowiących o wyłączeniu pacjenta z programu od 4 do 6 cyklu (włącznie) wnioskodawca zwraca do płatnika publicznego 50% kosztów poniesionych na lek wnioskodawcy u tego pacjenta, 3) w przypadku progresji lub objawów nieakceptowalnej toksyczności stanowiących o wyłączeniu pacjenta z programu od 7 cyklu (i powyżej) wnioskodawca zwraca do płatnika publicznego 25% kosztów poniesionych na lek wnioskodawcy na pacjenta w danym roku terapii.

Propozycja 2.

1. **CZN: 3714,50 zł**

2. **RSS:**

- CHB dostaw leku wnioskodawcy do świadczeniodawcy 1884 zł/opakowanie;
- CAP wydatków płatnika publicznego na produkt wnioskodawcy w wysokości 22 900 020 zł w pierwszym roku i 50 219 904 zł w drugim roku obowiązywania decyzji refundacyjnej, po przekroczeniu CAP-ów następuje dostawa leku wnioskodawcy do świadczeniodawcy w CHB 1,08 zł/opakowanie;
- RSS kliniczny: 1) w przypadku progresji lub objawów nieakceptowalnej toksyczności *tafasytamabu*, stanowiących o wyłączeniu pacjenta z programu do 3 cyklu (włącznie) wnioskodawca zwraca do płatnika

publicznego 100% kosztów poniesionych na lek wnioskodawcy u tego pacjenta, 2) w przypadku wystąpienia progresji lub objawów nieakceptowalnej toksyczności *tafasytamabu* stanowiących o wyłączeniu pacjenta z programu od 4 do 6 cyklu (włącznie) wnioskodawca zwraca do płatnika publicznego 50% kosztów poniesionych na lek wnioskodawcy u tego pacjenta, 3) w przypadku progresji lub objawów nieakceptowalnej toksyczności stanowiących o wyłączeniu pacjenta z programu od 7 cyklu (i powyżej) wnioskodawca zwraca do płatnika publicznego 25% kosztów poniesionych na lek wnioskodawcy na pacjenta w danym roku terapii.

Wynik negocjacji

1. CZN: 3714,50 zł

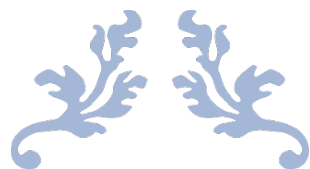
2. RSS:

Podsumowanie

- **Osiągnięto porozumienie** w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanego produktu leczniczego;
- **Osiągnięto porozumienie** w zakresie treści programu lekowego;
- **Nie osiągnięto porozumienia** w zakresie zastosowania instrumentu dzielenia ryzyka, polegającego na zmniejszeniu kosztu jednostkowego opakowania leku dla szpitala i płatnika;
- **Nie osiągnięto porozumienia** w zakresie instrumentu dzielenia ryzyka opartego o wyniki kliniczne;
- **Nie osiągnięto porozumienia** w zakresie CAP.

Biorąc pod uwagę warunki zawarte w ofercie Wnioskodawcy Komisja Ekonomiczna uznała, że oferta jest nieakceptowalna w świetle realiów polskiego systemu refundacyjnego i niekonkurencyjna względem istniejących opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce, a zaprezentowany przez Wnioskodawcę poziom oczekiwań w zakresie kosztów finansowania tej terapii, przy braku uzgodnienia instrumentu dzielenia opartego o wyniki kliniczne wnioskowanej technologii, niemożliwy do realizacji przez polskiego płatnika i budżet.

Mając na uwadze przepis art. 36 ust. 6 ustawy, tj. w przypadku wniosków, o których mowa w art. 24 ust. 1 pkt 1b tego aktu normatywnego, w braku porozumienia z wnioskodawcą Komisja podjęła uchwałę negatywną w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu dla leku **Minjuvi**. Tym samym Komisja Ekonomiczna **nie rekomenduje objęcia** refundacją innowacyjnej technologii lekowej pod nazwą **Minjuvi** na zaproponowanych przez wnioskodawcę warunkach.



ZAŁĄCZNIK DO SPRAWOZDANIA

PROGRAM LEKOWY





LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKI ROZLANE Z DUŻYCH KOMÓREK B ORAZ INNE CHŁONIAKI B-KOMÓRKOWE (ICD-10: C83, C85)

Treść programu uzgodniona podczas negocjacji

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Leczenie chorych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) <i>tafasytamabem</i> w skojarzeniu z <i>lenalidomidem</i>, a następnie w monoterapii</p> <p>1.1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>1) oporny lub nawrotowy potwierdzony histologicznie chłoniak DLBCL;</p> <p>2) wiek \geq 18 rok życia;</p> <p>3) stan sprawności według ECOG 0-2;</p> <p>4) nie kwalifikowanie się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych w momencie kwalifikacji do programu lekowego;</p> <p>5) możliwość zastosowania u leczonych kobiet w wieku rozrodczym oraz mężczyzn skutecznych metod antykoncepcji w okresie terapii i co najmniej 3 miesiące po zakończeniu terapii.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p> <p>1.2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z</p>	<p>1. Leczenie chorych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) <i>tafasytamabem</i> w skojarzeniu z <i>lenalidomidem</i>, a następnie w monoterapii</p> <p>1.1. Dawkowanie</p> <p>Dawkowanie zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego <i>tafasytamab</i>.</p> <p>1.2. Modyfikacja dawki</p> <p>Modyfikacja dawkowania zgodnie z zapisami Charakterystyk Produktów Leczniczych <i>tafasytamabu</i> i <i>lenalidomidu</i>.</p>	<p>1. Leczenie chorych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) <i>tafasytamabem</i> w skojarzeniu z <i>lenalidomidem</i>, a następnie w monoterapii</p> <p>1.1. Badania przy kwalifikacji</p> <p>1) morfologia krwi obwodowej ze wzorem odsetkowym;</p> <p>2) ocena wydolności nerek i wątroby (stężenie kreatyniny, eGFR, kwasu moczowego, AST, ALT i bilirubiny całkowitej w surowicy krwi);</p> <p>3) badania obrazowe pozwalające na ocenę stopnia zaawansowania choroby (TK lub PET-TK lub NMR);</p> <p>4) ocena płynu mózgowo-rdzeniowego (w uzasadnionych przypadkach);</p> <p>5) EKG i ECHO/MUGA;</p> <p>6) test na HIV (przeciwciała anty-HIV w surowicy);</p> <p>7) oznaczenie markerów wirusa zapalenia wątroby typu B (HBsAg, anty-HBs, anty-HBc – w przypadku dodatnich anty-HBc wykonać HBV DNA);</p> <p>8) oznaczenie markerów wirusa zapalenia wątroby typu C (anty-HCV, HCV RNA – w przypadku dodatnich anty-HCV);</p> <p>9) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym.</p> <p>1.2. Monitorowanie leczenia</p> <p>1) przed każdym podaniem leku:</p> <p>a) morfologia krwi obwodowej ze wzorem odsetkowym;</p> <p>b) ocena wydolności nerek i wątroby (jak wyżej);</p>

<p>programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia. Maksymalny czas leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none">1) tafasytamabem w skojarzeniu z <i>lenalidomidem</i> wynosi maksymalnie 12 cykli;2) następnie <i>tafasytamabem</i> w monoterapii do momentu wystąpienia progresji choroby albo niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. <p>1.3. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do włączenia do programu</p> <ol style="list-style-type: none">1) nadwrażliwość na <i>tafasytamab</i> lub <i>lenalidomid</i> lub którekolwiek substancje pomocnicze preparatów;2) ciąża lub karmienie piersią;3) aktywna, ciężka infekcja;4) zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) przez chłoniaka lub przez inne choroby obejmujące OUN;5) zakażenie HIV;6) aktywne wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C;7) klinicznie istotna choroba sercowo-naczyniowa lub inna choroba ogólnoustrojowa;8) obecność przeciwwskazań do stosowania <i>tafasytamabu</i> lub <i>lenalidomidu</i>, które wynikają z Charakterystyk Produktów Leczniczych. <p>1.4. Kryteria wyłączenia z programu</p> <ol style="list-style-type: none">1) progresja choroby w trakcie leczenia;2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na <i>tafasytamab</i>, <i>lenalidomid</i> lub którekolwiek substancje pomocnicze preparatów;3) ciąża lub karmienie piersią;4) wystąpienie ciężkiego zakażenia;5) stwierdzenie nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania zaleceń dotyczących modyfikacji dawkowania zgodnie z ChPL <i>tafasytamabu</i> i <i>lenalidomidu</i>.		<p>c) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym.</p> <p>2) po 3. cyklach leczenia, po 6 miesiącach i po 12 miesiącach leczenia oraz w dowolnym momencie w przypadku podejrzenia progresji choroby:</p> <ol style="list-style-type: none">a) odpowiednie badania obrazowe (TK lub PET-TK lub NMR). <p>2. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none">1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych (SMPT) za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.
---	--	---