



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Polivy (polatuzumab wedotyny) we wskazaniu:

**leczenie dorosłych pacjentów
z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym
z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się
do przeszczepienia krwiotwórczych
komórek macierzystych**

Opracowanie analityczne **oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego**
016/2020

Data ukończenia: 19.02.2021

Wykaz skrótów

ABC	Z aktywowanych komórek B (ang. activated B-cell)
AE	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Allo-HSCT	allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplantation)
ALT	aminotransferaza alaninowa
ASCT	autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych (ang. autologous stem cell transplantation)
AST	aminostransferaza asparaginowa
Auto-HSCT	autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. autologous hematopoietic stem cell transplantation)
BEN	bendamustyna
BIP	Biuletyn Informacji Publicznej
BOR	najlepsza całkowita odpowiedź (ang. best overall response)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CAR-T	komórki T z chimerowym receptorem antygenowym (ang. chimeric antigen receptor)
CEA	analiza kosztów efektywności (ang. cost-effectiveness analysis)
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. Committee for Medical Products for Human Use)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CLL/SLL	przewlekła białaczka limfocytowa / chłoniak z małych limfocytów (ang. chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma)
CR	odpowiedź całkowita (ang. complete response)
CrCL	klirens kreatyniny
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost-utility analysis)
DALYs	lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. Disability- Adjusted Life Years)
DLBCL	chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. diffuse large B-cell lymphoma)
DOR	czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response)
ECOG PF	stan sprawności (ang. performance score) wg skali Eastern Cooperative Oncology Group
EFS	przeżycie wolne od zdarzeń (ang. event-free survival)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej (ang. European Society for Medical Oncology)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
FL	chłoniak grudkowy (ang. follicular lymphoma)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBD	globalne obciążenie chorobami (ang. Global Burden of Disease)
GBP	funt brytyjski
GCB	z komórek B ośrodka rozmnażania (ang. germinal center B-cell)
G-CFS	czynnik stymulujący wzrost granulocytów (ang. granulocyte colony-stimulating factor)
GGN	górna granica normy
GHDx	ang. Global Health Data Exchange
HAS	Haute Autorité de santé
HCL	białaczka włochatokomórkowa (ang. hairy cell lymphoma)
HGBL	chłoniak z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (ang. high-grade B-cell lymphoma)
HR	współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)

i.v.	dożylnie (łac. in venam)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost-effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost-utility ratio)
IFRT	radioterapia pól zajętych (ang. involved-field radiotherapy)
IHME	Instytut Miar Zdrowia I Ewaluacji (ang. Institute for Health Metrics and Evaluation)
INV	badacz (ang. investigator)
IPI	międzynarodowy indeks prognostyczny (ang. International Prognostic Index)
IRC	Niezależny Komitet Oceniający (ang. Independent Review Committee)
IRR	reakcje związane z wlewem (ang. infusion related reaction)
ITT	analiza ITT, analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat analysis)
KE	Komisja Europejska
K-M	krzywa Kaplana-Meiera
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. - Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 poz. 944)
LPL/WM	chłoniak limfoplazmocytowy/ makroglobulinemia Waldenstroma (ang. lymphoplasmacytic lymphoma / Waldenström macroglobulinemia)
LYG	zyskane lata życia (ang. life years gained)
Lz	lecznictwo zamknięte
MCL	chłoniak z komórek płaszczka (ang. mantle cell lymphoma)
MMAE	monometyloaurystatyna E
MTA	główna zaleta terapeutyczna (ang. major therapeutic advantage)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
MZL	chłoniak strefy brzeżnej (ang. marginal zone lymphoma)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
nd	nie dotyczy
NE	nie do oszacowania (ang. not estimable)
NHL	chłoniak nie-Hodgkina (ang. non-Hodgkin lymphoma)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NK cells	komórki naturalnej cytotoksyczności (ang. natural killer cell)
NOS	bliżej nieokreślony
NYHA	Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. New York Heart Association)
OB	obinutuzumab
OR	odpowiedź obiektywna (ang. objective response)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
p	poziom istotności statystycznej
p.o.	doustnie (łac. per os)
PD	progresja choroby (ang. progressive disease)
PET-CT	pozytonowa tomografia emisyjna z tomografią komputerową (ang. positron emission tomography computed tomography)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. progressive free survival)
PML	postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia (ang. progressive multifocal leukoencephalopathy)
PN	neuropatia obwodowa (ang. peripheral neuropathy)
POL	polatuzumab wedotyny
PR	częściowa odpowiedź (ang. partial response)
PSUR	okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update report)

PTLD	potransplantacyjne choroby limfoproliferacyjne (ang. posttransplant lymphoproliferative disorders)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
R/R	nawrotowy/ oporny (ang. relapsed/refractory)
RTX	rytuksymab
SAE	poważne zdarzenie niepożądane (ang. severe adverse events)
SCT	przeszczepienie komórek macierzystych (ang. stem cell transplantation)
SD	stabilna choroba (ang. stable disease)
SEK	korona szwedzka
SMC	Scottish Medicines Consortium;
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TLS	zespół rozpadu guza (ang. tumour lysis syndrome)
TLV	Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket
USD	dolar amerykański
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
YLLs	utracone lata życia (ang. Years of Life Lost)
ZiN	Zorginstituut Nederland

Spis treści

Wykaz skrótów	2
Spis treści	5
1 Kluczowe informacje / podsumowanie	7
2 Przedmiot analizy	12
3 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	13
3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego	13
3.1.1 Informacje ogólne	13
3.1.2 Kryteria populacji docelowej.....	14
3.1.3 Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)	17
3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej	19
3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT.....	23
3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.....	24
3.4.1 Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych	24
3.4.2 Dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej.	25
3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	25
4 Wielkość populacji docelowej	27
4.1 Szacowanie wielkości populacji	27
4.2 Podsumowanie szacowania populacji	27
5 Jakość dowodów naukowych.....	28
5.1 Opis badań rejestracyjnych leku	28
5.1.1 Opis komparatora	32
5.1.2 Punkty końcowe:	32
5.1.3 Ocena innych elementów jakości badania	32
5.1.4 Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania	33
5.1.5 Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania.....	33
5.2 Podsumowanie jakości materiału dowodowego	33
6 Ocena siły interwencji.....	35
6.1 Ocena skuteczności klinicznej	35
6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania.....	41
6.3 Podsumowanie siły interwencji	43
7 Ocena ekonomiczna interwencji.....	45
7.1 Oszacowanie kosztów terapii i komparatora	45
7.1.1 Analiza kliniczna	45
7.1.2 Analiza ekonomiczna.....	47
7.1.3 Oszacowanie kosztów terapii i komparatora	48
7.1.4 Model farmakoekonomiczny -wyniki.....	48
7.1.5 Analiza kliniczna	48

7.1.6	Analiza ekonomiczna.....	50
8	Ocena niepewności wnioskowania	53
8.1	Niepewność metodyki materiału dowodowego.....	53
8.2	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (<i>transferability</i>)	53
8.3	Niepewność założeń modelu ekonomicznego.....	53
8.3.1	Ocena niepewności statystycznej	53
8.4	Przegląd opublikowanych analiz HTA	55
8.5	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	58
9	Założenia do określenia populacji docelowej oraz wskaźników oceny efektywności terapii i oczekiwanych korzyści zdrowotnych.	62
10	Piśmiennictwo	65
11	. Załączniki	67
11.1	Stan kliniczny - EPAR	67
11.2	EPAR - Rozbieżne stanowiska członków CHMP	68

1 Kluczowe informacje / podsumowanie

CHARAKTERYSTYKA TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

Produkt leczniczy Polivy (polatuzumab wedotyny) jest lekiem przeciwnowotworowym – koniugatem przeciwciała monoklonalnego i leku antymitotycznego (grupa ATC: L01XC37). Lek został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Posiada status leku sierocego.

Polivy jest zarejestrowany do stosowania w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (ang. diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.

Zalecana dawka leku Polivy to 1,8 mg/kg mc., podawana w infuzji dożyłnej co 21 dni przez 6 cykli (maksymalna dawka to 240 mg na cykl). Zalecana dawka bendamustyny, stosowanej w skojarzeniu z Polivy, wynosi 90 mg/m² pc./dobę w 1. i 2. dniu każdego cyklu, a zalecana dawka rytuksymabu wynosi 375 mg/m² pc. w 1. dniu każdego cyklu.

W międzynarodowej statystycznej klasyfikacji chorób i problemów zdrowotnych ICD-10 DLBCL jest sklasyfikowany pod kodem: C83.3, ale w praktyce klinicznej w Polsce opisywany jest również szerszym kodem C83.

OCENA POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Nie odnaleziono szczegółowych informacji na temat obciążenia chorobą dla ocenianego wskazania., w związku z tym przedstawiono dane dla populacji szerszej - chłoniaki nie-Hodgkina. Zgodnie z danymi GBD wagi niesprawności (0 – pełne zdrowie, 1 – zgon) dla chłoniaka nie-Hodgkina (z wyłączeniem chłoniaka Burkitta) zostały oszacowane w zależności od fazy choroby i wynoszą od 0,288 dla nowo zdiagnozowanego chłoniaka nie-Hodgkina, przez 0,049 w kontrolowanej fazie choroby, do 0,54 w terminalnej fazie choroby. W Polsce w 2019 r. wg GBD ogółem chłoniaki nie-Hodgkina skutkowały utratą 107,84 lat życia na 100 tys. (ang. Years of Life Lost, YLL) wśród kobiet oraz utratą 157,92 lat życia (YLL) na 100 tys. wśród mężczyzn.

Mediana wieku rozpoznania DLBCL wg piśmiennictwa wynosi 65 lat.

Większość pacjentów z nawrotowym/opornym (ang. relapsed/refractory, R/R) DLBCL nie kwalifikuje się do przeszczepienia komórek macierzystych (ang. stem cell transplantation, SCT) z powodu wieku, chorób współistniejących lub choroby niewrażliwej na chemioterapię. Rokowanie pacjentów z R/R DLBCL jest złe, z medianą całkowitego przeżycia (OS) wynoszącą około 6 miesięcy.

Według raportu EMA u pacjentów z R/R DLBCL niekwalifikujących się do SCT, niewiele jest opcji terapeutycznych dostępnych w II linii leczenia, głównie schematy opierające się na platynie i/lub gemcytabinie i udział w badaniach klinicznych nad nowymi lekami. W III i kolejnych liniach leczenia pacjenci otrzymują terapię paliatywną lub proponuje im się udział w badaniach klinicznych. EMA wskazuje również na możliwość zastosowania terapii CAR-T u pacjentów z R/R DLBCL. Zdaniem EMA u pacjentów z R/R DLBCL niekwalifikujących się do SCT lub u których przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych okazało się nieskuteczne istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna. Mniej niż połowa pacjentów, którzy poddawani są SCT uzyskuje wyleczenie, natomiast w przypadku pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia wskazuje się generalnie na brak możliwości przedłużenia okresu kontroli choroby. Ponadto u pacjentów opornych na terapię I linii, nawet w przypadku otrzymania przez nich terapii ratunkowej, a następnie autologicznego SCT, współczynnik 3-letniego przeżycia bez progresji choroby wynosi 17%.

Polatuzumab wedotyny jest wskazywany w wytycznych PTOK 2020 jako wartościowa opcja terapeutyczna w ocenianym wskazaniu. Również w wytycznych NCCN 2021 polatuzumab wedotyny wymieniany jest wśród preferowanych terapii co najmniej II linii w DLBCL. Wytyczne ESMO 2015/2016 (opublikowane przed datą rejestracji w Europie leku Polivy) nie odnoszą się do ocenianej terapii.

Wśród rekomendowanych terapii do stosowania u pacjentów z R/R DLBCL niekwalifikujących się do SCT, oprócz wskazanej powyżej, w wytycznych wymieniane są:

- chemioterapia ratunkowa, piksantron, udział w badaniu klinicznym (PTOK 2020);
- chemioterapia, udział w badaniu klinicznym, paliatywna radioterapia zajętego miejsca, najlepsze leczenie wspomagające, terapia CAR-T po co najmniej dwóch liniach leczenia systemowego (NCCN 2021);
- schematy chemioterapii oparte na związkach platyny i/lub gemcytabinie, udział w badaniu klinicznym, piksantron, terapia CAR-T w opornym DLBCL (ESMO 2015/2016).

W ocenianym wskazaniu w Polsce w ramach programu lekowego refundowany jest piksantron (zawężenie refundacji do 3 lub 4 linii leczenia). Ponadto w ramach katalogu chemioterapii w przypadku kodu ICD-10 C83.3

refundowany jest szereg leków, w tym: rytuksymab, karboplatyna, cisplatyna, gemcytabina (w przypadku pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe), które są głównymi składowymi schematów chemioterapii rekomendowanych w wytycznych w analizowanym wskazaniu. Bendamustyna nie jest refundowana w ramach kodu ICD-10 C83.3 ale jest refundowana we wskazaniu chłoniak nieziarniczy rozlany dla podkodów: C83.0, C83.1, C83.2, C83.8 i C83.9. Ponadto w ramach refundacji aptecznej we wskazaniu „nowotwory złośliwe” dostępny jest m.in. prednizon i deksametazon. W przypadku braku opcji terapeutycznej pacjenci poddawani są najlepszej terapii podtrzymującej, dostępnej np. w ramach leczenia zamkniętego.

WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

W Europie częstość występowania DLBCL szacuje się na 3,8 przypadków na 100 000 ogólnej populacji na rok i wzrasta ona z wiekiem. Według danych KRN w 2018 r. w Polsce na chłoniaki nieziarnicze rozlane (ICD-10: C83) zachorowało 1 541 osób (surowy współczynnik zachorowalności wyniósł 4,27/100 tys. u mężczyzn i 3,77/100 tys. u kobiet), a zmarło łącznie 575 osób (wsp. surowy 1,59/100 tys. u mężczyzn i 1,41/100 tys. u kobiet).

Uwzględniając zapadalność na DLBCL w Europie na poziomie 3,8 / 100 000 / rok, odsetek osób z DLBCL, u których rozwija się nawrót / oporność na poziomie 33% z EPAR Polivy oraz wielkość populacji Polski na podstawie danych GUS oszacowano, że populacja pacjentów z nawrotnym/opornym DLBCL w Polsce może wynosić ok. 481 osób / rok. Ponadto na podstawie danych KRN z 2018 r. dotyczących zapadalności na chłoniaki nieziarnicze rozlane (ICD-10 C83) na poziomie 1 541 zachorowań oraz odsetka z raportu EPAR Polivy oszacowano, że populacja pacjentów z nawrotnym/opornym DLBCL w Polsce może wynosić 509 osób / rok (przyjęto założenie, że wszyscy pacjenci zakwalifikowani do kodu C83 to pacjenci z DLBCL). Należy mieć na uwadze, że powyższe wartości uwzględniają pacjentów bez względu na możliwość przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.

JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

Lek Polivy zarejestrowano na podstawie wyników badania fazy Ib/II GO29365, w ramach którego fazę II stanowiła m.in.: część randomizowana badania uwzględniająca pacjentów z R/R DLBCL niekwalifikujących się do SCT przydzielonych do ramienia polatuzumabu wedotyny (POL) w skojarzeniu z rytuksymabem (RTX) i bendamustyną (BEN) oraz ramienia RTX + BEN. Mediana czasu obserwacji podczas której zebrano dane uwzględnione w procesie rejestracji wyniosła 22 miesiące. W badaniu ocena przeżycia całkowitego (OS, ang. overall survival) była eksploracyjnym punktem końcowym. Nie oceniono jakości życia pacjentów. Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek całkowitych odpowiedzi (CR ang. complete response) na podstawie wyniku w badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej z tomografią komputerową (ang. positron emission tomography-computed tomography, PET-CT), określony przez niezależny komitet oceniający (ang. Independent Review Committee, IRC). Wśród drugorzędowych i eksploracyjnych punktów końcowych oceniono m.in.: przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival, PFS), obiektywną odpowiedź na leczenie (ang. objective response, OR), czas trwania odpowiedzi na leczenie oraz przeżycie wolne od zdarzeń. Większość punktów końcowych oceniana była zarówno przez IRC oraz badacza.

Opierając się na ocenie NICE ryzyko popełnienia błędu systematycznego w badaniu GO29365 ocenione narzędziem przygotowanym przez Cochrane Collaboration określono jako niskie/niejasne. Główne ryzyko błędu systematycznego wynikało z braku zastosowania podwójnego zaślepienia w badaniu.

Europejska Agencja Leków wskazała następujące ograniczenia badania GO29365:

- Badanie II fazy przeprowadzone z udziałem z niewielkiej (N=80), niejednorodnej grupy pacjentów pod względem rokowania;
- Badanie rejestracyjne było badaniem otwartym, a punkty końcowe oceniane były zarówno przez niezależny komitet oceniający jak i przez badacza. Wyniki oceny badacza należy traktować z ostrożnością z uwagi na możliwość subiektywnej oceny;
- Nie oceniano punktów końcowych związanych z jakością życia pacjentów. Jest to ograniczenie z uwagi na zdarzenia niepożądane obserwowane w grupie pacjentów stosujących polatuzumab wedotyny, w szczególności występowanie obwodowej neuropatii;
- W analizowanej części badania GO29365 nie postawiono żadnej właściwej hipotezy statystycznej (nie testowano hipotezy superiority lub non-inferiority). Ponadto OS i PFS (oceniany przez badacza) były eksploracyjnymi punktami końcowymi, niekontrolowanymi prawdopodobieństwem popełnienia błędu pierwszego rodzaju.

Ponadto w raporcie EMA z oceny leku Polivy przedstawiono rozbieżne stanowiska członków Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. Committee for Medical Products for Human Use, CHMP)

z dnia 14 listopada 2019 r., którzy nie zgodzili się z pozytywną opinią CHMP zalecającą przyznanie warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla preparatu Polivy.

W pierwszej rozbieżnej opinii wskazano, że nie ma pewności, czy produkt leczniczy Polivy ma podobną lub większą skuteczność niż dostępne terapie dla populacji docelowej oraz wskazano, że przy zróżnicowanym profilu bezpieczeństwa i/lub poprawie opieki nad pacjentem oceniana technologia nie jest uznawana za MTA (major therapeutic advantage) per se.

W drugiej rozbieżnej opinii podkreślono, że skuteczność preparatu Polivy nie została odpowiednio wykazana. W konsekwencji bilans korzyści do ryzyka nie okazał się pozytywny. W opinii wskazano na: niską liczebność populacji, eksploracyjny charakter badania, wykazany niespodziewany wzrost OS o nominalnej istotności statystycznej, faworyzowanie ramienia eksperymentalnego biorąc pod uwagę parametry wyjściowe oraz niepewność dot. wyników skuteczności.

OCENA SIŁY INTERWENCJI

W badaniu GO29365 ocenianym eksploracyjnym punktem końcowym było przeżycie całkowite (OS). Mediana OS w grupie otrzymującej POL+BEN+RTX wyniosła 12,4 miesiąca w porównaniu do 4,7 miesiąca w grupie kontrolnej otrzymującej BEN+RTX. Szacowany dla OS nieskorygowany współczynnik HR wyniósł 0,42 (95% CI: 0,24; 0,75, $p=0,0023$). Po uwzględnieniu wyjściowych kowariancji HR dla OS skorygowano do 0,59. Uwzględniono kowariancje: obecność pierwotnej oporności, liczbę wcześniejszych linii terapii, międzynarodowy indeks prognostyczny i wcześniejsze przeszczepienie komórek szpiku.

W badaniu GO29365 nie oceniano punktów końcowych związanych z jakością życia pacjentów.

Czas wolny od progresji został oceniony przez badacza (eksploracyjny punkt końcowy) oraz niezależny komitet oceniający (IRC) (II-rzędowy punkt końcowy). W ocenie IRC, mediana PFS w ramieniu POL+BEN+RTX badania wyniosła 9,5 miesiąca w porównaniu do 3,7 miesiąca w ramieniu kontrolnym. Oszacowany, nieskorygowany HR dla PFS w ocenie IRC wyniósł 0,36 (95%CI: 0,21; 0,63; $p=0,0002$). W ocenie badacza, mediana PFS w grupie otrzymującej POL+BEN+RTX wyniosła 7,6 miesiąca w porównaniu do 2 miesięcy w grupie kontrolnej. Szacowany dla PFS w ocenie badacza nieskorygowany współczynnik HR wyniósł 0,34 (0,20; 0,57; $p<0,0001$).

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był odsetek odpowiedzi całkowitych (CR) po zakończeniu leczenia (6-8 tygodni po 1. dniu cyklu 6. lub ostatnim podaniu leczenia w ramach badania), oceniany za pomocą PET-CT przez IRC. Wśród pacjentów leczonych POL+BEN+RTX odpowiedź całkowitą uzyskało 40% pacjentów (16/40), natomiast w ramieniu komparatora odpowiedź całkowitą uzyskało 17,5% pacjentów (7/40). Różnica w odsetkach całkowitych odpowiedzi pomiędzy ramiona badania wyniosła 22,5% (95% CI: 2,6; 40,2; $p=0,0261$).

Najnowsze wyniki badania GO29365 przedstawione w abstrakcie konferencyjnym Sehn 2020 dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 42,9 miesięcy wskazały, że mediana OS w ramionach POL+BEN+RTX i BEN+RTX wyniosła odpowiednio: 12,4 miesiąca i 4,7 miesiąca. Mediana przeżycia wolnego od progresji oceniana przez IRC wyniosła 9,2 miesiąca w grupie POL+BEN+RTX i 3,7 miesiąca w grupie BEN+RTX, z HR wynoszącym 0,4 (95%CI: 0,2; 0,7).

Najczęściej zgłaszanymi ($\geq 30\%$) działaniami niepożądanymi w trakcie badania z zastosowaniem POL+BEN+RTX była: niedokrwistość (46,7%), trombocytopenia (46,7%), neutropenia (46,7%), zmęczenie (40,0%), biegunka (37,8%), nudności (33,3%) i gorączka (33,3%). Działaniem niepożądanym prowadzącym do zakończenia leczenia tym schematem u $> 5\%$ pacjentów była małopłytkowość (6,0%).

Autorzy abstraktu Sehn 2020 wskazują, że dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 42,9 miesięcy nie było nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa w przypadku ramienia POL+BEN+RTX.

OCENA FARMAKOEKONOMICZNA

Oszacowania własne

Oszacowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej dotyczy populacji w wieku 69 lat (wartość przyjęta za medianą wieku pacjentów w badaniu rejestracyjnym – wartość uśredniona dla grupy interwencji i komparatora), dla której przewidywane lata życia wynoszą ok. 16 lat.

Przewidywane lata życia oszacowano odpowiednio na 2,15 lat dla POL+BR (1), 7,00 lat dla POL+BR (2) i 0,80 roku dla komparatora. UN oszacowano jako utracone lata życia spowodowane chorobą, które przy zastosowaniu komparatora wynoszą 14,89 lat. Utracone lata życia przy stosowaniu ocenianej technologii w wariancie podstawowym wynoszą 13,4 lat, natomiast w wariancie alternatywnym 8,69 lat.

Oszacowana wartość oczekiwana inkrementalnego efektu zdrowotnego w postaci zyskanych lat życia (LYG) dla terapii POL+BR (1) wyniosła 0,719 LYG (95%CI: 0,547–0,996); w wariancie optymistycznym: 1,481 LYG;

w wariacie pesymistycznym: 0,061 LYG), a dla terapii POL+BR (2) wyniosła 0,726 (nie oszacowano 95%CI, wariantu optymistycznego i pesymistycznego).

Koszt stosowania przez 6 cykli (zalecany czas terapii) polatuzumabu wedotyny oszacowano na [REDACTED]. Łączny koszt stosowania przez 6 cykli POL+RTX+BEN oszacowano na [REDACTED].

Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER wyniósł: [REDACTED] PLN/LYG w horyzoncie badania (dla POL+BR (2): [REDACTED] PLN/LYG) i [REDACTED] PLN/LYG w horyzoncie dożywotnim (dla POL+BR (2): [REDACTED] PLN/LYG), przekraczając próg opłacalności kosztowej odpowiednio o [REDACTED] razy.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono dla różnych wariantów inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów. Dla terapii POL+BR (1) oszacowany współczynnik efektywności kosztów dla stałego efektu zdrowotnego przy zmianie kosztów mieścił się w zakresie [REDACTED] PLN/LYG w horyzoncie badania i [REDACTED] PLN/LYG w horyzoncie dożywotnim, nie przekraczając progu efektywności kosztowej. Oszacowane oczekiwane współczynniki efektywności kosztów dla stałego kosztu przy zmianie efektów zdrowotnych wynoszą ok. [REDACTED] PLN/LYG w horyzoncie badania oraz [REDACTED] PLN/LYG w horyzoncie dożywotnim i nie przekraczają progu efektywności kosztowej.

Dla wariantu alternatywnego POL+BR (2) oszacowany współczynnik efektywności kosztów dla stałego efektu zdrowotnego przy zmianie kosztów mieścił się w zakresie [REDACTED] PLN/LYG w horyzoncie badania i [REDACTED] PLN/LYG w horyzoncie dożywotnim, nie przekraczając progu efektywności kosztowej. Oszacowane oczekiwane współczynniki efektywności kosztów dla stałego kosztu przy zmianie efektów zdrowotnych wynoszą ok. [REDACTED] PLN/LYG w horyzoncie badania oraz ok. [REDACTED] PLN/LYG w horyzoncie dożywotnim i nie przekraczają progu efektywności kosztowej.

Wyniki innych analiz ekonomicznych

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 analiz ekonomicznych (AE) złożonych przez podmiot odpowiedzialny leku Polivy w różnych krajach europejskich wraz z dossier refundacyjnym oraz dwie niezależne analizy ekonomicznej opublikowane w czasopiśmie recenzowanych. Wszystkie analizy dotyczyły analizowanego wskazania.

W AE ocenionej przez brytyjski NICE terapię POL + BEN + RTX porównano z terapią BEN + RTX w horyzoncie dożywotnim. ICUR oszacowany przez wnioskodawcę wyniósł 35 663 GBP/QALY, a oszacowany przez NICE wyniósł 47 101 GBP/QALY. W ocenie NICE szacunki opłacalności mieszczą się w zakresie, który NICE uznaje za dopuszczalne.

W AE ocenionej przez szkocki SMC terapię POL + BEN + RTX porównano z terapią BEN + RTX w horyzoncie dożywotnim. W oszacowaniu SMC ICUR wyniósł 27 396 GBP/QALY. W decyzji wskazano, że rekomendacja jest uzależniona od zapewnienia efektywności kosztowej leku.

W AE ocenionej przez holenderski ZiN POL + BEN + RTX porównano z terapią BEN + RTX w horyzoncie dożywotnim. ICUR oszacowany przez ZiN wyniósł 48 477 EUR/QALY (inkrementalne QALY 1,13) i plasował się poniżej progu opłacalności w Holandii, który wynosi 80 000 EUR/QALY.

Agencja niemiecka GB-A, zgodnie z przepisami ustawy, w przypadku leków uznanych przez EMA za sieroce przygotowuje obliczenia jedynie liczby pacjentów i kosztów terapii, które wyniosły 105 821,59 EUR/ pacjenta. Ewentualna ocena ekonomiczna, będzie przeprowadzona jeśli po pierwszych 12 miesiącach kalendarzowych od wprowadzenia terapii do refundacji jej koszt przekroczy 50 mln euro.

W AE ocenionej przez TLV terapię POL + BEN + RTX porównano z terapią BEN + RTX w horyzoncie dożywotnim. W scenariuszu podstawowym podmiotu odpowiedzialnego ICUR wyniósł 238 676 SEK (inkrementalne QALY 2,18). TLV szacuje, że gdy Polivy jest dostępny tylko w opakowaniach po 140 mg, ICUR wynosi od 830 000 do 1 650 000 SEK, a gdy dostępne będą opakowania 30 mg, szacunki te spadną do między 620 000 a 1 230 000 SEK za QALY. W dokumencie TLV nie odnaleziono informacji o progu opłacalności.

W AE ocenionej przez HAS terapię POL + BEN + RTX porównano z chemioterapią standardową w horyzoncie 10-letnim. Oszacowany ICUR wyniósł 43 104 EUR/QALY. Nie odnaleziono informacji o progu opłacalności.

W pozostałych dwóch analizach opublikowanych w czasopiśmie recenzowanych przeprowadzono AE z perspektywy Stanów Zjednoczonych dla porównania terapię POL + BEN + RTX z terapią BEN + RTX w horyzoncie dożywotnim. W publikacji Patel 2020 oszacowany ICUR wyniósł 52 519 USD/QALY (inkrementalne QALY 1,76), a w publikacji Betts 2020 wyniósł 35 864 USD/QALY (inkrementalne QALY 2,57). W obu publikacjach wskazano na opłacalność ocenianej terapii.

Rekomendacje refundacyjne zagranicznych Agencji HTA

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 6 ocen krajowych agencji HTA (Anglia, Szkocja, Holandia, Niemcy, Szwecja i Francja). Warunkowo pozytywne rekomendacje refundacyjne wydały

agencje działające w Anglii i Szkocji. W swojej opinii NICE wskazał na brak alternatywnej terapii u pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie rozlanym chłoniakiem z dużych komórek B, którzy nie mogą mieć przeszczepionych krwiotwórczych komórek macierzystych. Analiza kliniczna oceniana przez NICE wskazała, na wydłużenie czasu życia i czasu wolnego od progresji u pacjentów stosujących terapię skojarzoną POL+BEN+RTX. Holenderska agencja także uznała korzyść płynącą z terapii produktem Polivy, z zastrzeżeniem włączenia leku do refundacji po wynegocjowaniu ceny i umieszczeniu produktu w grupie leków monitorowanych ze względu na spodziewane wysokie koszty terapii. W Niemczech z uwagi na status leku sierocznego nadany w procesie dopuszczenia do obrotu przez EMA, przyjmuje się, że lek ma dodatkową korzyść zdrowotną (w dossier refundacyjnym nie jest wymagane przedłożenie dowodów na dodatkową korzyść zdrowotną, ani przedstawianie komparatorów). Z tego powodu agencja niemiecka nie oceniała skuteczności klinicznej polatuzumabu wedotyny.

Negatywną opinię refundacyjną wydała francuska agencja (HAS), uzasadniając swoją decyzję niewystarczającą korzyścią ze stosowania preparatu Polivy, niepewnością co do uzyskanych wyników, ograniczeniami badania rejestracyjnego, brakiem klinicznego znaczenia komparatora (BEN+RTX) we Francji, niepewnością co do rejestracji postaci liofilizowanej, gdy w badaniu stosowano lek Polivy w postaci płynu.

Agencja szwedzka, w swojej opinii wskazała, że na podstawie dostępnych danych bardzo trudno jest oszacować dodatkowy efekt wynikający z dodania leku Polivy do terapii RTX+BEN oraz koszt inkrementalny za rok życia skorygowany o jakość wynikający z porównania terapii POL+BEN+RTX i BEN+RTX.

OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

- Rejestracja leku na podstawie wyników randomizowanego badania II fazy bez zaślepienia, przeprowadzonego z udziałem z niewielkiej, niejednorodnej grupy pacjentów (N=80) pod względem rokowania;
- Komparator wybrany w badaniu (BEN+RTX) może nie mieć znaczenia klinicznego w Polsce (nie jest bezpośrednio wskazywany w wytycznych PTOK 2020),
- Punkty końcowe OS i PFS oceniany przez badacza były eksploracyjnymi punktami końcowymi. Dodatkowo w badaniu nie oceniano jakości życia,
- Brak równowagi pod względem czynników rokowniczych między ramionami POL+ BEN+RTX i BEN+RTX (w szczególności w zakresie przyczyn niekwalifikowania się do przeszczepienia oraz czynników prognostycznych choroby), która może faworyzować ramię badanej interwencji.
- EMA wskazuje, iż niezbędne są dodatkowe dane, aby potwierdzić rozmiar i czas trwania efektu w większej populacji (warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu). Brak pełnej zgodności członków CHMP co do rejestracji leku.

2 Przedmiot analizy

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Polivy, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 30 mg, 1 fiolka Polivy, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 140 mg, 1 fiolka
Substancja czynna	Polatuzumab wedotyny
Oceniane wskazanie	ICD-10: C83.3 - Chłoniak rozlany z dużych komórek B ¹ W skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (ang. diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.
Pozostałe zarejestrowane wskazania	Brak
Warunki dopuszczenia do obrotu	Lek otrzymał warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. Pozwolenie zostało przyznane w interesie zdrowia publicznego, ponieważ lek jest odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby medyczne, a korzyści wynikające z natychmiastowej dostępności przewyższają ryzyko wynikające z mniej obszernych danych niż zwykle są wymagane. Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update report, PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu leczniczego Polivy to 1,8 mg/kg mc., podawana w infuzji dożyłnej co 21 dni w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem przez 6 cykli. Polatuzumab, bendamustyna i rytuksymab mogą być podawane w dowolnej kolejności w 1. dniu każdego cyklu. W leczeniu skojarzonym z produktem Polivy zalecana dawka bendamustyny wynosi 90 mg/m ² pc./dobę w 1. i 2. dniu każdego cyklu, a zalecana dawka rytuksymabu wynosi 375 mg/m ² pc. w 1. dniu każdego cyklu. W związku z ograniczonym doświadczeniem klinicznym, u pacjentów leczonych produktem Polivy w dawce 1,8 mg/kg masy ciała (mc.), którzy otrzymali go w dawce całkowitej > 240 mg, zaleca się, aby nie przekraczać dawki 240 mg na cykl. Jeśli pacjent nie otrzymał wcześniejszej premedykacji, przed podaniem produktu leczniczego Polivy należy zastosować u pacjenta premedykację lekiem antyhistaminowym i przeciwgorączkowym.
Droga podania	Dożylnie Produkt powinien być stosowany pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu leków cytotoksycznych. Należy zastosować procedury dotyczące właściwego postępowania z lekami przeciwnowotworowymi i cytotoksycznymi, i ich usuwania.
Mechanizm działania	Polatuzumab wedotyny jest koniugatem przeciwciała monoklonalnego skierowanego przeciwko CD79b (rekombinowana humanizowana immunoglobulina G1 (IgG1), wytwarzana w komórkach jajka chomika chińskiego w technologii rekombinacji DNA) i leku antymitotycznego (monometyloaurystatyna E, MMAE). Koniugat ten dostarcza silny lek antymitotyczny preferencyjnie do limfocytów B, powodując śmierć nowotworowych limfocytów B. Część cząsteczki polatuzumabu wedotyny składa się z MMAE połączonej kowalencyjnie z humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym immunoglobuliną G1, za pomocą rozszczepialnego łącznika. Przeciwciało monoklonalne wiąże się z dużym powinowactwem i selektywnością z CD79b, znajdującym się na powierzchni receptora komórki B. Ekspresja CD79b jest ograniczona do komórek prawidłowych w obrębie linii komórek B (z wyjątkiem komórek plazmatycznych) i złośliwych limfocytów B; jego ekspresja występuje w > 95% chłoniaków rozlanych z dużych komórek B. Po związaniu z CD79b polatuzumab wedotyny jest szybko internalizowany, a łącznik zostaje rozszczepiony przez proteazy lizosomalne, co umożliwia dostarczenie MMAE do wnętrza komórki. MMAE wiążąc się z mikrotubulami powoduje śmierć komórek poprzez zahamowanie ich podziału i indukcję apoptozy.
Grupa ATC	L01XC37- inne leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, przeciwciała monoklonalne
Status leku sierocego	Decyzja wykonawcza KE z dnia 16.04.2018 r. na mocy rozporządzenia (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady.
Data dopuszczenia do obrotu	16.01.2020 r. Polivy, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 30 mg, 1 fiolka, EU/1/19/1388/002 Polivy, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 140 mg, 1 fiolka, EU/1/19/1388/001
Podmiot odpowiedzialny	Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Niemcy

Źródło: ChPL Polivy; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/polivy> [dostęp: 08.02.2021 r.]

¹ <https://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/C00-D49/C81-C96/C83-/C83.3> [dostęp: 29.01.2021 r.]

3 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego

3.1.1 Informacje ogólne

ICD-10: C83.3 Chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek

W klasyfikacji WHO² z 2016 r. wyróżnia się następujące główne grupy nowotworów układu chłonnego:

- nowotwory limfoidalne (białaczki/chłoniaki limfoblastyczne) z komórek prekursorowych B i T/NK³ (ang. precursor lymphoid neoplasms);
- **nowotwory z dojrzałych komórek B (ang. mature B-cell neoplasms), w tym:**
 - chłoniaki z małych komórek B:
 - o przewlekła białaczka limfocytowa / chłoniak z małych limfocytów (ang. chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, CLL/SLL),
 - o białaczka włochatokomórkowa (ang. hairy cell leukemia, HCL),
 - o chłoniaki strefy brzeżnej (ang. marginal zone lymphoma, MZL),
 - o chłoniak grudkowy (ang. follicular lymphoma, FL),
 - o chłoniak limfoplazmocytowy / makroglobulinemia Waldenströma (ang. lymphoplasmacytic lymphoma / Waldenström macroglobulinemia, LPL/WM),
 - o chłoniak z komórek płaszcza (ang. mantle cell lymphoma, MCL)
 - **chłoniaki z dużych i średnich komórek B:**
 - o **chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL, ang. diffuse large B-cell lymphoma) i jego warianty,**
 - o chłoniaki z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (ang. high-grade B-cell lymphoma, HGBL),
 - o chłoniak Burkitta;
- nowotwory z dojrzałych komórek T i NK (ang. mature T- and NK-cell neoplasms);
- potransplantacyjne choroby limfoproliferacyjne (ang. posttransplant lymphoproliferative disorders, PTLD);
- nowotwory z komórek histiocytarnych i dendrytycznych (ang. histiocytic and dendritic cell neoplasms);
- chłoniak Hodgkina (ang. Hodgkin lymphoma).

Nowotwory limfoidalne z komórek prekursorowych B i T/NK oraz nowotwory z dojrzałych komórek B i T/NK zaliczane są do chłoniaków nie-Hodgkina (ang. non-Hodgkin lymphoma, NHL), w przeszłości nazywanych chłoniakami nieziarniczymi

Źródło: OT.422.149.2020-Imbruvica

Epidemiologia

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B są najczęściej występującą grupą chłoniaków spośród wszystkich nowotworów układu chłonnego (ok. 35%), w tym chłoniaków agresywnych (ok. 80%). W Europie częstość występowania DLBCL szacuje się na 3,8 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 stanowią około 30-40% wszystkich chłoniaków nieziarniczych.

Źródło: OT.422.141.2020-Keytruda

² <https://icd.who.int/browse10/2016/en> [dostęp: 18.02.2021 r.]

³ komórki NK – komórki naturalnej cytotoksyczności (ang. natural killer cell)

Rokowanie

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. Większość pacjentów z nawrotową/oporną (ang. relapsed/refractory, R/R) chorobą nie kwalifikuje się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. autologous stem cell transplantation, ASCT) z powodu wieku, chorób współistniejących lub choroby niewrażliwej na chemioterapię. Podejście terapeutyczne dla takich pacjentów w drugiej linii (2L), jak również dla wszystkich pacjentów powyżej 2L jest podejściem paliatywnym, chociaż nadal istnieje cel poprawy przeżycia, choć niekoniecznie z intencją wyleczenia. Wyniki leczenia takich pacjentów, niekwalifikujących się do przeszczepienia (w tym pacjentów, u których doszło do nawrotu po ASCT), pozostają słabe, z medianą całkowitego przeżycia (OS) wynoszącą około 6 miesięcy.

W rozdziale 13.2 „Stan kliniczny - EPAR” przedstawiono dane z dokumentu EPAR Polivy dot. omawianej jednostki chorobowej, epidemiologii, objawów klinicznych, diagnozy oraz leczenia.

Źródło: EPAR Assessment Report Polivy

3.1.2 Kryteria populacji docelowej

Tabela 2. Kryteria populacji docelowej z ChPL oraz badania rejestracyjnego

ChPL Polivy	Kryteria kwalifikacji w badaniu rejestracyjnym ⁴
<p>Produkt leczniczy Polivy w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (ang. diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.</p> <p><u>Szczególne grupy pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Pacjenci w podeszłym wieku <p>U pacjentów w wieku ≥ 65 lat modyfikacja dawki produktu leczniczego Polivy nie jest wymagana;</p> <ul style="list-style-type: none">• Zaburzenia czynności nerek <p>U pacjentów z klirensiem kreatyniny (CrCL) ≥ 30 ml/min modyfikacja dawki produktu leczniczego Polivy nie jest wymagana. Z powodu ograniczonych danych nie określono wielkości dawki zalecanej u pacjentów z CrCL < 30 ml/min.</p> <ul style="list-style-type: none">• Zaburzenia czynności wątroby <p>Należy unikać stosowania produktu leczniczego Polivy u pacjentów z umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby [stężenie bilirubiny większe niż $1,5 \times$ wartość górnej granicy normy (GGN)].</p> <p>Nie jest wymagana modyfikacja dawki początkowej produktu leczniczego Polivy u pacjentów z łagodną niewydolnością wątroby [stężenie bilirubiny większe niż GGN ale nie większe niż $1,5 \times$ GGN lub aktywność aminotransferazy asparaginowej (AST) większa niż GGN].</p> <p>W badanej populacji pacjentów z łagodną niewydolnością wątroby [definiowaną jako aktywność AST lub aminotransferazy alaninowej (ALT) $> 1,0$ do $2,5 \times$ GGN lub stężenie bilirubiny całkowitej $> 1,0$ do $1,5 \times$ GGN], nastąpiło zwiększenie o 40% ekspozycji na nieskoniugowaną MMAE, co nie zostało uznane za istotne klinicznie.</p> <ul style="list-style-type: none">• Dzieci i młodzież <p>U dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie określono bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania leku. Brak dostępnych danych.</p> <p><u>Przeciwwskazania</u></p> <p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p>Aktywne, ciężkie zakażenie.</p> <p><u>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Mielosupresja	<p><u>Kryteria włączenia pacjentów DLBCL:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Wiek ≥ 18 lat• Potwierdzenie histopatologiczne DLBCL• Pacjenci, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia komórek macierzystych (SCT) w drugiej linii leczenia, z postępującą chorobą lub bez odpowiedzi (stabilna choroba [SD]) < 6 miesięcy od rozpoczęcia początkowej terapii (druga linia [2L] i oporność)• Pacjenci, którzy nie kwalifikują się do leczenia drugiego rzutu SCT, z nawrotem choroby po początkowej odpowiedzi ≥ 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia wstępnego (2L i nawrót choroby)• Pacjenci, którzy nie kwalifikują się do SCT trzeciego (lub dalszego) rzutu, z postępującą chorobą lub brakiem odpowiedzi (SD) < 6 miesięcy od rozpoczęcia wcześniejszej terapii (trzecia linia [3L] i oporność)• Pacjenci, którzy nie kwalifikują się do leczenia SCT trzeciego (lub dalszego) rzutu z nawrotem choroby po początkowej odpowiedzi ≥ 6 miesięcy od rozpoczęcia wcześniejszej terapii (3L i nawrót)• Jeśli pacjent otrzymał wcześniej bendamustynę czas trwania odpowiedzi musi wynosić > 1 roku (dla pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby po wcześniejszym schemacie) <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Historia ciężkich reakcji alergicznych lub anafilaktycznych na humanizowane lub mysie przeciwciała monoklonalne (MAbs) (lub rekombinowane białka fuzyjne związane z przeciwciałami) lub znana wrażliwość lub alergia na produkty mysie• Stałe stosowanie kortykosteroidów > 30 mg/dobę prednizonu lub jego odpowiednika, do celów innych niż kontrola objawów chłoniaka• Zakończenie autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych na 100 dni przed 1-szym dniem 1. cyklu.• Wcześniejsze allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych• Kwalifikacja do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT)

⁴ Przedstawiono kryteria kwalifikacji dla pacjentów z DLBCL, do badania włączano również pacjentów z chłoniakiem grudkowym

ChPL Polivy	Kryteria kwalifikacji w badaniu rejestracyjnym ⁴
<p>U pacjentów leczonych produktem Polivy już w pierwszym cyklu leczenia zgłaszano występowanie poważnej i ciężkiej neutropenii oraz gorączki neutropenicznej. W programie badań klinicznych wymagane było profilaktyczne podanie czynników stymulujących wzrost kolonii granulocytów (G-CSF) i dlatego należy je rozważyć. Po podaniu produktu Polivy może również wystąpić małopłytkowość lub niedokrwistość w 3. lub 4. stopniu nasilenia. Przed każdym podaniem produktu leczniczego Polivy należy monitorować wyniki pełnej morfologii krwi. U pacjentów z neutropenią i (lub) małopłytkowością stopnia 3. lub stopnia 4. należy rozważyć częstsze monitorowanie parametrów laboratoryjnych (lub) opóźnienie lub zakończenie podawania produktu Polivy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neuropatia obwodowa (PN) <p>U pacjentów leczonych produktem Polivy już w pierwszym cyklu leczenia zgłaszano występowanie neuropatii obwodowej (PN) i ryzyko to wzrasta z podaniem kolejnych dawek. U pacjentów, u których wcześniej wystąpiła PN, może nastąpić pogorszenie tego stanu. PN zgłaszana w związku z leczeniem produktem Polivy to głównie PN czuciowa. Zgłaszano również występowanie PN ruchowej i czuciowo-ruchowej. Należy monitorować pacjentów pod kątem takich objawów PN jak niedoczulica, przeczulica, parestezje, upośledzenie czucia, ból neuropatyczny, uczucie pieczenia, osłabienie mięśni lub zaburzenia chodu. U pacjentów, u których PN wystąpi po raz pierwszy lub dojdzie do nasilenia istniejącej PN, może być konieczne opóźnienie podania produktu Polivy, zmniejszenia dawki lub zakończenia leczenia produktem Polivy.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zakażenia <p>Podczas leczenia lekiem Polivy pacjenci powinni być ściśle monitorowani pod kątem objawów infekcji bakteryjnych, grzybiczych lub wirusowych, a w przypadku wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych powinni zgłosić się do lekarza w celu uzyskania pomocy medycznej. Należy rozważyć profilaktykę przeciwniebezpieczną przez cały okres stosowania produktu Polivy. Produkt Polivy nie powinien być stosowany w przypadku obecności aktywnej, ciężkiej infekcji. U pacjentów z ciężkimi zakażeniami należy zakończyć leczenie produktem Polivy i jakkolwiek jednocześnie stosowaną chemioterapię.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Immunizacja <p>Żywe lub żywe-atenuowane szczepionki nie powinny być podawane w czasie leczenia. Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali żywe szczepionki.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia (ang. progressive multifocal leukoencephalopathy, PML) <p>Należy ściśle monitorować pacjentów pod kątem sugerujących PML nowych lub pogarszających się objawów neurologicznych, zmian w stanie poznawczym lub zachowaniu. W przypadku podejrzenia PML należy wstrzymać podawanie produktu Polivy i jakiegokolwiek jednocześnie stosowanej chemioterapii, a w przypadku potwierdzenia tego rozpoznania należy zakończyć leczenie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zespół rozpadu guza (ang. tumour lysis syndrome, TLS) <p>U pacjentów z dużą masą guza lub guzem o szybkiej proliferacji ryzyko wystąpienia TLS jest zwiększone. Przed zastosowaniem produktu Polivy należy zgodnie z lokalnie obowiązującymi zaleceniami wdrożyć odpowiednie działania i (lub) profilaktykę. Podczas leczenia produktem Polivy należy ściśle monitorować pacjentów pod kątem TLS.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reakcje związane z wlewem (IRR) 	<ul style="list-style-type: none"> • Historia transformacji łagodnej choroby do DLBCL • Pierwotny lub wtórny chłoniak OUN • Obecna neuropatia obwodowa > 1. stopnia • Dowody na znaczące, niekontrolowane współistniejące choroby, które mogą wpływać na zgodność z protokołem lub interpretację wyników, w tym poważne choroby układu krążenia (tj. choroba serca klasy III lub IV wg NYHA, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy, niestabilne zaburzenia rytmu serca lub niestabilna dławica piersiowa) lub poważna choroba płuc (w tym obturacyjna choroba płuc i skurcz oskrzeli w wywiadzie) • Rozpoznana czynna infekcja bakteryjna, wirusowa, grzybicza, zakażenie prątkowe, infekcja pasożytnicza lub inna (z wyłączeniem infekcji grzybiczych łożysk paznokci) w momencie włączenia do badania lub jakiegokolwiek poważny epizod infekcji wymagającej leczenia antybiotykami dożylnymi (iv.) lub hospitalizacji (w związku z zakończeniem cyklu antybiotykoterapii) w ciągu 4 tygodni przed 1-szym dniem 1. cyklu • Szczepienie żywą szczepionką w ciągu 28 dni przed leczeniem • Którekolwiek z poniższych nieprawidłowych wyników laboratoryjnych (jeśli nie wynikają z chłoniaka wg badacza): kreatynina lub zmierzony klirens kreatyniny, AST lub ALT, bilirubina całkowita: <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Kreatynina⁵ > 1,5 x GGN lub zmierzony klirens kreatyniny⁶ <40 ml/min <input type="checkbox"/> AST⁷ lub ALT > 2,5 x GGN <input type="checkbox"/> Bilirubina całkowita⁸ ≥ 1,5 x GGN

⁵ Norma kreatyniny: 53–115 µmol/l (0,6–1,3 mg/dl); Medycyna Praktyczna: https://www.mp.pl/pacjent/badania_zabiegi/51973.kreatynina [dostęp: 29.01.2021 r.]

⁶ Norma klirensu kreatyniny- prawidłowe przesączanie kłębuszkowe <90 ml/min; Medycyna Praktyczna https://www.mp.pl/pacjent/badania_zabiegi/51974.gfr [dostęp: 29.01.2021 r.]

⁷ Norma AST i ALT: <40 U/l; Medycyna Praktyczna: https://www.mp.pl/pacjent/badania_zabiegi/103906.aminotransferazy-alaninowa-i-asparaginowa-alat-i-aspat [dostęp: 29.01.2021 r.]

⁸ Norma bilirubina całkowita: 5,1–20,5 µmol/l (0,3–1,2 mg/dl); Medycyna Praktyczna: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.V.27.1.21> [dostęp: 29.01.2021 r.]

ChPL Polivy	Kryteria kwalifikacji w badaniu rejestracyjnym ⁴
<p>Przed podaniem produktu Polivy należy zastosować lek przeciwhistaminowy i lek przeciwgorączkowy, a przez cały okres trwania wlewu należy dokładnie monitorować pacjentów. W przypadku wystąpienia IRR należy przerwać wlew i wdrożyć odpowiednie postępowanie medyczne;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Toksyczny wpływ na zarodek i płód <p>Pacjentki w wieku rozrodczym należy poinformować o konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji podczas leczenia produktem Polivy i przez co najmniej 9 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku. Mężczyźni, których partnerki są kobietami w wieku rozrodczym, powinni zostać poinformowani o konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji podczas leczenia produktem Polivy i przez co najmniej 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki leku</p> <ul style="list-style-type: none"> • Płodność <p>W badaniach przedklinicznych polatuzumab wedotyny wykazywał toksyczny wpływ na jądra i może zaburzać funkcje reprodukcyjne i płodność u mężczyzn. Dlatego mężczyznom leczonym produktem Polivy zaleca się posiadanie zebranych przed leczeniem zakonserwowanych próbek nasienia.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci w podeszłym wieku <p>Do badań klinicznych z produktem Polivy nie włączono wystarczającej liczby pacjentów w wieku ≥ 65 lat, aby można było ocenić czy odpowiedź na leczenie w tej grupie różni się od odpowiedzi w grupie młodszych pacjentów.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Toksyczny wpływ na wątrobę <p>U pacjentów leczonych produktem Polivy występowały ciężkie przypadki toksycznych działań na wątrobę, odpowiadające uszkodzeniu komórek wątrobowych, w tym zwiększeniu aktywności aminotransferaz i (lub) stężenia bilirubiny. Współwystępująca choroba wątroby, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych przed rozpoczęciem leczenia i jednocześnie stosowane produkty lecznicze mogą zwiększać to ryzyko. Należy monitorować aktywność enzymów wątrobowych i stężenie bilirubiny.</p>	

W dokumencie EPAR przedstawiono rozbieżne stanowiska członków Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) z dnia 14 listopada 2019 r., którzy nie zgodzili się z pozytywną opinią CHMP zalecającą przyznanie warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu preparatu Polivy w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z R/R DLBCL, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.

1) Rozbieżne Stanowisko - Polivy EMEA/H/C/004870/0000

W stanowisku wskazano, iż rozbieżne stanowisko dotyczy przyznania warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu preparatu Polivy 140 mg proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji. Nie odniesiono się do wielkości opakowania zawierającego 30 mg polatuzumabu wedotyny.

Powód rozbieżnej opinii był następujący:

Zgodnie z wymogami warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, wnioskodawca musi zapewnić, że zostały wykazane kryteria warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktu, którego dotyczy wnioski. W opinii członków CHMP wymagania te nie zostały spełnione z następujących powodów:

W wytycznych dotyczących wprowadzenia rozporządzenia w sprawie warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (EMA / CHMP / 509951/2006, Rev 1) opisano, że znaczna korzyść terapeutyczna (ang. major therapeutic advantage, MTA) zwykle opiera się na znaczącej poprawie w zakresie skuteczności lub bezpieczeństwa klinicznego. W wyjątkowych przypadkach MTA może również zapewnić znaczną poprawę opieki nad pacjentem. Obecna polityka dyktuje, że w przypadku, gdy MTA opiera się na poprawie bezpieczeństwa / opieki nad pacjentem, nie powinno występować istotne zmniejszenie korzyści, które uczyniłoby ogólny bilans korzyści do ryzyka mniej korzystny. Jest to również zgodne z np. wytycznymi dotyczącymi elementów wymaganych do uzasadnienia znaczących korzyści klinicznych w porównaniu z istniejącymi terapiami dla nowego wskazania terapeutycznego.

W kontekście powyższego, ponieważ nie ma pewności, czy produkt leczniczy Polivy ma podobną lub większą skuteczność niż dostępne terapie dla populacji docelowej oraz przy zróżnicowanym profilu bezpieczeństwa i/lub poprawie opieki nad pacjentem oceniana technologia nie jest uznawana za MTA *per se*.

2) Rozbieżne Stanowisko - Polivy EMEA/H/C/004870/0000⁹

Powód rozbieżnej opinii był następujący:

Wniosek o warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu opiera się na pojedynczym, bardzo małym badaniu RCT o charakterze eksploracyjnym, które zostało zagnieżdżone w badaniu parasolowym, w którym badano aktywność polatuzumabu wedotyiny zarówno w DLBCL, jak i w chłoniaku grudkowym (FL). Jak należało przewidywać w danym układzie, podejście do danych miało charakter eksploracyjny oraz nie przeprowadzono nadrzędnej kontroli błędu pierwszego rodzaju.

Badanie w populacji z DLBCL niespodziewanie wykazało wzrost OS o nominalnej istotności statystycznej, jednak część badania o podobnym projekcie z populacją cierpiącą na FL nie wykazała żadnego znaczącego wpływu dodania Polivy do tego samego schematu podstawowego jak w badaniu pacjentów z DLBCL. Wydaje się, że przyczyna tej niespójności musi zostać wyjaśniona w analizie post hoc.

Co więcej, wykazano, że mierzalne parametry wyjściowe w badaniu głównym faworyzowały ramię eksperymentalne. Przy dwóch różnych podejściach statystycznych wykazano, że skorygowanie HR o znane czynniki zakłócające spowodowało jego pogorszenie z 0,42 do 0,54-0,59. Analiza ta dostarcza dowodów na to, że z powodu niewielkiego rozmiaru badania, randomizacja nie była skuteczna w utworzeniu grup terapeutycznych z podobnymi rokowaniami. Jak wiadomo powyższa analiza korygująca HR może wziąć pod uwagę wpływ jedynie mierzalnych czynników zakłócających. Zakres wpływu niezmiierzonych czynników zakłócających w tym badaniu, przy ramionach badania, które nie były zrównoważone wyjściowo, pozostaje nieznanym.

Aktywność Polivy była niższa, gdy lek był podawany w skojarzeniu z obinutuzumabem¹⁰ zamiast w skojarzeniu z rytuksymabem pacjentom z DLBCL, mimo że obinutuzumab, był uważany za bardziej aktywny niż rytuksymab, co wzmaga niepewność dot. wyników. Ponadto odsetek CR w ramieniu referencyjnym badania głównego wydaje się niższy niż ten raportowany w literaturze. Zatem prawdziwa korzyść z dodania Polivy do BEN+RTX pod względem inkrementalnego CR jest również niepewna.

Z tych powodów nie uznano, że skuteczność preparatu Polivy została odpowiednio ustalona. W konsekwencji bilans korzyści do ryzyka nie okazał się pozytywny.

W rozdziale 12.3 „EPAR - Rozbieżne stanowiska członków CHMP” przedstawiono oryginalne teksty rozbieżnych stanowisk członków CHMP.

3.1.3 Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)

Zgodnie z przygotowanym przez Instytut Miar Zdrowia i Ewaluacji (Institute for Health Metrics and Evaluation, IHME) raportem dot. globalnego obciążenia chorobami (ang. Global Burden of Disease¹¹, GBD) w 2019 r. wagi niepełnosprawności dla chłoniaka nie-Hodgkina (z wyłączeniem chłoniaka Burkitta) zostały oszacowane w zależności od fazy choroby i wynoszą od 0,288 dla nowo zdiagnozowanego chłoniaka nie-Hodgkina, przez 0,049 w kontrolowanej fazie choroby, do 0,54 w terminalnej fazie choroby. Średnie wagi niepełnosprawności w poszczególnych fazach, wraz z ich przedziałami ufności, przedstawiono w tabeli poniżej. Należy mieć na uwadze, że poniższe wartości są wyznaczone dla wszystkich chłoniaków nie-Hodgkina, bez wyszczególnienia na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL).

Tabela 3. Wagi niesprawności w poszczególnych fazach chłoniaka nie-Hodgkina (z wyłączeniem chłoniaka Burkitta) wg GBD 2019 (0 – pełne zdrowie, 1 – zgon)

Faza choroby	Średnia waga niesprawności (95% CI)
Diagnoza i początkowe leczenie chłoniaka nie-Hodgkina (ang. <i>diagnosis and primary therapy phase of other non-Hodgkin lymphoma</i>)	0,288 (0,193;0,399)
Faza przerzutowa chłoniaka nie-Hodgkina (ang. <i>metastatic phase of other non-Hodgkin lymphoma</i>)	0,451 (0,307;0,6)
Terminalna/końcowa faza chłoniaka nie-Hodgkina (ang. <i>terminal phase of other non-Hodgkin lymphoma</i>)	0,54 (0,377;0,687)
Kontrolowana faza chłoniaka nie-Hodgkina (ang. <i>controlled phase of other non-Hodgkin lymphoma</i>)	0,049 (0,031;0,072)

⁹ W dokumencie EPAR obydwu rozbieżnym stanowiskom nadano ten sam numer.

¹⁰ Szczegóły metodologii badania przedstawiono w rozdziale 5.1 „Opis badań rejestracyjnych leku”.

¹¹ <http://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2019-disability-weights> [dostęp 09.02.2021 r.]

Oceny obciążenia stanem klinicznym dokonano na podstawie danych GHDx (ang. Global Health Data Exchange, <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>) dotyczących szerszego wskazania (chłoniaki nie-Hodgkina) z podziałem na płeć (dla YLLs, zgonów i DALYs). Uzyskane dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4. Obciążenie stanem klinicznym na podstawie danych z GHDx z 2019 r. dotyczące populacji Polski

Parametr	Miara	Kobiety	Mężczyźni
Utracone lata życia (ang. Years of Life Lost, YLLs)	Liczba	21 380,01	29 387,02
	Procent	0,70	0,63
	Współczynnik (na 100 tys.)	107,84	157,92
Zgony (ang. Deaths)	Liczba	1 033,03	1 174,14
	Procent	0,52	0,56
	Współczynnik (na 100 tys.)	5,21	6,31
Lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. Disability-Adjusted Life Years, DALYs)	Liczba	22 507,28	30 878,09
	Procent	0,39	0,45
	Współczynnik (na 100 tys.)	113,52	165,93

Jak podaje KRN (patrz rozdz. 5.1 „Szacowanie wielkości populacji”) około 30% wszystkich chłoniaków stanowią chłoniaki rozlane z dużych komórek B. Dodatkowo, zgodnie z informacjami w EPAR produktu Polivy u około 33% (jednej trzeciej) pacjentów z DLBCL rozwinie się oporność lub dojdzie do nawrotu choroby.

Zgodnie z danymi przedstawionymi w badaniu rejestracyjnym produktu Polivy mediana wieku pacjentów włączonych do badań wynosiła 69 lat (zakres 30-86 lat). Natomiast wg informacji z EPAR Polivy, mediana wieku pacjentów w momencie rozpoznania choroby wynosi 65 lat. Większość pacjentów z nawrotową/oporną chorobą nie kwalifikuje się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. autologous stem cell transplantation, ASCT) z powodu wieku, chorób współistniejących lub choroby niewrażliwej na chemioterapię. Podejście terapeutyczne dla takich pacjentów w drugiej linii (2L), jak również dla wszystkich pacjentów powyżej 2L jest podejściem paliatywnym, chociaż nadal istnieje cel poprawy przeżycia, choć niekoniecznie z intencją wyleczenia. Rokowania takich pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia (w tym pacjentów, u których doszło do nawrotu po ASCT) pozostają słabe, z medianą całkowitego przeżycia (OS) wynoszącą około 6 miesięcy.

3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

W dniu 29.01.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Zastosowano następujące słowa kluczowe: „diffuse large B-cell lymphoma” / „DLBCL” / „guidelines”.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono trzy wytyczne: polskie (PTOK 2020), amerykańskie (NCCN 2021) oraz europejskie (ESMO 2015, aktualizacja 2016). Najważniejsze informacje z odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja	Data	Kraj / Region	Link	Rekomendowane interwencje
PTOK	26.05.2020	Polska	PTOK 2020	<p><u>Zalecenia postępowania terapeutycznego w rozlanym chłoniaku z dużych komórek B</u></p> <p>Zalecenia dotyczące opomej lub nawrotowej choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy kwalifikujący się do transplantacji powinni otrzymać leczenie ratunkowe oparte na chemioterapii niewykazującej krzyżowej oporności wobec wcześniej stosowanych leków, a po uzyskaniu CR należy przeprowadzić auto-HSCT (IA); • pacjenci uzyskujący PR po leczeniu ratunkowym powinni otrzymać chemioterapię kolejnej linii, a w przypadku uzyskania CR — konsolidację za pomocą auto-HSCT; auto-HSCT należy także rozważyć u osób uzyskujących PR (IIB); • nie ma jednoznacznych wytycznych stosowania procedury allo-HSCT zamiast auto-HSCT, mimo to opcję tę należy rozważyć w przypadku chorych młodszych wysokiego ryzyka, niemających wystarczającej liczby autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych do auto-HSCT (IIC); • niektórzy pacjenci z nawrotem choroby po auto-HSCT mogą być potencjalnymi kandydatami do leczenia ratunkowego kolejnej linii i procedury allo-HSCT (IIB). <p>Rokowanie u chorych na DLBCL, którzy nie odpowiedzieli na leczenie II linii, jest złe — odsetki 1–3-letnich OS nie przekraczają 10%. W takim przypadku pacjenci powinni być kwalifikowani do leczenia kolejnej linii, najlepiej w ramach badań klinicznych nad nowymi cząstkami.</p> <p>U chorych z nawrotowym/opornym DLBCL, niekwalifikujących się do auto-HSCT, wartościową opcją terapeutyczną jest zastosowanie polatuzumabu wedotyny (...), zwłaszcza w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (...). Inną opcją terapeutyczną dla chorych z nawrotowym/opornym DLBCL, po wykazaniu nieskuteczności co najmniej dwóch linii wcześniejszego leczenia, może być p ksantron — pochodna antracyklin o zredukowanej toksyczności kardiologicznej. W grupie leczonych nim chorych uzyskano wyższy odsetek remisji oraz wydłużenie mediany PFS i OS o około 3 miesiące w porównaniu z komparatorami.</p> <p>U chorych, u których intensywne leczenie ratunkowe i auto-HSCT i/lub allo-HSCT nie mogą być przeprowadzone ze względu na wiek, zły stan ogólny lub choroby towarzyszące, rokowanie jest zdecydowanie złe z medianą czasu przeżycia nieprzekraczającą kilku miesięcy.</p> <p><u>Poziomy jakości dowodów naukowych:</u></p> <p><i>I - Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją</i></p> <p><i>II - Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)</i></p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <p><i>A - Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce</i></p> <p><i>B - Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce</i></p> <p><i>C - Wskazania określone indywidualnie</i></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>

Organizacja	Data	Kraj / Region	Link	Rekomendowane interwencje
ESMO	2015/2016	Europa	ESMO 2015 ESMO 2016	<p><u>Zalecenia z 2015 r. dotyczące postępowania w diagnostyce, leczeniu i późniejszej obserwacji pacjentów z rozlanym chłoniakiem z dużych komórek B. Ograniczono się do opisu zaleceń dla pacjentów, którzy otrzymali odpowiednią terapię pierwszego rzutu zawierającą rytuksymab i antracykliny.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów w wieku <65-70 lat w dobrym stanie sprawności bez dużych dysfunkcji narządów zalecana jest terapia ratunkowa rytuksymabem i chemioterapią, a następnie w przypadku odpowiedzi chemioterapia wysokodawkowa i autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych (auto-SCT, ang. autologous stem-cell transplantation) (II, A); • Schematy ratunkowe takie jak R-DHAP (rytuksymab, cisplatyna, cytarabina, deksametazon) lub R-ICE (rytuksymab, ifosfamid, karboplatyna, etopozyd), wydają się dawać podobne wyniki (I, A); • R-GDP (rytuksymab, cisplatyna, gemcytabina, deksametazon) wykazał podobną skuteczność, ale mniejszą toksyczność niż R- DHAP (I, A); • Wyniki jednego badania sugerują możliwą przewagę R-DHAP w chłoniakach z profilem ekspresji genów komórek B ośrodków rozmnażania grudek chłonnych (ang. germinal center B-cell like – GCB), ale wymaga to potwierdzenia (IV, C); • BEAM (karmustyna, etopozyd, cytarabina i melfalan) jest najczęściej stosowanym schematem w wysokich dawkach (III, B); • Można zastosować dodatkową radioterapię pól zajętych (IFRT, ang. involved-field radiotherapy) lub tzw. iceberg radiation, szczególnie w nielicznych przypadkach z ograniczonym zajęciem choroby, ale nie zostało to ocenione w badaniach z grupą kontrolną (IV, C); Leczenie podtrzymujące (ang. maintenance) rytuksymabem nie jest zalecane (I, E); • Allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych od rodzeństwa lub dopasowanego, niespokrewnionego dawcy może być rozważony u pacjentów z chorobą oporną, wczesnym nawrotem lub nawrotem po auto-HSCT (III, B); • Pacjenci niekwalifikujący się do leczenia terapią z wysokimi dawkami, mogą być leczeni tymi samymi lub innymi schematami terapii ratunkowej jak R-GEMOX (rytuksymab, gemcytabina, oksaliplatyna) (III, B); Piksantron wykazał pewną skuteczność u pacjentów intensywnie leczonych (II, C). Jednakże ci pacjenci powinni być w pierwszej kolejności włączani do badań klinicznych, w których ocenia się aktywność nowych leków. <p>Ponadto w wytycznych wskazuje się, że w pewnych podtypach molekularnych chłoniaków DLBCL, niektóre leki mogą wykazywać specyficzną skuteczność. Lenalidomid w monoterapii wykazał selektywną efektywność w podtypie DLBCL bez profilu ekspresji genów komórek B ośrodków rozmnażania grudek chłonnych. W dwóch badaniach fazy II skojarzenie lenalidomidu ze schematem R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon) wykazało akceptowalną toksyczność.</p> <p><u>Poziomy dowodów:</u></p> <p><i>I – Dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby; dobra jakość metodologiczna (niski potencjał błędów) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności</i></p> <p><i>II – Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędów (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy tych badań lub badań z wykazaną heterogenicznością</i></p> <p><i>III – Prospektywne badania kohortowe</i></p> <p><i>IV – Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</i></p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p><i>A – Silne dowody na skuteczność przy istotnej korzyści klinicznej, zdecydowanie zalecane</i></p> <p><i>B – Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonym obrazem klinicznym korzyści, ogólnie zalecane</i></p> <p><i>C – Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższające ryzyka lub wady (zdarzenia niepożądane, koszty itp.)</i></p> <p><u>Konflikt interesów</u> – autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania</u> – brak informacji</p>
	2020	Europa	ESMO 2020	<p>Dostosowane zalecenia w związku z pandemią SARS-COV-2.</p> <p>Terapia CAR-T jest zalecana w opornym na leczenie chłoniaku DLBCL w przypadku pacjentów z wysokim priorytetem, tzn. gdy stan pacjenta jest bezpośrednio zagrażający życiu, niestabilny klinicznie i/lub oczekiwana korzyść kwalifikuje interwencję jako priorytet (np. znacząca poprawa przeżycia całkowitego i/lub znacząca poprawa jakości życia).</p>

Organizacja	Data	Kraj / Region	Link	Rekomendowane interwencje
NCCN	20.01.2021	USA	NCCN 2021	<p><u>Zalecenia dotyczą pacjentów z opornym/nawrotowym chłoniakiem z rozlanych komórek B, którzy nie kwalifikują się do procedury przeszczepienia:</u> U pacjentów z opornym/nawrotowym DLBCL niekwalifikujących się do przeszczepienia zaleca się udział w badaniach klinicznych, terapię II i kolejnych linii, paliatywną ISRT lub najlepsze leczenie podtrzymujące.</p> <p><u>Jako terapie II i kolejnych linii leczenia NCCN wymienia ^{a, b, c}:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Preferowane schematy (w kolejności alfabetycznej) <ul style="list-style-type: none"> ○ GemOX (gemcytabina, oksaliplatyna) ± rytuksymab ○ polatuzumab wedotyny ± bendamustyna ± rytuksymab ^{d, e} • Inne zalecane schematy (w kolejności alfabetycznej) <ul style="list-style-type: none"> ○ CEPP (cyklofosfamid, etopozyd, prednizon, prokarbazyna) ± rytuksymab- p.o. oraz i.v. ○ CEOP (cyklofosfamid, etopozyd, winkrystyna, prednizon) ± rytuksymab ○ DA-EPOCH (dostosowana dawka, ang. dose-adjusted, DA; etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosfamid, dokсорubicyna) ± rytuksymab ○ GDP (gemcytabina, deksametazon cisplatyna) ± rytuksymab lub (gemcytabina, deksametazon, karboplatyna) ± rytuksymab ○ gemcytabina, winorelbina ± rytuksymab (kategoria 3) ○ rytuksymab ○ tafasytamab ^f ± lenalidomid • Użyteczne w określonych przypadkach <ul style="list-style-type: none"> ○ brentuksymab wedotyny dla CD30+ ○ bendamustyna ^d ± rytuksymab (2b) ○ ibrutyn ^{b h} (u pacjentów non-GCB DLBCL) ○ lenalidomid ± rytuksymab (u pacjentów non-GCB DLBCL) <p><u>W przypadku pacjentów z drugim lub kolejnym nawrotem (częściowa odpowiedź, nawrót choroby lub progresja choroby) należy zastosować:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ terapię anti-CD19 komórkami CAR-T (jeśli nie była stosowana wcześniej); ○ udział w badaniu klinicznym; ○ alternatywną terapię II lub kolejnych linii; ○ paliatywną radioterapię zajętego miejsca; ○ najlepsze leczenie wspomagające. <p><u>Terapia zalecana w trzeciej i kolejnych liniach leczenia (wliczając pacjentów z progresywną chorobą po transplantacji lub po terapii CAR-T)</u> Selinexor (tyko po co najmniej dwóch liniach leczenia ogólnoustrojowego) – zarejestrowany przez FDA.</p> <p>Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, chyba że wskazano inaczej.</p> <p><u>Kategoria dowodów:</u></p> <p>1 - W oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 2A - W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 2B - W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 3 - W oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.</p> <p>^a- zalecane częstsze monitorowanie pracy serca u pacjentów z zaburzeniami czynności serca po włączeniu jakiegokolwiek antracykliny lub antracenodionu</p> <p>^b jeśli po pełnym cyklu leczenia podawana jest antracyklina, należy monitorować czynności kardiologiczne</p> <p>^c rytuksymab należy włączyć do leczenia drugiego rzutu, jeśli nastąpi nawrót po co najmniej 6-miesięcznej remisji; jednak rytuksymab często należy pomijać u pacjentów z pierwotnie oporną chorobą.</p>

Organizacja	Data	Kraj / Region	Link	Rekomendowane interwencje
				^d u pacjentów, którzy mają otrzymać terapię limfocytami CAR-T, bendamustynę należy stosować ostrożnie, ponieważ może wpływać na powodzenie pobrania komórek T, chyba że przed terapią limfocytami CAR-T wykonana jest leukofereza ^e bendamustyna, rytuksymab i polatuzumab wedotyny-piiq są wskazane w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL lub HGBL z translokacją MYC i BCL2 i / lub BCL6. ^f Nie jest jasne, czy tafasitamab będzie miał negatywny wpływ na skuteczność późniejszej terapii anti-CD19 CAR z limfocytami T. <u>Źródło finansowania:</u> Brak zewnętrznych źródeł finansowania pochodzących od przemysłu farmaceutycznego

PTOK- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; **ESMO**- European Society for Medical Oncology **NCCN**- National Comprehensive Cancer Network, **ISRT**- radioterapia pól zajętych, ang. involved site radiation therapy; p.o.- łac. per os, doustnie; i.v.- łac. in venam, dożylnie

PODSUMOWANIE

W polskich wytycznych PTOK 2020 nie przedstawiono rekomendowanych schematów chemioterapii możliwych do zastosowania w II linii leczenia R/R DLBCL. Jednakże wskazano, iż większość protokołów leczenia drugiej linii zawiera związki platyny i/lub ifosfamid. Przedstawiono wyniki badania randomizowanego CORAL (Collaborative Trial in Relapsed Aggressive Lymphoma) – w którym nie wykazano istotnych różnic w skuteczności i toksyczności terapii ratujących R-DHAP w porównaniu z R-ICE (rytuksymab, etopozyd, karboplatyna, ifosfamid), konsolidowanych w przypadku uzyskania odpowiedzi wysokodawkowaną chemioterapią BEAM (BCNU, etopozyd, cytarabina, melfalan) i auto-HSCT. Zalecono, aby protokoły leczenia ratunkowego zawierały przeciwciało anti-CD20. Zaznaczono, że wybór schematu leczenia II linii powinien zależeć od spodziewanego profilu toksyczności, możliwości skolekcjonowania krwiotwórczych komórek macierzystych do przeszczepienia i ponoszonych kosztów leczenia. Ponadto przedstawiono informację, iż u chorych z nawrotowym/opornym DLBCL, niekwalifikujących się do auto-HSCT, wartościową opcją terapeutyczną jest zastosowanie polatuzumabu wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem. Wskazano także, że u chorych, u których intensywne leczenie ratunkowe i auto-HSCT i/lub allo-HSCT nie mogą być przeprowadzone ze względu na wiek, zły stan ogólny lub choroby towarzyszące, rokowanie jest zdecydowanie złe, z medianą czasu przeżycia nieprzekraczającą kilku miesięcy. Inną opcją terapeutyczną dla chorych z nawrotowym/opornym DLBCL, po wykazaniu nieskuteczności co najmniej dwóch linii wcześniejszego leczenia, może być piksantron.

W rekomendacjach ESMO z 2015 roku wskazuje się, iż u pacjentów, którzy otrzymali odpowiednią terapię pierwszego rzutu zawierającą rytuksymab i antracykliny oraz niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych zaleca się chemioterapię ratunkową np. opartą na związkach platyny i/lub gemcytabinie lub udział w badaniach klinicznych, w których ocenia się aktywność nowych leków.

Dodatkowo wytyczne wydane w związku z pandemią SARS-COV-2 (ESMO 2020) rekomendują terapię CAR-T w opornym na leczenie chłoniaku DLBCL w przypadku pacjentów z wysokim priorytetem, tzn. gdy stan pacjenta jest bezpośrednio zagrażający życiu, niestabilny klinicznie i/lub oczekiwana korzyść kwalifikuje interwencję jako priorytet.

Amerykańskie wytyczne NCCN zalecają u pacjentów z opornym/nawrotowym DLBCL udział w badaniach klinicznych, terapię co najmniej II linii, paliatywną radioterapię lub najlepsze leczenie podtrzymujące. Wśród preferowanych terapii II i kolejnych linii wymieniają zastosowanie polatuzumabu wedotyny ± rytuksymab ± bendamustyna lub chemioterapię schematem gemcytabina i oksaliplatyna ± rytuksymab. Jako alternatywną terapię do preferowanych schematów, NCCN zaleca zastosowanie schematów opartych na: cyklofosfamidzie, etopozydzie, prednizonie, prokarbazynie, rytuksymabie, winkrystynie, doksorubicynie, deksametazonie, cisplatynie, karboplatynie, winorelbine, tafasytamabie oraz lenalidomidzie. Dodatkowo, w leczeniu określonych przypadków, oprócz substancji leczniczych wcześniej wymienionych, można także stosować: brentuksymab wedotyny, bendamustynę, ibrutynib i lenalidomid.

W przypadku pacjentów z drugim lub kolejnym nawrotem (częściowa odpowiedź, nawrót choroby lub progresja choroby), niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych wytyczne NCCN zalecają zastosowanie: terapię anti-CD19 komórkami CAR-T (jeśli nie była stosowana wcześniej) lub udział w badaniu klinicznym lub alternatywną terapię II lub kolejnych linii lub paliatywną radioterapię zajętego miejsca lub najlepsze leczenie wspomagające.

3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Tabela 6. Poprzednie stanowiska AOTMiT w podobnych wskazaniach

Numer zlecenia/ link	Stanowiska	
	Rada Przejrzystości	Prezes Agencji
271/2020 271/2020 BIP	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) , koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka, 25 mg/ml, we wskazaniu: oporny, nawrotowy chłoniak z dużych komórek B (ICD-10: C83) .	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryf kacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357) opiniuje negatywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: oporny, nawrotowy chłoniak z dużych komórek B (ICD-10: C83) , w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.
237/2020 237/2020 BIP	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Kymriah (tisagenlecleucel) , dyspersja do infuzji, 1,2 x 10 ⁶ – 6 x 10 ⁸ komórek, 1 worek, kod EAN: 05909991384388, w ramach programu lekowego „Leczenie tisagenlecleucelem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ICD-10: C83, C85) ”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Kymriah (tisagenlecleucel) w ramach programu lekowego: „Leczenie tisagenlecleucelem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ICD-10: C83, C85) ” na dotychczas proponowanych warunkach.
115/2020 115/2020 BIP	Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) , koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, ampulka á 100 mg, we wskazaniu: pierwotnie oporny chłoniak śródpiersia z komórek B (ICD10: C85.7)	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryf kacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 poz. 357) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: pierwotnie oporny chłoniak śródpiersia z komórek B (ICD-10: C85.7) , w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych
303/2019 303/2019 BIP	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Kymriah (tisagenlecleucel) , dyspersja do infuzji, we wskazaniu: nawrotowy, oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużej komórki B (ICD-10: C85.7) .	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryf kacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 poz. 784 z późn. zm.) opiniuje negatywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Kymriah (tisagenlecleucel) we wskazaniu: nawrotowy, oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużej komórki B (ICD-10: C85.7) , w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.
230/2019 230/2019 BIP	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) , koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka à 25 mg/ml (4ml), we wskazaniach: nawracający i oporny chłoniak szarej strefy o cechach pośrednich pomiędzy DLBCL a klasycznym chłoniakiem Hodgkina; chłoniak śródpiersia (ICD-10: C85.9) .	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryf kacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 poz. 784 z późn. zm.) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu nawracający i oporny chłoniak szarej strefy o cechach pośrednich pomiędzy DLBCL a klasycznym chłoniakiem Hodgkina. Chłoniak śródpiersia (ICD-10: C85.9) , w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.
198/2017 198/2017 BIP	Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną oksaliplatyna we wskazaniach pozarejestacyjnych: chłoniak rozlany z dużych komórek B –DLBCL (ICD-10 C83, C85.7) , przewlekła białaczka limfocytowa/chłoniak z małych limfocytów B – Zespół Richtera (ICD-10 C91, C85.7, C83), pozawęzłowy chłoniak z komórek T/NK typu nosowego i inne	Nie dotyczy.

Numer zlecenia/ link	Stanowiska	
	Rada Przejrzystości	Prezes Agencji
	z komórek T (ICD-10 C84), chłoniak Hodgkina (ICD-10 C81). Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną oksaliplatyna we wskazaniach pozarejestacyjnych: chłoniak grudkowy –transformacja w DLBCL (ICD-10 C82, C83, C85.7), chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7).	

PODSUMOWANIE:

Produkt leczniczy Polivy (polatuzumab wedotyny) nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji. W wyniku przeglądu wcześniejszych ocen AOTMiT zidentyfikowano sześć zleceń dotyczących zbliżonych wskazań do przedmiotowego. We wskazaniu zbliżonym do przedmiotowego Agencja oceniła 3 leki: oksaliplatynę, pembrolizumab (Keytruda) oraz tisagenlecleucel (Kymriah). Lek Kymriah otrzymał w 2019 r. negatywną rekomendację Rady Przejrzystości (RP) oraz Prezesa Agencji do stosowania w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) oraz w 2020 r. pozytywną rekomendację RP i negatywną Prezesa Agencji do stosowania w ramach programu lekowego. Obie oceny dotyczyły nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka rozlanego z dużych komórek B. Pembrolizumab (Keytruda) otrzymał w 2020 r. negatywną opinię RP i Prezesa Agencji do stosowania w ramach RDTL w leczeniu opornego, nawrotowego chłoniaka z dużych komórek B. Natomiast w 2017 r. oksaliplatyna uzyskała pozytywną opinię RP do stosowania we wskazaniu pozarejestacyjnym chłoniak rozlany z dużych komórek B.

Szczegóły przedstawiono w tabeli powyżej.

3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

3.4.1 Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Według Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21.12.2020 r. we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (ICD-10: C83.3), niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, refundowane są następujące substancje czynne:

- w ramach programu lekowego B.93: „Piksantron w leczeniu chorych na chłoniaki złośliwe (ICD-10: C83, C85)”. Kryteria kwalifikacji do programu lekowego to m.in.:
 - potwierdzony histologicznie agresywny chłoniak niezziarniczny z limfocytów B (ICD- 10:C83, C85);
 - wiek \geq 18 rok życia;
 - stan sprawności według WHO 0-2;
 - udokumentowane niepowodzenie 2-giej lub 3-ciej linii chemioterapii (lek może być zastosowany tylko w 3 lub 4 linii leczenia);
 - LVEF \geq 45% - ocena metodą ECHO; niewystępowanie niewyrównanej niewydolności serca lub niestabilnego zespołu wieńcowego.

Brak kwalifikacji do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych nie stanowi wykluczenia z udziału pacjentów w programie lekowym.

- w ramach chemioterapii (katalog C) w leczeniu chłoniaka wielkomórkowego (rozlany) ICD-10: C83.3: siarczan bleomycyny, karboplatyna, chlorambucyl, cisplatyna, kładrybina, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna, epirubicyna, etopozyd, fludarabina, gemcytabina¹², hydroksykarbamid, ifosfamid, melfalan, merkaptopuryna, metotreksat, pegaspazara, rytuksymab, tiotepa, tioguanina, winkrystyna oraz mitoksantron;

W ramach katalogu C bendamustyna jest refundowana we wskazaniu chłoniak niezziarniczny rozlany dla podkodów: C83.0, C83.1, C83.2, C83.8 i C83.9.

- w ramach refundacji aptecznej we wskazaniu „nowotwory złośliwe”: m.in. prednizon i deksametazon.

¹² W przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe.

3.4.2 Dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej.

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

PODSUMOWANIE:

Produkt leczniczy Polivy jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem. Zgodnie z Obwieszczeniem MZ w omawianym wskazaniu (dla kodu ICD-10 C 83.3) bendamustyna nie jest refundowana. W ramach katalogu C bendamustyna jest refundowana we wskazaniu chłoniak nieziarniczy rozlany dla podkodów: C83.0, C83.1, C83.2, C83.8 i C83.9. Rytuksymab jest refundowany w ramach katalogu chemioterapii.

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. Dodatkowo wśród leków dedykowanych analizowanemu wskazaniu (ICD-10: C83.3) finansowanych w ramach katalogu C są: siarczan bleomycyny, karboplatyna, chlorambucyl, cisplatyna, kładrybina, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna, epirubicyna, etopozyd, fludarabina, gemcytabina, hydroksykarbamid, ifosfamid, melfalan, merkaptopuryna, metotreksat, pegaspasara, rytuksymab, tiotepa, tioguanina, winkrystyna oraz mitoksantron.

3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Ocena obciążenia stanem klinicznym

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B są najczęściej występującą grupą chłoniaków spośród wszystkich nowotworów układu chłonnego (ok. 35%), w tym chłoniaków agresywnych (ok. 80%). W Europie częstość występowania DLBCL szacuje się na 3,8 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 stanowią około 30-40% wszystkich chłoniaków nieziarniczych.

Oszacowanie obciążenia stanem klinicznym w populacji chorych na chłoniaki nie-Hodgkina zgodnie z danymi GHDx przedstawiono w poniższej tabelce:

Tabela 7. Obciążenie stanem klinicznym na podstawie danych z GHDx z 2019 r. dotyczące populacji Polski

Parametr	Miara	Kobiety	Mężczyźni
Utracone lata życia (ang. Years of Life Lost, YLLs)	Liczba	21 380,01	29 387,02
	Procent	0,70	0,63
	Współczynnik (na 100 tys.)	107,84	157,92
Zgony (ang. Deaths)	Liczba	1 033,03	1 174,14
	Procent	0,52	0,56
	Współczynnik (na 100 tys.)	5,21	6,31
Lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. Disability-Adjusted Life Years, DALYs)	Liczba	22 507,28	30 878,09
	Procent	0,39	0,45
	Współczynnik (na 100 tys.)	113,52	165,93

Jak podaje KRN około 30% wszystkich chłoniaków stanowią chłoniaki rozlane z dużych komórek B. Dodatkowo, zgodnie z informacjami w EPAR produktu Polivy u około 33% (jednej trzeciej) pacjentów z DLBCL rozwinię się oporność lub dojdzie do nawrotu choroby.

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. Większość pacjentów z nawrotową/oporną (ang. relapsed/refractory, R/R) chorobą nie kwalifikuje się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. autologous stem cell transplantation, ASCT) z powodu wieku, chorób współistniejących lub choroby niewrażliwej na chemioterapię. Podejście terapeutyczne dla takich pacjentów w drugiej linii (2L), jak również dla wszystkich pacjentów powyżej 2L jest podejściem paliatywnym, chociaż nadal istnieje cel poprawy przeżycia, choć niekoniecznie z intencją wyleczenia. Wyniki leczenia takich pacjentów, niekwalifikujących się do przeszczepienia (w tym pacjentów, u których doszło do nawrotu po ASCT), pozostają słabe, z medianą całkowitego przeżycia (OS) wynoszącą około 6 miesięcy.

Zgodnie z dokumentem EPAR u pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, mniej jest dostępnych opcji terapeutycznych w leczeniu drugiego rzutu (w porównaniu do opcji dostępnych w ramach leczenia pierwszego rzutu). Schematy stosowane w leczeniu drugiego rzutu oparte są głównie na platynie i/lub gemcytabinie, dodatkową opcją terapeutyczną jest udział w badaniach klinicznych. W III i kolejnych liniach leczenia pacjenci otrzymują terapię paliatywną lub proponuje im się udział w badaniach klinicznych.

Nie ma zarejestrowanego leczenia specyficznego dla drugiej linii terapii, natomiast niedawne zatwierdzenie terapii z użyciem komórek CAR-T oferuje dodatkową opcję terapeutyczną u pacjentów po co najmniej dwóch wcześniejszych liniach leczenia. Jednak nadal istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna dla pacjentów z R/R DLBCL, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia lub nie przeszli SCT, a także u tych pacjentów po niepowodzeniu przeszczepienia, ponieważ nie wszyscy pacjenci byliby w stanie otrzymać terapię CAR-T ze względu na stan sprawności, toksyczność tej terapii i opóźnienia w czasie produkcji terapii.

EMA wskazuje, że istnieje niezaspokojona potrzeba zdrowotna wśród pacjentów z R/R DLBCL, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.

Wytyczne praktyki klinicznej

Polatuzumab wedotyny jest wskazywany w wytycznych PTOK 2020 jako wartościowa opcja terapeutyczna w ocenianym wskazaniu. W wytycznych nie przedstawiono rekomendowanych schematów chemioterapii możliwych do zastosowania w II linii leczenia R/R DLBCL. Wskazano, iż większość protokołów leczenia drugiej linii zawiera związki platyny i/lub ifosfamid. Zalecono, aby protokoły leczenia ratunkowego zawierały przeciwciało anty-CD20. Zaznaczono, że wybór schematu leczenia II linii powinien zależeć od spodziewanego profilu toksyczności, możliwości skolekcjonowania krwiotwórczych komórek macierzystych do przeszczepienia i ponoszonych kosztów leczenia.

W wytycznych amerykańskich NCCN polatuzumab wedotyny wymieniany jest wśród preferowanych terapii co najmniej II linii obok chemioterapii za pomocą schematu gemcytabina i oksaliplatyna ± rytuksymab.

W rekomendacjach ESMO z 2015 roku wskazuje się, iż u pacjentów, którzy otrzymali odpowiednią terapię pierwszego rzutu zawierającą rytuksymab i antracykliny oraz nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych zaleca się terapię opartą na związkach platyny i/lub gemcytabinie lub udział w badaniach klinicznych. W wytycznych ESMO polatuzumab wedotyny nie jest wymieniany (data wydania wytycznych nastąpiła przed publikacją wyników badań dla polatuzumabu wedotyny).

Dostępność opcji terapeutycznych w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ wskazywane w wytycznych klinicznych składowe chemioterapii ratunkowej są w większości przypadków refundowane, należy zaznaczyć, iż oksaliplatyna wymieniana w wytycznych NCCN nie jest refundowana, jednakże ze względu na jej relatywnie niski koszt, założono jej stosowanie w ramach lecznictwa zamkniętego. Dodatkowo 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.

W AWA Kymriah¹³, dotyczącej stosowania tisagenlecleucelum w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego, jako komparatory przyjęto chemioterapie ratunkowe (z wyłączeniem piksantronu), w tym R-ICE, R-DHAP, R-IVAC, R-CHOP, R-ESHAP, R-Gem-Ox, R-hyperCVAD, R-GDP, R-IVE, ESHAP¹⁴. Analitycy Agencji nie zgłosili uwag do wyboru chemioterapii ratunkowej jako komparatora.

Produkt leczniczy Polivy jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem. Zgodnie z Obwieszczeniem MZ w omawianym wskazaniu (dla kodu ICD-10 C 83.3) bendamustyna nie jest refundowana. W ramach katalogu C bendamustyna jest refundowana we wskazaniu chłoniak nieziarniczy rozlany dla podkodów: C83.0, C83.1, C83.2, C83.8 i C83.9. Rytuksymab jest refundowany w ramach katalogu chemioterapii.

¹³OT.4331.38.2020 https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/237/AWA/2021.01.22_OT.4331.38.2020_Kymriah.pdf
[dostęp: 05.02.2021 r.]

¹⁴R-ICE – rytuksymab, ifosfamid, etopozyd, karboplatyna/cisplatyna, R-DHAP – rytuksymab, deksametazon, cytarabina, cisplatyna, R-IVAC – rytuksymab, ifosfamid, etopozyd, mesna, cytarabina, R-CHOP – rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon, R-ESHAP – rytuksymab, etopozyd, metyloprednizolon, cytarabina, cisplatyna, R-Gem-Ox – rytuksymab, gemcytabina, oksaliplatyna, R hyperCVAD – rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon, R-GDP – rytuksymab, gemcytabina, deksametazon, cisplatyna, R-IVE – rytuksymab, ifosfamid, etopozyd, epirubicyna, ESHAP – etopozyd, metyloprednizolon, cytarabina, cisplatyna.

4 Wielkość populacji docelowej

4.1 Szacowanie wielkości populacji

A. Szacowanie wielkości populacji na podstawie danych z EPAR Assessment Report:

Rozlany chłoniak z dużych komórek B (DLBCL) jest najczęstszym chłoniakiem nieziarniczym (NHL), z zapadalnością na poziomie 3,8 / 100 000 / rok w Europie. W raporcie EPAR produktu Polivy podano odsetek osób z DLBCL, u których rozwija się nawrót / oporność i wynosi on 33% (jedna trzecia pacjentów). Z danych GUS¹⁵ (Główny Urząd Statystyczny) z 30.06.2020 r. wynika, że liczba ludności w Polsce wynosi 38 354 000 osób. Na tej podstawie oszacowano, że populacja pacjentów z nawrotnym/opornym DLBCL w Polsce wynosi ok. 481 osób / rok.

B. Oszacowanie wielkości populacji na podstawie danych z KRN:

Chłoniaki nie-Hodgkina są ósmą przyczyną zachorowań na nowotwory na świecie u mężczyzn i jedenastą u kobiet. Szacuje się, że chłoniaki te diagnozuje się rocznie u ponad 350 000 osób¹⁶. Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) udział rozlanych chłoniaków nieziarniczych w zachorowaniach na nowotwory w Polsce wynosi ok. 2% u obu płci. Zgodnie z danymi KRN, w roku 2018 zarejestrowano 1 541 zachorowań na te nowotwory (ICD-10: C83 – chłoniaki nieziarnicze rozlane). Z uwagi na fakt, iż DLBCL jest najczęstszym chłoniakiem nieziarniczym rozlanym oraz brakiem danych dla kodu C83.3 w bazie KRN przyjęto, że liczba pacjentów z DLBCL będzie taka sama jak liczba pacjentów z kodem rozpoznania C83. Biorąc pod uwagę odsetek podany w raporcie EPAR, tj. u 33% (jednej trzeciej) chorych na DLBCL rozwija się nawrót/oporność, oszacowano, że populacja tych pacjentów w Polsce wynosi ok. 509 osób / rok.

4.2 Podsumowanie szacowania populacji

Oszacowania na podstawie danych z raportu EPAR produktu Polivy oraz danych GUS wskazują, że liczba pacjentów z nawrotnym/opornym DLBCL w Polsce wynosi ok. 481 osób / rok, natomiast na podstawie danych epidemiologicznych KRN ok. 509 osób / rok.

Wartości te uwzględniają pacjentów, którzy nie kwalifikują się oraz którzy kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Polivy powinien być stosowany w leczeniu, dorosłych pacjentów którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Dodatkowo powyższe oszacowania mogą być nieprecyzyjne, z uwagi na fakt przeprowadzenia wyliczeń na podstawie danych dotyczących populacji Europy. Szacunki mają charakter poglądowy i należy interpretować je z ostrożnością.

¹⁵ Główny Urząd Statystyczny, Ludność. Stan i struktura oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym w 2020 r. Stan w dniu 30 czerwca. Warszawa 2020 <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-ludnosci-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-stan-w-dniu-30-06-2020,6,28.html> [dostęp: 29.01.2021 r.]

¹⁶ Chłoniaki nie-Hodgkina; dane Krajowego Rejestru Nowotworów <http://onkologia.org.pl/chloniak-nie-hodgkina-c82-c85/> [dostęp: 08.02.2021 r.]

5 Jakość dowodów naukowych

5.1 Opis badań rejestracyjnych leku

Badanie rejestracyjne produktu Polivy, było badaniem fazy Ib/II oceniającym bezpieczeństwo, tolerancję i działanie przeciwnowotworowe polatuzumabu wedotyny (POL) w skojarzeniu z rytuksymabem (RTX) lub obinutuzumabem (OB) i bendamustyną (BEN) w nawracającym/opornym na leczenie grudkowym lub rozlanym chłoniakiem z dużych komórek B.

Fazę II badania podzielono na część randomizowaną (zastosowanie POL, BEN i RTX) i rozszerzoną (zastosowanie POL, BEN i OB). Na podstawie badania histopatologicznego pacjentów w części randomizowanej podzielono na dwie grupy:

- Z nawracającym/opornym (R/R) grudkowym chłoniakiem (ang. follicular lymphoma, FL)
 - Ramię A: POL + BEN + RTX
 - Ramię B: BEN + RTX
- Z nawracającym/opornym rozlanym chłoniakiem
 - **Ramię C:** POL + BEN + RTX
 - **Ramię D:** BEN+ RTX

W części rozszerzonej zamiast rytuksymabu zastosowano obinutuzumab. Pacjentów rozdzielono na dwa ramiona na podstawie badania histopatologicznego:

- Ramię E: R/R pęcherzykowy chłoniak
- Ramię F: R/R rozlany chłoniak

Przedmiotem opracowania jest ocena zastosowania przedmiotowego leku w skojarzeniu z BEN i RTX u pacjentów z DLBCL, co wynika ze wskazania rejestracyjnego, dlatego też w poniższej: charakterystyce badania, opisach efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania zostaną przedstawione dane dotyczące jedynie **ramion C i D** badania rejestracyjnego.

Tabela 8. Skrótowa charakterystyka badań rejestracyjnych

Badanie	URL (clinicaltrials.gov)	Źródło finansowania	Typ badania	Metodyka	Punkty końcowe	Populacja	Kryteria włączenia/ wyłączenia	Liczebność ramię interwencji	Interwencja	Liczebność ramię komparatora	Długość obserwacji
GO29365 (NCT 02257567)	NCT02257567	Hoffmann-La Roche	Interwencyjne	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie fazy 2 obejmujące kohortę pacjentów wcześniej leczonych z powodu DLBCL	<u>Pierwszorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek CR na podstawie PET-CT określonych przez IRC <u>Drugorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> • CR na podstawie PET-CT, określona przez INV • OR (CR lub PR), na podstawie PET-CT, określona przez IRC i INV 	Mediana wieku pacjentów włączonych do badań wynosiła 69 lat.	<u>Kryteria włączenia pacjentów DLBCL:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek \geq 18 lat • Potwierdzenie histopatologiczne DLBCL • Pacjenci, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia komórek macierzystych (SCT) w drugiej linii leczenia, z postępującą chorobą lub bez odpowiedzi (stabilna choroba [SD]) <6 miesięcy od rozpoczęcia początkowej terapii (druga linia [2L] i oporność) 	Ramię C: 40 pacjentów	Ramię C: POL 1,8 mg/kg i.v. 1 cykl: podanie 2-ego dnia 2-6 cykl: podanie 1-ego dnia + BEN 90 mg/m ² i.v. 1 cykl: podanie 2-	Ramię D: 40 pacjentów	<u>Pierwsza ocena punktów końcowych:</u> 6-8 tygodni po 1 dniu ostatniego cyklu lub po ostatniej dawce <u>Data odjęcia danych:</u> 30.04.2018 r. <u>Mediana czasu obserwacji:</u> 22 miesiące

Badanie	URL (clinicaltrials.gov)	Źródło finansowania	Typ badania	Metodyka	Punkty końcowe	Populacja	Kryteria włączenia/ wyłączenia	Liczebność ramię interwencji	Interwencja	Liczebność ramię komparatora	Długość obserwacji
					<ul style="list-style-type: none"> CR na podstawie CT, określona przez INV i IRC BOR (CR lub PR) na podstawie PET-CT lub CT, określona przez INV BOR, DOR i PFS na podstawie PET-CT lub CT, określona przez IRC <p><u>Eksploacyjne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> DOR, PFS, EFS na podstawie PET-CT lub tylko CT, jak określono przez INV Przeżycie całkowite (OS) 		<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci, którzy nie kwalifikują się do leczenia drugiego rzutu SCT, z nawrotem choroby po początkowej odpowiedzi ≥ 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia wstępnego (2L i nawrót choroby) Pacjenci, którzy nie kwalifikują się do SCT trzeciego (lub dalszego) rzutu, z postępującą chorobą lub brakiem odpowiedzi (SD) <6 miesięcy od rozpoczęcia wcześniejszej terapii (trzecia linia [3L] i oporność) Pacjenci, którzy nie kwalifikują się do leczenia SCT trzeciego (lub dalszego) rzutu z nawrotem choroby po początkowej odpowiedzi ≥ 6 miesięcy od rozpoczęcia wcześniejszej terapii (3L i nawrót) Jeśli pacjent otrzymywał wcześniej bendamustynę czas trwania odpowiedzi musi wynosić > 1 roku (dla pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby po wcześniejszym schemacie) <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Historia ciężkich reakcji alergicznych lub anafilaktycznych na humanizowane lub mysie przeciwciała monoklonalne (MAbs) (lub rekombinowane białka fuzyjne związane z przeciwciałami) lub znana wrażliwość lub alergia na produkty mysie Stale stosowanie kortykosteroidów >30 mg/dobę prednizonu lub jego odpowiednika, do celów innych niż kontrola objawów chłoniaka Zakończenie autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych na 100 dni przed 1-szym dniem 1. cyklu. Wcześniejsze allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych 		<p>ego i 3-ego dnia 2-6 cykl: podanie 1-ego i 2-ego dnia + RTX 375 mg/m² i.v. Cykl 1-6: podanie 1-ego dnia</p> <p><u>Cykl wynosi 21 dni</u></p> <p>Ramię D: BEN + RTX (dawkowanie jak wyżej)</p>		

Badanie	URL (clinicaltrials.gov)	Źródło finansowania	Typ badania	Metodyka	Punkty końcowe	Populacja	Kryteria włączenia/ wyłączenia	Liczebność ramię interwencji	Interwencja	Liczebność ramię komparatora	Długość obserwacji
							<ul style="list-style-type: none"> • Kwalifikacja do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT) • Historia transformacji łagodnej choroby do DLBCL • Pierwotny lub wtórny chłoniak OUN • Obecna neuropatia obwodowa > 1. stopnia • Dowody na znaczące, niekontrolowane współistniejące choroby, które mogą wpływać na zgodność z protokołem lub interpretację wyników, w tym poważne choroby układu krążenia (tj. choroba serca klasy III lub IV wg NYHA, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy, niestabilne zaburzenia rytmu serca lub niestabilna dławica piersiowa) lub poważna choroba płuc (w tym obturacyjna choroba płuc i skurcz oskrzeli w wywiadzie) • Rozpoznana czynna infekcja bakteryjna, wirusowa, grzybicza, zakażenie prątkowe, infekcja pasożytnicza lub inna (z wyłączeniem infekcji grzybiczych łożysk paznokci) w momencie włączenia do badania lub jakiegokolwiek poważny epizod infekcji wymagającej leczenia antybiotykami dożylnymi (iv.) lub hospitalizacji (w związku z zakończeniem cyklu antybiotykoterapii) w ciągu 4 tygodni przed 1-szym dniem 1. cyklu • Szczepienie żywą szczepionką w ciągu 28 dni przed leczeniem • Którekolwiek z poniższych nieprawidłowych wyników laboratoryjnych (jeśli nie wynikają z chłoniaka wg badacza): kreatynina lub zmierzony klirens kreatyniny, AST lub ALT, bilirubina całkowita: 				

Badanie	URL (clinicaltrials.gov)	Źródło finansowania	Typ badania	Metodyka	Punkty końcowe	Populacja	Kryteria włączenia/ wyłączenia	Liczebność ramię interwencji	Interwencja	Liczebność ramię komparatora	Długość obserwacji
							<input type="checkbox"/> Kreatynina ¹⁷ > 1,5 x GGN lub zmierzony klirens kreatyniny ¹⁸ <40 ml/min <input type="checkbox"/> AST ¹⁹ lub ALT > 2,5 x GGN <input type="checkbox"/> Bilirubina całkowita ²⁰ ≥ 1,5 x GGN				

i.v. - dożylnie, *łac.* *In venam*; *SCT* - przeszczepienie komórek macierzystych, *ang.* *stem cell transplantation*; *OUN* - ośrodkowy układ nerwowy, *NYHA* - Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne, *New York Heart Association*; *GGN* - górna granica normy, *ALT* - aminotransferaza alaninowa, *AST* - aminotransferaza asparaginianowa; *CR* - całkowita odpowiedź, *ang.* *complete response*; *PET-CT* - pozytonowa tomografia emisyjna z tomografią komputerową, *ang.* *positron emission tomography- computed tomography*; *IRC* - niezależny komitet oceniający, *ang.* *Independent Review Committee*; *OR* - odpowiedź obiektywna, *ang.* *objective response*; *PR* - odpowiedź częściowa, *ang.* *partial response*; *INV* - badacz, *ang.* *investigator*; *BOR* - najlepsza całkowita odpowiedź, *ang.* *best overall response*; *DOR* - czas trwania odpowiedzi, *ang.* *duration of response*; *PFS* - przeżycie wolne od progresji, *ang.* *progression free survival*; *EFS* - przeżycie wolne od zdarzeń, *ang.* *event-free survival*;

¹⁷ Norma kreatyniny: 53–115 μmol/l (0,6–1,3 mg/dl); Medycyna Praktyczna: https://www.mp.pl/pacjent/badania_zabiegi/51973.kreatynina [dostęp: 29.01.2021 r.]

¹⁸ Norma klirensu kreatyniny- prawidłowe przesączanie kłębuszkowe <90 ml/min; Medycyna Praktyczna https://www.mp.pl/pacjent/badania_zabiegi/51974.gfr [dostęp: 29.01.2021 r.]

¹⁹ Norma AST i ALT: <40 U/l; Medycyna Praktyczna: https://www.mp.pl/pacjent/badania_zabiegi/103906.aminotransferazy-alaninowa-i-asparaginowa-alat-i-aspas [dostęp: 29.01.2021 r.]

²⁰ Norma bilirubina całkowita: 5,1–20,5 μmol/l (0,3–1,2 mg/dl); Medycyna Praktyczna: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.V.27.1.21>. [dostęp: 29.01.2021 r.]

5.1.1 Opis komparatora

Badanie rejestracyjne było badaniem dwuramiennym, w którym porównano terapię skojarzoną z zastosowaniem polatuzumabu wedotyny, bendamustyny i rytuksymabu (POL+BEN+RTX) z terapią skojarzoną z zastosowaniem bendamustyny z rytuksymabem (BEN+RTX).

W komentarzu do wyników skuteczności w badaniu II fazy GO29365, Europejska Agencja Leków wskazuje, że zgodnie z wytycznymi ESMO dotyczącymi leczenia DLBCL (wrzesień 2015 r.), zalecenia dla pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia po pierwszym nawrocie obejmują głównie schematy oparte na platynie i/lub gemcytabinie lub badania kliniczne z nowymi lekami. Po 2 lub więcej nawrotach zalecane są badania kliniczne lub opieka paliatywna. Jednak, w wytycznych NCCN (wersja 1.2019), schemat bendamustyna + rytuksymab jest wymieniony jako opcja terapeutyczna w drugiej i kolejnych liniach leczenia i został zaakceptowany przez CHMP i Grupę roboczą ds. Doradztwa Naukowego (Scientific Advice Working Party).

W aktualnych wytycznych NCCN 2021 wskazuje się, że schemat bendamustyna ± rytuksymab może być użyteczny w określonych przypadkach. Zaznaczono, iż u pacjentów, którzy mają otrzymać terapię limfocytami CAR-T, bendamustynę należy stosować ostrożnie, ponieważ może wpływać na powodzenie pobrania komórek T, chyba że przed terapią limfocytami CAR-T wykonana jest leukofereza.

W wytycznych PTOK 2020 oraz ESMO 2015 nie wymienia się schematów chemioterapii ratunkowej opartych na bendamustynie. W AWA Kymriah, dotyczącej stosowania tisagenlecleucelum w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego, jako komparatory przyjęto różne schematy chemioterapii ratunkowej (jednakże nie wymienia się schematów chemioterapii ratunkowej opartych na bendamustynie).

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ w omawianym wskazaniu (dla kodu ICD-10 C 83.3) bendamustyna nie jest refundowana. W ramach katalogu C bendamustyna jest refundowana we wskazaniu chłoniak nieziarniczy rozlany dla podkodów: C83.0, C83.1, C83.2, C83.8 i C83.9. Rytuksymab jest refundowany w ramach katalogu chemioterapii.

Biorąc powyższe pod uwagę, należy wskazać, iż istnieją przesłanki wskazujące na to, że terapia skojarzona bendamustyna + rytuksymab nie jest praktyką kliniczną w Polsce w ocenianym wskazaniu.

5.1.2 Punkty końcowe:

W badaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Polivy dokonywano oceny skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie poniższych punktów końcowych:

- Śmiertelność: oceniano eksploracyjny OS;
- Jakość życia: nie oceniano;
- Inne punkty końcowe: PFS (zgodnie z EPAR jako II-rzędowy punkt końcowy – oceniany przez niezależny komitet oraz jako eksploracyjny punkt końcowy – oceniany przez badacza), odpowiedź całkowitą (I-rzędowy punkt końcowy badania w ocenie niezależnego komitetu badawczego oraz rzędowy punkt końcowy w ocenie badacza), odpowiedź częściową w ocenie badacza oraz niezależnego komitetu badawczego, czas trwania odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza oraz niezależnego komitetu badawczego, przeżycie wolne od zdarzeń (ang. event-free survival, ES), parametry farmakokinetyczne oraz profil bezpieczeństwa.

5.1.3 Ocena innych elementów jakości badania

Poniżej przedstawiono ocenę ryzyka błędu systematycznego w badaniu GO29365 wg zaleceń Cochrane Collaboration przeprowadzoną na podstawie oceny polatuzumabu wedotyny przeprowadzoną przez NICE²¹. Główne ryzyko błędu systematycznego wynika z braku zastosowania podwójnego zaślepienia w badaniu.

Tabela 9. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania GO29365 wg. zaleceń Cochrane

Kategorie	GO29365
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	Niejasne Badanie otwarte, zarówno badacze jaki i uczestnicy byli świadomi przypisanej interwencji

²¹ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta649/documents/committee-papers> [dostęp: 05.02.2021 r.]

Kategorie	GO29365
Brakujące dane o wynikach	Niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niejasne Dla punktów końcowych, których pomiar został dokonany przez badacza świadomego przypisanej interwencji, istnieje niejasne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego związanego z pomiarem punktów końcowych
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU	Niskie / Niejasne

5.1.4 Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

Zgodnie z dokumentem EPAR przedstawione dowody opierają się na niewielkim badaniu o ograniczonej wielkości z niejednorodną populacją pacjentów pod względem rokowania. Dostępne dane są zatem niekompletne i niezbędne są dodatkowe dane, aby potwierdzić rozmiar i czas trwania efektu w większej populacji. Z tego powodu CHMP uznał, że nie można przyznać pełnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, ale w świetle przedstawionych wyników CHMP przyznał, warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

Analizując ocenę Europejskiej Agencji Leków można wskazać na następujące ograniczenia badania:

- Dane pochodzą z badania II fazy, przeprowadzonego z udziałem z niewielkiej, niejednorodnej grupy pacjentów pod względem rokowania (w rekomendacji HAS 2020 wskazano, że szczególności pod względem: przyczyny niekwalifikowania się do przeszczepienia komórek macierzystych oraz czynników prognostycznych choroby), N=80;
- Badanie rejestracyjne było badaniem otwartym, a punkty końcowe oceniane były zarówno przez niezależny komitet oceniający jak i przez badacza. Wyniki oceny badacza należy traktować z ostrożnością z uwagi na możliwość subiektywnej oceny;
- Nie oceniano punktów końcowych związanych z jakością życia pacjentów. W rekomendacji HAS 2020 podkreślono, iż jest to ograniczenie ze względu zdarzenia niepożądane obserwowane w grupie pacjentów stosujących polatuzumab wedotyny, w szczególności występowanie obwodowej neuropatii;
- W omawianym badaniu eksploracyjnym fazy II nie postawiono żadnej właściwej hipotezy statystycznej (nie testowano hipotezy superiority lub non-inferiority). W ChPL Polivy przedstawiono informację, że OS i PFS (oceniany przez badacza) były eksploracyjnymi punktami końcowymi, niekontrolowanymi prawdopodobieństwem popełnienia błędu pierwszego rodzaju.

5.1.5 Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa polatuzumabu wedotyny pochodzą z badania II fazy, przeprowadzonego z udziałem z niewielkiej, niejednorodnej grupy pacjentów pod względem rokowania.

Zastosowany komparator, schemat BEN+ RTX, zgodnie z Obwieszczeniem MZ nie jest w Polsce finansowany w analizowanym wskazaniu (składowa - bendamustyna nie jest finansowana dla podkodów ICD-10 83.3). Według Obwieszczenia MZ w omawianym wskazaniu w ramach katalogu C bendamustyna jest refundowana we wskazaniu chłoniak nieziarniczy rozlany dla podkodów: C83.0, C83.1, C83.2, C83.8 i C83.9.

Istnieją przesłanki wskazujące na to, że terapia skojarzona bendamustyna + rytuksymab nie jest praktyką kliniczną w Polsce w ocenianym wskazaniu.

Badanie rejestracyjne było badaniem otwartym, w którym nie oceniano punktów końcowych związanych z jakością życia pacjentów, natomiast przeżycie całkowite oraz czas przeżycia wolny od progresji oceniany przez badacza były eksploracyjnymi punktami końcowymi.

EMA wskazuje, iż dostępne dane są zatem niekompletne i niezbędne są dodatkowe dane, aby potwierdzić rozmiar i czas trwania efektu w większej populacji. Z tego powodu Komitet ds. Produktów Leczniczych podjął decyzję o przyznaniu warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

5.2 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Produkt leczniczy Polivy został zarejestrowany przez EMA na podstawie międzynarodowego, wieloośrodkowego, randomizowanego, otwartego badania fazy II obejmujące kohortę pacjentów wcześniej leczonych z powodu DLBCL. Do badania włączono 80 pacjentów po badaniu histopatologicznym potwierdzającym rozlanego

chłoniaka z dużych komórek B. Uczestników zrandomizowano (1:1), a także dokonano stratyfikacji według czasu trwania odpowiedzi na wcześniejsze leczenie (≤ 12 miesięcy w porównaniu z > 12 miesięcy), do grupy otrzymującej POL+BEN+RTX oraz grupy otrzymującej BEN+RTX.

Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczył oceny odsetka całkowitych odpowiedzi na leczenie dokonanej przez niezależny komitet oceniający. Eksploracyjnymi punktami końcowymi były między innymi przeżycie całkowite oraz czas przeżycia wolny od progresji (w ocenie badacza). Nie oceniano punktów końcowych związanych z jakością życia pacjentów. Dodatkowo, drugorzędowe punkty końcowe zostały ocenione przez dwie jednostki, niezależny komitet oceniający oraz przez badacza. Komitet oraz badacz w swoich ocenach analizowali m.in. częściową odpowiedź, najlepszą obiektywną odpowiedź, przeżycie wolne od progresji, a także czas trwania odpowiedzi.

EMA wskazuje, iż dostępne dane są niekompletne i niezbędne są dodatkowe dane, aby potwierdzić rozmiar i czas trwania efektu w większej populacji. Z tego powodu Komitet ds. Produktów Leczniczych podjął decyzję o przyznaniu warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

W dokumencie EPAR przedstawiono rozbieżne stanowiska członków CHMP z dnia 14 listopada 2019 r., którzy nie zgodzili się z pozytywną opinią CHMP zalecającą przyznanie warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu preparatu Polivy.

W pierwszej rozbieżnej opinii wskazano, że nie ma pewności, czy produkt leczniczy Polivy ma podobną lub większą skuteczność niż dostępne terapie dla populacji docelowej oraz wskazano, że przy zróżnicowanym profilu bezpieczeństwa i/lub poprawie opieki nad pacjentem oceniana technologia nie jest uznawana za MTA (major therapeutic advantage) *per se*.

W drugiej rozbieżnej opinii podkreślono, że skuteczność preparatu Polivy nie została odpowiednio wykazana. W konsekwencji bilans korzyści do ryzyka nie okazał się pozytywny. W opinii wskazano na: niską liczebność populacji, eksploracyjny charakter badania, wykazany niespodziewany wzrost OS o nominalnej istotności statystycznej, faworyzowanie ramienia eksperymentalnego biorąc pod uwagę parametry wyjściowe oraz niepewność dot. wyników skuteczności.

W rozdziale 12.3 „EPAR - Rozbieżne stanowiska członków CHMP” przedstawiono oryginalne teksty rozbieżnych stanowisk członków CHMP.

6 Ocena siły interwencji

6.1 Ocena skuteczności klinicznej

Informacje z ChPL oraz EPAR Polivy

Charakterystyka pacjentów biorących udział w części randomizowanej II fazy badania GO29365.

Tabela 10. Charakterystyka pacjentów z badania GO29365 [EPAR Polivy]

Parametr	Faza II badania (randomizowana)	
	POL + BEN + RTX (n=40)	BEN + RTX (n=40)
Wiek: mediana, zakres (lata)	67,0 (33-86)	71,0 (30-84)
Wiek ≥ 65 lat	23 (57,5%)	26 (65%)
Płeć, mężczyźni	28 (70,0%)	25 (62,5%)
Rasa		
Biała	26 (65,0%)	31 (77,5%)
Azjatycka	6 (15,0%)	4 (10,0%)
Afroamerykanie lub czarnoskórzy	3 (7,5%)	0
Inne	5 (12,5%)	5 (12,5%)
Charakterystyka choroby		
Czas od diagnozy: mediana, zakres (miesiące)	0,7 (0-20)	0,8 (0-15)
Status DLBCL wg WHO 2016		
DLBCL, NOS: ABC	19 (47,5%)	19 (47,5%)
DLBCL, NOS: GCB	15 (37,5%)	17 (42,5%)
DLBCL, NOS	4 (10,0%)	4 (10,0%)
FL	1 (2,5%)	0
Chłoniak Burkitta	1 (2,5%)	0
Powód braku kwalifikacji do SCT		
Wiek	13 (32,5%)	19 (47,5%)
Choroby współistniejące	1 (2,5%)	1 (2,5%)
Niepowodzenie wcześniejszej transplantacji	10 (25,0%)	6 (15,0%)
Niewystarczająca odpowiedź na terapię ratunkową	12 (30,0%)	9 (22,5%)
Inne	2 (5,0%)	1 (2,5%)
Odmowa pacjenta	2 (5,0%)	2 (5,0%)
Stan sprawności	0	2 (5,0%)
Status ECOG		
0 lub 1	33 (82,5%)	31 (77,5%)
2	6 (15%)	8 (20,0%)
Nieznany	1 (2,5%)	1 (2,5%)
Wcześniejsza chemioterapia		
Mediana, zakres liczby linii	2 (1-7)	2 (1-5)
1 linia	11 (27,5%)	12 (30%)
2 linie	11 (27,5%)	9 (22,5%)
≥ 3 linii	18 (45%)	19 (47,5%)

NOS- bliżej nieokreślony; ABC- z aktywowanych komórek B, ang. activated B-cell; GCB- z komórek B ośrodka rozmnażania, ang. germinal center B-cell.; FL- chłoniak grudkowy, ang. follicular lymphoma, , ECOG- ang. Eastern Cooperative Oncology Group- skala sprawności

Wśród 80 pacjentów, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej POL+BEN+RTX (n = 40) lub BEN+RTX (n = 40), większość stanowiły osoby rasy białej (71%) i mężczyźni (66%). Mediana wieku wynosiła 69 lat (zakres: 30-86 lat). U 64 z 80 pacjentów (80%) stan sprawności (ang. performance score, PS) wg ECOG wynosił 0-1, a u 14 z 80 pacjentów (18%) PS wg ECOG wynosił 2. Większość pacjentów (98%) miało DLBCL bliżej nieokreślony (NOS). Łącznie 48% pacjentów miało DLBCL z aktywowanych komórek B (ang. activated B-cell, ABC), a 40% DLBCL z komórek B ośrodka rozmnażania (ang. germinal center B-cell like, GCB). Główne przyczyny, dla których pacjenci nie kwalifikowali się do HSCT obejmowały wiek (40%), niewystarczającą odpowiedź na terapię ratunkową (26%) i wcześniejsze niepowodzenie transplantacji (20%). Mediana liczby

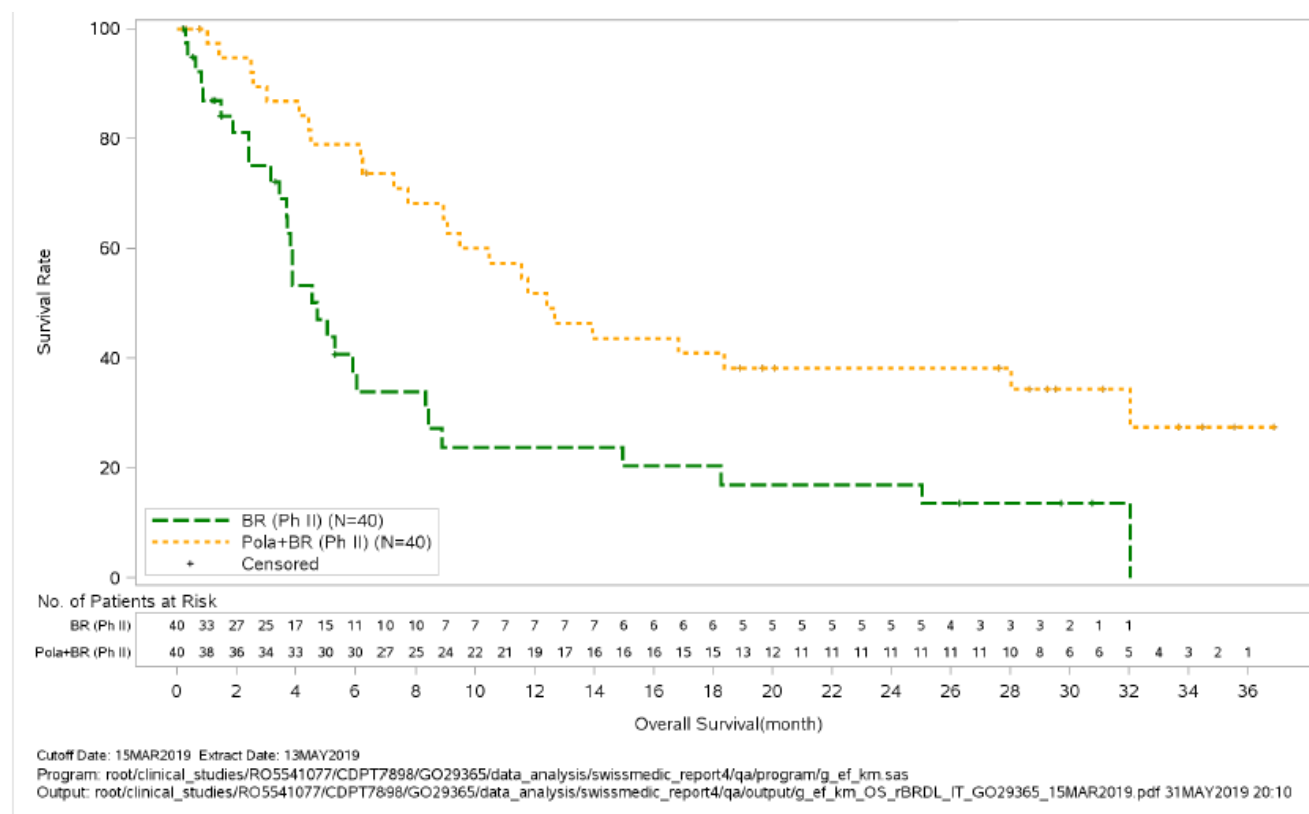
wcześniejszych terapii wyniosła 2 (zakres: 1-7), przy czym 29% (n =23) pacjentów otrzymało wcześniej jedną terapię, 25% (n =20) otrzymało 2 wcześniejsze terapie, a 46% (n = 37) otrzymało 3 lub więcej wcześniejszych terapii. Wszyscy pacjenci z wyjątkiem jednego pacjenta z grupy otrzymującej POL+BEN+RTX w randomizowanym badaniu fazy II, nie byli wcześniej leczeni BEN. U 80% pacjentów występowała choroba oporna na leczenie. U pacjentów, którzy otrzymywali POL+BEN+RTX i mieli podwyższoną liczbę limfocytów CD3+, bezwzględna liczba limfocytów CD3+ wynosiła >200 komórek/ μ l odpowiednio u 95%, 79% oraz 83% pacjentów analizowanych przed rozpoczęciem leczenia (n=134), pod koniec leczenia (n=72) oraz 6 miesięcy po zakończeniu leczenia (n=18).

Poniższe wyniki dotyczące skuteczności produktu leczniczego Polivy zaczerpnięte z dokumentu EPAR oraz ChPL pochodzą z czasu obserwacji o medianie wynoszącej 22 miesiące (punkt odcięcia danych z 30 kwietnia 2018 r.).

Przeżycie całkowite

W badaniu GO29365 ocenianym eksploracyjnym punktem końcowym, niekontrolowanym prawdopodobieństwem popełnienie błędu pierwszego rodzaju, było przeżycie całkowite (OS). Mediana OS w grupie otrzymującej POL+BEN+RTX wyniosła 12,4 miesiąca (95% CI: 9,0; NE) w porównaniu do 4,7 miesiąca (95%CI: 3,7; 8,3) w grupie kontrolnej. Szacowany dla OS nieskorygowany współczynnik HR wyniósł 0,42 (95% CI: 0,24; 0,75, p=0,0023). Po uwzględnieniu wyjściowych kowariancji HR dla OS skorygowano do 0,59. Uwzględniono kowariancje: obecność pierwotnej oporności, liczbę wcześniejszych linii terapii, międzynarodowy indeks prognostyczny (ang. International Prognostic Index, IPI), i wcześniejsze przeszczepienie komórek szpiku. Na rycinie poniżej przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego z badania GO29365 (populacja ITT).

Rysunek 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS z badania rejestracyjnego; data odcięcia danych: 15.03.2019 r. [EPAR Polivy]



W dokumencie EPAR wskazano w ramieniu POL+BEN+RTX zmarło ogółem 23 pacjentów (57,5%), natomiast w ramieniu BEN i RTX zmarło ogółem 28 (70,0%)

Jakość życia

W badaniu GO29365 nie oceniano punktów końcowych związanych z jakością życia pacjentów.

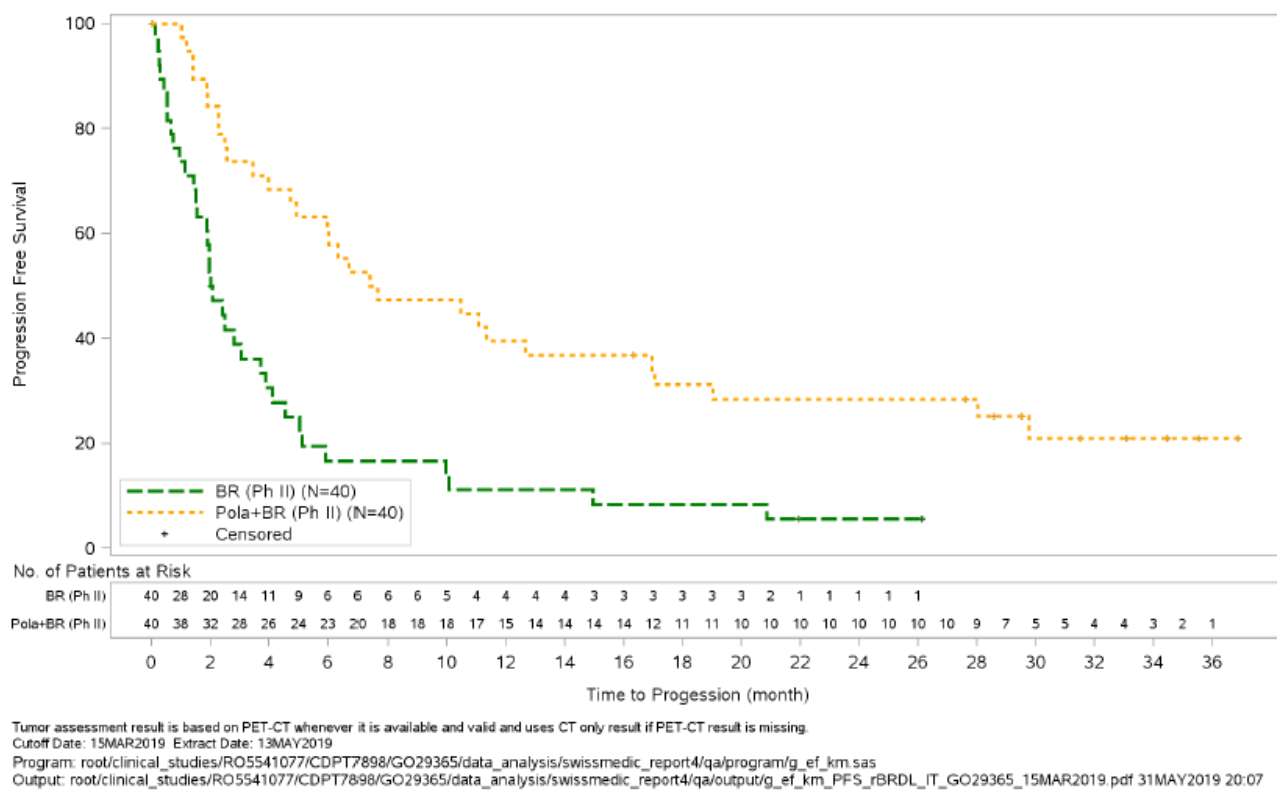
Przeżycie wolne od progresji choroby

Czas wolny od progresji został oceniony przez badacza oraz niezależny komitet oceniający (IRC). W ocenie IRC, mediana PFS w ramieniu POL+BEN+RTX badania wyniosła 9,5 miesiąca (95%CI: 6,2; 13,9) w porównaniu do

3,7 miesiąca (95% CI: 2,4; 4,5) w ramieniu kontrolnym. Oszacowany, nieskorygowany HR dla PFS w ocenie IRC wyniósł 0,36 (95%CI: 0,21; 0,63; p=0,0002).

Oceny badacza dokonano metodą eksploracji z niekontrolowanym prawdopodobieństwem popełnienia błędu pierwszego rodzaju. W ocenie badacza, mediana PFS w grupie otrzymującej POL+BEN+RTX wyniosła 7,6 miesiąca (95% CI: 6,0; 17,0), w porównaniu do 2 miesięcy (95% CI: 1,5; 3,7) w grupie kontrolnej. Szacowany dla PFS w ocenie badacza nieskorygowany współczynnik HR wyniósł 0,34 (0,20; 0,57; p<0,0001). Na poniższej rycinie przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji z badania GO29365 (populacja ITT).

Rysunek 2. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS w ocenie badacza z badania rejestracyjnego, data odcięcia danych: 15.03.2019 r. [EPAR Polivy]



Pozostałe punkty końcowe

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu GO29365 był odsetek całkowitych odpowiedzi w ocenie IRC po zakończeniu leczenia (6-8 tygodni po 1. dniu cyklu 6. lub ostatnim podaniu leczenia w badaniu). W poniższej tabeli przedstawiono wyniki pierwszorzędownego punktu końcowego.

Tabela 11. Wyniki pierwszorzędownego punktu końcowego

Punkt końcowy	Pacjenci z odpowiedzią (%)	Różnica w odsetku odpowiedzi (%) (95% CI)	Wartość p ^{A*}
Odsetek CR w ocenie IRC po zakończeniu leczenia			
Terapia POL+BEN+RTX (n=40)	16 (40,0)	22,5 (2,6;40,2)	0,0261
Terapia BEN+RTX (n=40)	7 (17,5)		

^A- test chi-kwadrat Cochran-Mantel-Haenszela

* Stratyfikacja uwzględniająca czas trwania odpowiedzi na wcześniejszą terapię (≤ 12 miesięcy lub > 12 miesięcy)

Ocenę skuteczności w badaniu u wcześniej leczonych pacjentów z DLBCL przedstawiono także na podstawie wyników głównych drugorzędowych i eksploracyjnych punktów końcowych. W poniższej tabeli zebrano wyniki wybranych drugorzędowych punktów końcowych.

Tabela 12. Wyniki wybranych drugorzędowych punktów końcowych

Punkt końcowy	Terapia POL+BEN+RTX (N=40)	Terapia BEN+RTX (N=40)
Czas trwania odpowiedzi (w ocenie badacza)		
Liczba pacjentów objętych analizą	28	13
Liczba (%) pacjentów ze zdarzeniem	17 (60,7)	11 (84,6)
Mediana DOR (95% CI), miesiące	10,3 (5,6; ne)	4,1 (2,6; 12,7)
HR (95% CI)	0,44 (0,20; 0,95)	
Wartość p* (logarytmiczny test rang)	0,0321	
Całkowity odsetek odpowiedzi (w ocenie IRC)		
Pacjenci z odpowiedzią (%) (CR, PR)	18 (45,0)	7 (17,5)
Różnica w odsetku odpowiedzi (%) (95% CI)	27,5 (7,2; 45,0)	
Wartość p* (test chi-kwadrat CMH**)	0,0069	
Całkowity odsetek odpowiedzi (w ocenie badacza) po zakończeniu leczenia		
Pacjenci z odpowiedzią (%) (CR, PR)	19 (47,5)	7 (17,5)
Różnica w odsetku odpowiedzi (%) (95% CI)	30,0 (9,5;47,4)	
Wartość p* (test chi-kwadrat CMH**)	0,0036	
Odpowiedź całkowita (%) (CR)	17 (42,5)	6 (15,0)
Różnica w odsetku odpowiedzi (%) (95% CI)	27,5 (7,7;44,7)	
Wartość p* (test chi-kwadrat CMH)	0,0061	
Odpowiedź częściowa (%) (PR)	2 (5,0)	1 (2,5)
95% CI Cloppera-Pearsona	(0,6; 16,9)	(0,06; 13,2)
Całkowity odsetek najlepszych odpowiedzi *** (w ocenie badacza)		
Pacjenci z odpowiedzią (%) (CR, PR)	28 (70,0)	13 (32,5)
Różnica w odsetku odpowiedzi (%) (95% CI)	37,5 (15,6; 54,7)	
Odpowiedź całkowita (%) (CR)	23 (57,5)	8 (20,0)
95% CI Cloppera-Pearsona	(40,9; 73,0)	(9,1; 35,7)
Odpowiedź częściowa (%) (PR)	5 (12,5)	5 (12,5)
95% CI Cloppera-Pearsona	(4,2; 26,8)	(4,2; 26,8)

* Stratyfikacja uwzględniająca czas trwania odpowiedzi na wcześniejszą terapię (≤ 12 miesięcy lub > 12 miesięcy)

**CMH- Cochran-Mantel-Haenszela

***Według zmodyfikowanych kryteriów z Lugano 2014: CR uzyskane w badaniu PET-CT wymaga potwierdzenia w badaniu szpiku. PR uzyskane w badaniu PET-CT wymaga spełnienia zarówno kryteriów PET-CT, jak i kryteriów CT

ne- nie do oszacowania, ang. not estimable

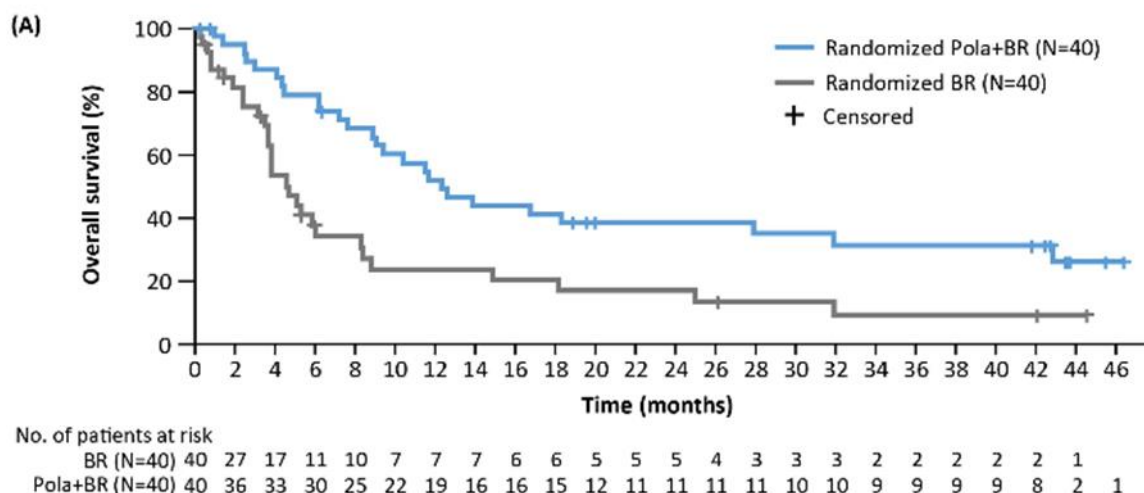
Przeżycie wolne od zdarzeń (ang. event-free survival, EFS) zdefiniowane przez badacza zostało ocenione jako eksploracyjny punkt końcowy. W ramieniu POL+BEN+RTX u 29 uczestników (72,5%) wystąpiło zdarzenie, a mediana EFS wyniosła 6,4 miesiąca (95%CI: 4,0; 11,1). Natomiast w ramieniu leczonym BEN + RTX u 38 pacjentów (95,0%) wystąpiło zdarzenie, a mediana EFS wyniosła 2,0 miesiąca (95%CI: 1,5; 3,1). Szacowany dla EFS nieskorygowany współczynnik HR wyniósł 0,30 (95% CI: 0,18; 0,50, $p < 0,0001$).

Źródło: EPAR Assessment Report, ChPL Polivy

Publikacja Sehn 2020 (w postaci abstraktu)

Odnaleziono zaktualizowane dane z badania klinicznego GO29365 przedstawione w postaci abstraktu. Na dzień 2 stycznia 2020 r. mediana czasu obserwacji pacjentów z obu ramion wynosiła 42,9 miesiący. Zaktualizowane dane dotyczące przeżycia z randomizowanej kohorty wykazały, że mediana OS w ramionach POL+BEN+RTX i BEN+RTX wyniosła odpowiednio: 12,4 miesiący (95% CI: 9,0; 32,0) i 4,7 miesiący (95% CI: 3,7; 8,3). Mediana przeżycia wolnego od progresji oceniana przez IRC wynosiła 9,2 miesiący (95%CI: 6,0; 13,0) w grupie POL+BEN+RTX i 3,7 miesiący (95% CI: 2,1; 4,5) w grupie BEN+RTX, z HR wynoszącym 0,4 (95% CI: 0,2;0,7). W ramieniu POL+BEN+RTX: 6 pacjentów (15%) miało czas trwania odpowiedzi wg IRC powyżej 24 miesiący [zakres: 26,6–38,6 miesiący]; 5 pacjentów nie otrzymało nowej terapii; u jednego pacjenta dokonano przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych. Zaktualizowany wykres Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego przedstawiono na poniższej rycinie.

Rysunek 3. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS z publikacji w postaci abstraktu Sehn 2020



PODSUMOWANIE

Skuteczność produktu leczniczego Polivy oceniano w międzynarodowym, wieloośrodkowym, otwartym badaniu (GO29365), obejmującym kohortę 80 pacjentów wcześniej leczonych z powodu DLBCL. Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do grup terapeutycznych, otrzymujących POL+BEN+RTX lub BEN + RTX przez sześć 21-dniowych cykli. Stratyfikacja pacjentów uwzględniała czas trwania odpowiedzi na ostatnią wcześniejszą terapię: ≤ 12 lub > 12 miesięcy.

Do badania włączono pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jeden schemat systemowej chemioterapii, z potwierdzoną opornością na zastosowane wcześniejsze leczenie lub chorobą nawrotową, i którzy nie kwalifikowali się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT).

Wyniki dotyczące skuteczności produktu leczniczego Polivy zaczerpnięte z dokumentu EPAR oraz ChPL pochodzą z czasu obserwacji o medianie wynoszącej 22 miesiące (punkt odcięcia danych z 30 kwietnia 2018 r.).

W badaniu GO29365 ocenianym eksploracyjnym punktem końcowym, niekontrolowanym prawdopodobieństwem popełnienia błędu pierwszego rodzaju, było przeżycie całkowite (OS). Mediana OS w grupie otrzymującej POL+BEN+RTX wyniosła 12,4 miesiąca (95% CI: 9,0; NE) w porównaniu do 4,7 miesiąca (95%CI: 3,7; 8,3) w grupie kontrolnej. Szacowany dla OS nieskorygowany współczynnik HR wyniósł 0,42 (95% CI: [0,24; 0,75], $p=0,0023$). Po uwzględnieniu wyjściowych kowariancji HR dla OS skorygowano do 0,59. Uwzględniono kowariancje: obecność pierwotnej oporności, liczbę wcześniejszych linii terapii, międzynarodowy indeks prognostyczny (ang. International Prognostic Index, IPI), i wcześniejsze przeszczepienie komórek szpiku.

W badaniu GO29365 nie oceniano punktów końcowych związanych z jakością życia pacjentów.

Czas wolny od progresji został oceniony przez badacza oraz niezależny komitet oceniający (IRC). W ocenie IRC, mediana PFS w ramieniu POL+BEN+RTX badania wyniosła 9,5 miesiąca (95%CI: 6,2; 13,9) w porównaniu do 3,7 miesiąca (95% CI: 2,4; 4,5) w ramieniu kontrolnym. Oszacowany, nieskorygowany HR dla PFS w ocenie IRC wyniósł 0,36 (95%CI: 0,21; 0,63; $p=0,0002$). Oceny badacza dokonano metodą eksploracji z niekontrolowanym prawdopodobieństwem popełnienia błędu pierwszego rodzaju. W ocenie badacza, mediana PFS w grupie otrzymującej POL+BEN+RTX wyniosła 7,6 miesiąca (95% CI: 6,0; 17,0), w porównaniu do 2 miesięcy (95% CI: 1,5; 3,7) w grupie kontrolnej. Szacowany dla PFS w ocenie badacza nieskorygowany współczynnik HR wyniósł 0,34 (0,20; 0,57; $p<0,0001$).

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był odsetek odpowiedzi całkowitych (ang. complete response, CR) po zakończeniu leczenia (6-8 tygodni po 1. dniu cyklu 6. lub ostatnim podaniu leczenia w ramach badania), oceniany za pomocą PET-CT przez niezależny komitet oceniający. Wśród pacjentów leczonych POL+BEN+RTX odpowiedź całkowitą uzyskało 40% pacjentów (16/40), natomiast w ramieniu komparatora odpowiedź całkowitą uzyskało 17,5% pacjentów (7/40). Różnica w odsetkach całkowitych odpowiedzi pomiędzy ramiona badania wyniosła 22,5% (95% CI: 2,6; 40,2) i był to wynik istotny statystycznie ($p=0,0261$).

EMA wskazuje, że obserwowany wpływ polatuzumabu wedotyny na CR miał klinicznie istotny wpływ na PFS, EFS i OS, z poprawą OS o 7,7 miesiąca w dniu odcięcia (z 4,7 do 12,4 miesiąca).

W dokumencie EPAR oraz w rekomendacji NICE 2020 poruszono kwestie związane z wyplaszczaniem krzywej przeżycia w ramieniu z pacjentami leczonymi z zastosowaniem POL+BEN+RTX, obserwowane od 20 do 42 miesiąca od rozpoczęcia leczenia. Po 30-miesięcznej obserwacji 25% pacjentów z ramienia POL+BEN+RTX osiągnęło fazę remisji choroby, w porównaniu z 7,5 % pacjentami w fazie remisji w grupie kontrolnej badania.

EMA zaznacza, iż początkowo istniały przesłanki możliwego *plateau* krzywej K-M dla PFS w ramieniu POL+BEN+RTX, ale w zaktualizowanych analizach przedstawionych EMA 11 października 2018 r., nie zostało to wykazane. Dlatego wydaje się, że pomimo poprawy w zakresie CR, zastosowanie POL+BEN+RTX pozostanie w większości przypadków terapią przedłużającą życie.

W rekomendacji NICE 2020 przedstawiono informacje, że Wnioskodawca założył (w modelu ekonomicznym), że odsetek pacjentów otrzymujących polatuzumab wedotyny, u których nie wystąpiła progresja choroby w czasie 2 lat od rozpoczęcia leczenia, zostają „wyleczeni” z choroby, ponieważ uznano, że wysoki odsetek całkowitej odpowiedzi wiąże się z lepszymi wynikami leczenia w rozlanym chłoniaku z dużych komórek B. Komitet NICE otrzymał informację od ekspertów klinicznych, że jest zbyt wcześnie, aby stwierdzić, czy przyjmowanie polatuzumabu wedotyny będzie przyczyniało się do wyleczenia pacjentów w omawianym stanie kliniczny.

Komitet NICE przyznał, że dalsza obserwacja pacjentów pozwoli ustalić długoterminowe korzyści z obu terapii, którymi pacjenci byli leczeni w badaniu. Stwierdzono, że brak jest solidnych dowodów na długoterminową remisję i wyleczenie polatuzumabem wedotyny u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie chorobą. Jednak dane z dotychczasowego badania sugerują, że niewielka część osób może mieć trwałą odpowiedź, która może wskazywać na wyleczenie.

6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące udziału pacjentów i przyczyn przerwania leczenia.

Tabela 13. Przyczyny przerwania leczenia

Terapia (N)	Otrzymali ≥1 dawkę, N	Wykluczeni z leczenia, n	Ukończone leczenie, n	Liczba osób żywych biorąca udział w fazie FU***	Powody przerwania badania (leczenie + FU)
POL+BEN+RTX (40)	39	1*	18	11	Śmierć (n= 23) Wycofanie zgody (n=11)
BEN+RTX (40)	39	1**	9	4	Śmierć (n= 28) Wycofanie zgody (n=5) Progresja choroby (n=1) Decyzja lekarza (n=1)

*- niespełnienie kryteriów kwalifikacji

**- brak leczenia z powodu niepowodzenia badania przesiewowego, choroba postępująca

***- faza FU- follow-up, faza obserwacji: mediana czasu obserwacji (miesiące) w opisywanym badaniu: BEN + RTX 22,3 (95%CI [20, 1;24,9]), POL + BEN + RTX 22,3 (95%CI [20,5;23, 1])

Źródło: clinicaltrials.gov NCT02257567, EPAR-Assessment Report Polivy

Informacje z publikacji Sehn 2019

W publikacji Sehn 2019 przedstawiono szczegółowe dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania Polivy na podstawie badania GO29365 (pacjenci losowo rozdzieleni do ramion POL+BEN+RTX oraz BEN+RTX). W trakcie badania do oceny i klasyfikacji wszystkich zdarzeń niepożądanych (ang. adverse events, AE) użyto Common Terminology Criteria for Adverse Events (wersja 4.03) National Cancer Institute. Wszystkie zdarzenia niepożądane, w tym poważne zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events, SAE), zgłaszano od 1. dnia cyklu do 90 dni po ostatniej dawce badanego leku, niezależnie od związku z leczeniem. Wszystkie SAE były zgłaszane bezterminowo. Analiza danych dotyczących leczenia wykazała, że w POL+BEN+RTX wskaźnik ukończenia leczenia był wyższy w porównaniu do ramienia BEN+RTX (46,2% vs. 23,1%), podobnie jak mediana liczby ukończonych cykli (5 vs. 3). Główną przyczyną tych różnic, był wyższy wskaźnik progresji choroby u pacjentów w ramieniu BEN+RTX. Sama progresja choroby spowodowała przerwanie leczenia u 15,4% (POL+BEN+RTX) oraz 53,8% pacjentów (BEN+RTX). Najczęstszą przyczyną przerwania leczenia w kohorcie leczonej POL+BEN+RTX były zdarzenia niepożądane (33,3%). Natomiast w obu ramionach najczęstszym powodem zmniejszenia dawki bendamustyny były cytopenie (POL+BEN+RTX = 4; BEN+RTX = 3). Najczęstsze zdarzenia niepożądane wszystkich stopni i stopnia 3-4 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14. Zdarzenia niepożądane u pacjentów leczonych POL+BEN+RTX z porównaniem z pacjentami leczonymi BEN+RTX

Zdarzenie niepożądane	POL + BEN + RTX (N=39)*		BEN + RTX (N=39)*	
	Wszystkie stopnie, n(%)	Stopnia 3-4, n (%)	Wszystkie stopnie, n (%)	Stopnia 3-4, n (%)
Zaburzenia układu chłonnego i krwionośnego				
Anemia	21 (53,8)	11 (28,2)	10 (25,6)	7 (17,9)
Neutropenia	21 (53,8)	18 (46,2)	15 (38,5)	13 (33,3)
Trombocytopenia	19 (48,7)	16 (41,0)	11 (28,2)	9 (23,1)
Limfopenia	5 (12,8)	5 (12,8)	0	0
Gorączka neutropeniczna	4 (10,3)	4 (10,3)	5 (12,8)	5 (12,8)
Zaburzenia układu pokarmowego				
Biegunka	15 (38,5)	1 (2,6)	11 (28,2)	1 (2,6)
Nudności	12 (30,8)	0	16 (41,0)	0
Zaparcie	7 (17,9)	0	8 (20,5)	1 (2,6)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Zmęczenie	14 (35,9)	1 (2,6)	14 (35,9)	1 (2,6)
Gorączka	13 (33,3)	1 (2,6)	9 (23,1)	0
Zaburzenia metaboliczne i odżywiania				
Zmniejszony apetyt	10 (25,6)	1 (2,6)	8 (20,5)	0

Neuropatia obwodowa (ang. peripheral neuropathy, PN)				
Neuropatia obwodowa**	17 (43,6)	0	3 (7,7)	0

Przedstawiono zdarzenia niepożądane wszystkich stopni występujące u $\geq 20\%$ pacjentów, a zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 u $\geq 10\%$ pacjentów

* W populacji do oceny bezpieczeństwa wyłączono po jednym pacjencie w obu ramionach, z powodu nieotrzymania leczenia.

** w tym: obwodowa neuropatia ruchowa, obwodowa neuropatia czuciowa, osłabienie czucia wibracji, niedoczulica, parestezja

W kohorcie pacjentów leczonych POL+BEN+RTX występowało więcej zdarzeń niepożądanych niż w kohorcie BEN+RTX. Anemia i trombocytopenia stopnia 3-4 występowały częściej w przypadku pacjentów z ramienia POL+BEN+RTX, natomiast częstość transfuzji była podobna między obiema grupami (transfuzja krwinek czerwonych [POL+BEN+RTX vs. BEN+RTX]: 25,6 % vs. 20,5%; płytek: 15,4% vs. 15,4%). Neutropenia stopnia 3-4. występowała częściej u pacjentów leczonych z zastosowaniem POL+BEN+RTX (46,2% vs. 33,3%), ale infekcje i zarażenia stopnia 3-4 występowały z podobną częstością w obu ramionach (POL+BEN+RTX=23,1% vs. BEN+RTX = 20,5%). Ogólna częstość występowania PN wyniosła 43,6% (17/39) u pacjentów z grupy POL+BEN+RTX (u 11 pacjentów stopnia 1; u 6 pacjentów stopnia 2), z ustąpieniem u 10 pacjentów i poprawą u 1 pacjenta w punkcie odcięcia klinicznego. U dwóch pacjentów z powodu PN konieczne było zmniejszenie dawki polatuzumabu wedotyny (5,1% obie PN stopnia 2.), po czym polineuropatia ustąpiła. Śmiertelne AE wystąpiły u 9 pacjentów w ramieniu POL+BEN+RTX i u 11 w ramieniu BEN+RTX, przy czym zakażenie było najczęstszą przyczyną (po 4 w obu grupach). Większość śmiertelnych zdarzeń wystąpiło po progresji choroby.

Publikacja Sehn 2020 (w postaci abstraktu)

Odnaleziono zaktualizowane dane z badania klinicznego GO29365 przedstawione w postaci abstraktu. Na dzień 2 stycznia 2020 r. mediana czasu obserwacji pacjentów z obu ramion wynosiła 42,9 miesięcy. Autorzy wskazują, że nie było nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa w przypadku ramienia POL+BEN+RTX. Analiza bezpieczeństwa wszystkich pacjentów, którzy otrzymali POL+BEN+RTX w fazie randomizowanej oraz w ramach rozszerzonego dostępu (n = 151) wykazała, że u 121 (80,1%) pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane (AE) stopnia 3.–4., u 84 (55,6%) wystąpiły poważne AE, najczęściej zakażenia, gorączka neutropeniczna i gorączka, a u 18 (11,9%) wystąpiły zdarzenia niepożądane stopnia 5. - głównie zakażenia. Obwodową neuropatię (PN) dowolnego stopnia zgłoszono u 46 (30,5%) chorych; 3 pacjentów doświadczyło PN 3. stopnia, z których dwa przypadki zgłoszono jako osłabienie mięśni. Wtórne nowotwory złośliwe wystąpiły u 4 (2,6%) chorych.

Informacje na podstawie ChPL Polivy

Najczęstsze zgłaszane działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi ($\geq 30\%$) działaniami niepożądanymi u pacjentów leczonych polatuzumabem wedotyny w skojarzeniu z BEN + RTX były niedokrwistość (46,7%), trombocytopenia (46,7%), neutropenia (46,7%), zmęczenie (40,0%), biegunka (37,8%), nudności (33,3%) i gorączka (33,3%). Poważne działania niepożądane zgłoszono u 27% pacjentów leczonych Polivy z BEN + RTX, w tym gorączkę neutropeniczną (6,7%), gorączkę (4,4%) i zapalenie płuc (4,4%). Działaniem niepożądanym prowadzącym do zakończenia leczenia tym schematem u $> 5\%$ pacjentów była małopłytkowość (6,0%).

W tabelce poniżej przedstawiono działania niepożądane występujące bardzo często ($\geq 1/10$).

Tabela 15. Podsumowanie działań niepożądanych występujących u pacjentów z nawrotowym lub opornym DLBCL, którzy otrzymali produkt Polivy w skojarzeniu z BEN i RTX

Grupa działań niepożądanych	Działania występujące bardzo często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	posocznica, zapalenie płuca ^a , infekcja górnych dróg oddechowych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	gorączka neutropeniczna, neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość, leukopenia, limfopenia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipokaliemia, zmniejszone łaknienie
Zaburzenia układu nerwowego	neuropatia obwodowa, zawroty głowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, nudności, zaparcia, wymioty, ból brzucha
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	uczucie zmęczenia, gorączka, astenia
Badania diagnostyczne	zmniejszenie masy ciała
Urazy, zatrucia i pow. kłania po zabiegach	reakcje związane z infuzją

^a - działanie niepożądane zakończone zgonem

Immunogenność

U pacjentów leczonych polatuzumabem wedotyny, podobnie jak w przypadku stosowania wszystkich białek terapeutycznych, istnieje możliwość wystąpienia odpowiedzi immunologicznej. We wszystkich grupach badania rejestracyjnego, u 8 ze 134 (6,0%) pacjentów uzyskano dodatni wynik badania na obecność przeciwciał przeciwko polatuzumabowi wedotyny w jednym lub większej liczbie punktów czasowych po rozpoczęciu leczenia. W siedmiu badaniach klinicznych dodatni wynik badania na obecność przeciwciał przeciwko polatuzumabowi wedotyny w co najmniej jednym punkcie czasowym po rozpoczęciu leczenia, stwierdzono u 14 z 536 (2,6%) pacjentów. Ze względu na ograniczoną liczbę pacjentów z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał przeciwko polatuzumabowi wedotyny, nie można wyciągnąć wniosków dotyczących potencjalnego wpływu immunogenności na skuteczność lub bezpieczeństwo stosowania leku.

Źródło: EPAR Assessment Report, ChPL Polivy

WNIOSKI:

Najczęściej zgłaszanymi ($\geq 30\%$) działaniami niepożądanymi w trakcie badania z zastosowaniem POL+BEN+RTX była: niedokrwistość (46,7%), trombocytopenia (46,7%), neutropenia (46,7%), zmęczenie (40,0%), biegunka (37,8%), nudności (33,3%) i gorączka (33,3%). Działaniem niepożądanym prowadzącym do zakończenia leczenia tym schematem u $> 5\%$ pacjentów była małopłytkowość (6,0%).

6.3 Podsumowanie siły interwencji

Skuteczność produktu leczniczego Polivy oceniano w międzynarodowym, wielośrodkowym, otwartym badaniu (GO29365), obejmującym kohortę 80 pacjentów wcześniej leczonych z powodu DLBCL. Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do grup terapeutycznych, otrzymujących POL+BEN+RTX lub BEN + RTX przez sześć 21-dniowych cykli. Stratyfikacja pacjentów uwzględniała czas trwania odpowiedzi na ostatnią wcześniejszą terapię: ≤ 12 lub > 12 miesięcy.

Do badania włączono pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jeden schemat systemowej chemioterapii, potwierdzoną opornością na zastosowane wcześniejsze leczenie lub chorobą nawrotową, i którzy nie kwalifikowali się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT).

Wyniki dotyczące skuteczności produktu leczniczego Polivy zaczerpnięte z dokumentu EPAR oraz ChPL pochodzą z czasu obserwacji o medianie wynoszącej 22 miesiące (punkt odcięcia danych z 30 kwietnia 2018 r.).

W badaniu GO29365 ocenianym eksploracyjnym punktem końcowym, niekontrolowanym prawdopodobieństwem popełnienia błędu pierwszego rodzaju, było przeżycie całkowite (OS). Mediana OS w grupie otrzymującej POL+BEN+RTX wyniosła 12,4 miesiąca (95% CI: 9,0; NE) w porównaniu do 4,7 miesiąca (95%CI: 3,7; 8,3) w grupie kontrolnej. Szacowany dla OS nieskorygowany współczynnik HR wyniósł 0,42 (95% CI: 0,24; 0,75, $p=0,0023$). Po uwzględnieniu wyjściowych kowariancji HR dla OS skorygowano do 0,59. Uwzględniono kowariancje: obecność pierwotnej oporności, liczbę wcześniejszych linii terapii, międzynarodowy indeks prognostyczny (ang. International Prognostic Index, IPI), i wcześniejsze przeszczepienie komórek szpiku.

W badaniu GO29365 nie oceniano punktów końcowych związanych z jakością życia pacjentów.

Czas wolny od progresji został oceniony przez badacza oraz niezależny komitet oceniający (IRC). W ocenie IRC, mediana PFS w ramieniu POL+BEN+RTX badania wyniosła 9,5 miesiąca (95%CI: 6,2; 13,9) w porównaniu do 3,7 miesiąca (95% CI: 2,4; 4,5) w ramieniu kontrolnym. Oszacowany, nieskorygowany HR dla PFS w ocenie IRC wyniósł 0,36 (95%CI: 0,21; 0,63; $p=0,0002$). Oceny badacza dokonano metodą eksploracji z niekontrolowanym prawdopodobieństwem popełnienia błędu pierwszego rodzaju. W ocenie badacza, mediana PFS w grupie otrzymującej POL+BEN+RTX wyniosła 7,6 miesiąca (95% CI: 6,0; 17,0), w porównaniu do 2 miesięcy (95% CI: 1,5; 3,7) w grupie kontrolnej. Szacowany dla PFS w ocenie badacza nieskorygowany współczynnik HR wyniósł 0,34 (0,20; 0,57; $p<0,0001$).

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był odsetek odpowiedzi całkowitych (ang. complete response, CR) po zakończeniu leczenia (6-8 tygodni po 1. dniu cyklu 6. lub ostatnim podaniu leczenia w ramach badania), oceniany za pomocą PET-CT przez niezależny komitet oceniający. Wśród pacjentów leczonych POL+BEN+RTX odpowiedź całkowitą uzyskało 40% pacjentów (16/40), natomiast w ramieniu komparatora odpowiedź całkowitą uzyskało 17,5% pacjentów (7/40). Różnica w odsetkach całkowitych odpowiedzi pomiędzy ramiona badania wyniosła 22,5% (95% CI: 2,6; 40,2) i był to wynik istotny statystycznie ($p=0,0261$).

Najnowsze wyniki badania GO29365 przedstawione w abstrakcie konferencyjnym Sehn 2020 dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 42,9 miesiący wskazały, że mediana OS w ramionach POL+BEN+RTX i BEN+RTX wyniosła odpowiednio: 12,4 miesiący (95% CI: 9,0;32,0) i 4,7 miesiący (95% CI: 3,7;8,3). Mediana przeżycia wolnego od progresji oceniana przez IRC wynosiła 9,2 miesiący (95%CI: 6,0;13,0) w grupie POL+BEN+RTX i 3,7 miesiący (95% CI: 2,1;4,5) w grupie BEN+RTX, z HR wynoszącym 0,4 (95% CI: 0,2; 0,7).

EMA wskazuje, że obserwowany wpływ polatuzumabu wedotyny na CR miał klinicznie istotny wpływ na PFS, EFS i OS, z poprawą OS o 7,7 miesiąca w dniu odcięcia (z 4,7 do 12,4 miesiąca).

W dokumencie EPAR oraz w rekomendacji NICE 2020 poruszono kwestie związane z wypłaszczeniem krzywej przeżycia w ramieniu z pacjentami leczonymi z zastosowaniem POL+BEN+RTX, obserwowane od 20 do 42 miesiąca od rozpoczęcia leczenia. Po 30-miesięcznej obserwacji 25% pacjentów z ramienia POL+BEN+RTX osiągnęło fazę remisji choroby, w porównaniu z 7,5 % pacjentami w fazie remisji w grupie kontrolnej badania.

EMA zaznacza, iż początkowo istniały przesłanki możliwego *plateau* krzywej K-M dla PFS w ramieniu POL+BEN+RTX, ale w zaktualizowanych analizach przedstawionych EMA 11 października 2018 r., nie zostało to wykazane. Dlatego wydaje się, że pomimo poprawy w zakresie CR, zastosowanie POL+BEN+RTX pozostanie w większości przypadków terapią przedłużającą życie.

W rekomendacji NICE 2020 przedstawiono informacje, że Wnioskodawca założył (w modelu ekonomicznym), że odsetek pacjentów otrzymujących polatuzumab wedotyny, u których nie wystąpiła progresja choroby w czasie 2 lat od rozpoczęcia leczenia, zostają „wyleczeni” z choroby, ponieważ uznano, że wysoki odsetek całkowitej odpowiedzi wiąże się z lepszymi wynikami leczenia w rozlanym chłoniaku z dużych komórek B. Komitet NICE otrzymała informację od ekspertów klinicznych, że jest zbyt wcześnie, aby stwierdzić, czy przyjmowanie polatuzumabu wedotyny będzie przyczyniało się do wyleczenia pacjentów w omawianym stanie kliniczny.

Komitet NICE przyznał, że dalsza obserwacja pacjentów pozwoli ustalić długoterminowe korzyści z obu terapii, którymi pacjenci byli leczeni w badaniu. Stwierdzono, że brak jest solidnych dowodów na długoterminową remisję i wyleczenie polatuzumabem wedotyny u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie chorobą. Jednak dane z dotychczasowego badania sugerują, że niewielka część osób może mieć trwałą odpowiedź, która może wskazywać na wyleczenie.

Najczęściej zgłaszanymi ($\geq 30\%$) działaniami niepożądanymi w trakcie badania z zastosowaniem POL+BEN+RTX była: niedokrwistość (46,7%), trombocytopenia (46,7%), neutropenia (46,7%), zmęczenie (40,0%), biegunka (37,8%), nudności (33,3%) i gorączka (33,3%). Działaniem niepożądanym prowadzącym do zakończenia leczenia tym schematem u $> 5\%$ pacjentów była małopłytkowość (6,0%).

We wszystkich grupach badania rejestracyjnego, u 8 ze 134 (6,0%) pacjentów uzyskano dodatni wynik badania na obecność przeciwciał przeciwko polatuzumabowi wedotyny w jednym lub większej liczbie punktów czasowych po rozpoczęciu leczenia. Ze względu na ograniczoną liczbę pacjentów z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał przeciwko polatuzumabowi wedotyny, nie można wyciągnąć wniosków dotyczących potencjalnego wpływu immunogenności na skuteczność lub bezpieczeństwo stosowania leku.

Dla mediany czasu obserwacji pacjentów z obu ramion wynoszącej 42,9 miesięcy, autorzy abstraktu Sehn 2020 wskazują, że nie było nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa w przypadku ramienia POL+BEN+RTX.

7 Ocena ekonomiczna interwencji

7.1 Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

7.1.1 Analiza kliniczna

Założenia ogólne:

- Na podstawie analizy danych z badania rejestracyjnego GO29365 (NCT 02257567), przyjęto model oparty na przeżyciach.
- Oszacowań dokonano dla horyzontu badania i horyzontu dożywnotnego.
- Jako komparator przyjęto terapię skojarzoną z zastosowaniem bendamustyny z rytuksymabem (BEN+RTX), zgodnie z badaniem rejestracyjnym.
- Jako wiek wystąpienia choroby przyjęto 69 lat, będący średnią z median wieku pacjentów w grupie badanej i kontrolnej, zgodnie z charakterystyką demograficzną z badania, przedstawioną w EPAR dla produktu leczniczego Polivy.
- Przyjęto rozkład płci dla populacji generalnej (1:1).
- Na podstawie wykresu Kaplana-Meiera z badania rejestracyjnego, przy pomocy GetData Graph Digitizer, odczytano prawdopodobieństwo OS dla interwencji i komparatora w wybranych punktach czasowych. Ze względu na niedojrzałość danych i nieliczne obserwacje w końcowym okresie obserwacji, za punkt odcięcia przyjęto 32. miesiąc.
- Dostępność danych dla kilku punktów czasowych umożliwia przyjęcie rozkładu Weibulla dla estymacji.
- Założono, że jakość życia w trakcie leczenia (ocenianą technologią i komparatorem) jest w przybliżeniu taka, jak w populacji generalnej (ICER=ICUR). Nie uwzględniono spadku jakości życia związanego z wystąpieniem działań niepożądanych i objawów choroby (np. obniżenie jakości życia w związku ze świadomością trwania choroby nowotworowej).
- Założono, że różnice pomiędzy populacją badaną i populacją polską nie powinny istotnie wpływać na wyniki oszacowań dotyczących skuteczności leczenia czy utraconych lat życia.
- Dodatkowo obliczono wskaźniki względne. Należy zwrócić uwagę, że te wskaźniki dotyczą wybranego momentu przeprowadzanej analizy i ich wartość z tego powodu jest niska.
- W modelowaniu nie uwzględniano dyskontowania efektów zdrowotnych.
- Dla ułatwienia interpretacji wyników, zaprezentowano je w postaci wykresów uwzględniających ekstrapolacje (w dłuższym i krótszym czasie – w celu lepszej wizualizacji zachodzących zmian).
- Model został przygotowany w arkuszu Excel i stanowi załącznik do niniejszego opracowania.

Założenia do estymacji w horyzoncie badania:

- Za horyzont badania przyjęto ostatni odczytany punkt czasowy na wykresie Kaplana-Meiera, uznany za wiarygodny dla dalszych estymacji.
- Estymowano krzywe OS przy wykorzystaniu rozkładu Weibulla. Parametry rozkładu Weibulla (α , β) obliczono metodą minimalizacji sumy kwadratów błędów (przy pomocy dodatku do programu Microsoft Excel – Solver). Na podstawie parametrów α , β , metodą całkowania (całki oznaczone), oszacowano pola pod krzywymi dla komparatora i ocenianej technologii. Różnica pomiędzy nimi wskazuje na korzyść zdrowotną wyrażoną w LYG.
- Dodatkowo, odnosząc się do zauważalnego wypłaszczenia krzywej przeżycia pacjentów w ramieniu ocenianej technologii (na którą uwagę zwróciły także EMA i NICE), przeprowadzono modelowanie w alternatywnym wariantcie, uwzględniającym podział na dwa okresy estymacji krzywej OS dla Polivy: od rozpoczęcia leczenia do 14 miesiąca i od 14 miesiąca do 32 miesiąca. Podziału dokonano w oparciu o założenie analityków i metodę wizualną (określenie optymalnego momentu podziału – wychwycenie okresu szybkiego spadku OS). Oba okresy estymowano przy wykorzystaniu rozkładu Weibulla, analogicznie do wariantu podstawowego analizy. Na podstawie parametrów α , β , metodą całkowania

(całki oznaczone), oszacowano pola pod krzywymi, które wspólnie odpowiadają LY w horyzoncie badania.

Założenia do estymacji w horyzoncie dożywnym:

- Na podstawie wyżej wymienionych oszacowanych parametrów α , β , obliczono średnie OS w horyzoncie dożywnym, które odpowiadają polom pod krzywymi i tym samym LY w horyzoncie dożywnym dla poszczególnych populacji. Różnica pomiędzy nimi wskazuje na korzyść zdrowotną wyrażoną w LYG.
- W horyzoncie dożywnym również przeprowadzono wariant alternatywny analizy, uwzględniający podział na dwa okresy estymacji krzywej OS dla ocenianej technologii: od rozpoczęcia leczenia do 14 miesiąca i od 14 miesiąca do ukończenia stu lat. Oba okresy estymowano przy wykorzystaniu rozkładu Weibulla. Na podstawie parametrów α , β (tych samych, co w horyzoncie badania), metodą całkowania (całki oznaczone), oszacowano pola pod krzywymi, które wspólnie odpowiadają LY w horyzoncie dożywnym.

Założenia do UN:

- Przeżycie populacji generalnej (dane z GUS) obliczone zostało metodą sumy pól prostokątów, która odpowiada polu pod krzywą i tym samym przewidywanym latom życia w populacji generalnej.
- Przewidywane lata życia dla leku i komparatora odpowiadają średnim OS w horyzoncie dożywnym.
- Na podstawie powyższych wartości określono utracone lata życia związane z chorobą, zyskane lata życia po zastosowaniu nowej opcji postępowania, a także odsetek zyskanych lat życia w stosunku do populacji generalnej.

Założenia dla analizy wrażliwości:

- Zakres niepewności przyjęto na podstawie podanych w badaniu wartości 95% przedziału ufności dla mediany OS w dwóch grupach.
- Z uwagi na ograniczoną dostępność danych dot. przedziałów ufności dla median OS (podane dwa punkty czasowe), w szacowaniu przedziałów ufności dla krzywych przeżyć przyjęto parametr $\alpha=1$ dla rozkładu Weibulla, co oznacza możliwość stosowania trendu wykładniczego.
- Analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym oraz horyzoncie badania, przyjętym w wariancie podstawowym analizy (32 mies.).
- W ramach analiz wrażliwości wykonano kalkulacje dla odpowiednio 5%CI i 95%CI, a także wersję optymistyczną – wynik najlepszy dla leku ocenianego i najgorszy dla komparatora, oraz pesymistyczny vice versa.

Przyjęcie wszystkich wyżej wymienionych założeń będzie przeszacowywać i należy się spodziewać mniejszej efektywności klinicznej niż oszacowana w niniejszym modelu (wersja optymistyczna).

Poniżej przedstawiono dane odczytane z wykresu Kaplana-Meiera przy pomocy GetData Graph Digitizer.

Tabela 16. Prawdopodobieństwo OS w wybranych punktach czasowych dla poszczególnych technologii, odczytane przy pomocy GetData Graph Digitizer

Czas przeżycia		Prawdopodobieństwo przeżycia	
Miesiąc	Lata	Oceniana technologia	Komparator
0	0,00	100%	100%
2	0,17	95%	81%
3,7	0,31	87%	63%
4	0,33	87%	53%
4,7	0,39	79%	50%
6	0,50	79%	38%
8	0,67	68%	34%
8,3	0,69	68%	34%
9	0,75	65%	24%
10	0,83	60%	24%
12	1,00	52%	24%
12,4	1,03	50%	24%
14	1,17	44%	24%

Czas przeżycia		Prawdopodobieństwo przeżycia	
Miesiąc	Lata	Oceniana technologia	Komparator
16	1,33	44%	20%
18	1,50	41%	20%
20	1,67	38%	17%
22	1,83	38%	17%
24	2,00	38%	17%
26	2,17	38%	13%
28	2,33	38%	13%
30	2,50	35%	13%
32	2,67	35%	13%

Źródło: Opracowanie własne na podstawie wykresu Kaplana-Meiera z badania rejestracyjnego GO29365 (NCT 02257567).

7.1.2 Analiza ekonomiczna

Poza założeniami przyjętymi w analizie klinicznej, analiza ekonomiczna uwzględnia dodatkowo następujące punkty:

- Zgodnie z ChPL założono, że oceniana technologia wraz z lekami skojarzonymi będzie przyjmowana w 6 cyklach leczenia.
- Koszty terapii oszacowano zgodnie z metodologią wspólną dla wszystkich ocenianych technologii, która opierała się na wyliczeniu średniej ceny za 1 jednostkę substancji czynnej. W związku z tym, że nie jest to terapia ciągła, oszacowano jej całkowity koszt.
- Na koszt interwencji składał się koszt produktu leczniczego Polivy z [] oraz koszt leków skojarzonych: bendamustyny i rytuksymabu, których limit finansowania jest uwzględniony w Obwieszczeniu MZ z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r.
- Na koszt komparatora składał się koszt bendamustyny i rytuksymabu.
- Nie uwzględniano kosztów dodatkowych, takich jak np. koszty leczenia działań niepożądanych terapii, koszty hospitalizacji. Ze względu na wysoką cenę leku, koszty dodatkowe stanowią niewielką część kosztów całkowitych, co ma niewielki wpływ na ocenę sumaryczną.
- W związku z przyjętym założeniem ICER=ICUR, wskaźniki ICER są obliczane na podstawie wyników oszacowanych inkrementalnych efektów zdrowotnych z części klinicznej.
- W ramach analizy wrażliwości oszacowano minimalny i maksymalny koszt terapii, z uwzględnieniem +/- 20% ceny podstawowej ocenianej technologii. Koszt leków skojarzonych (które stanowią również koszt komparatora) był stały.
- W modelowaniu nie uwzględniano dyskontowania kosztów.

W celu ułatwienia interpretacji wyników analizy dodatkowo obliczono:

- wskaźnik efektywności, uwzględniający wysokość ustawowego progu opłacalności kosztowej (3 PKB/QALYG). Wartości powyżej 1 LYG identyfikują interwencje efektywne kosztowo, im mniejsza wartość, tym gorsza efektywność.
- % ceny leku efektywnego kosztowo – wskaźnik ten informuje jaka część ceny, przy powyższych założeniach, mogłaby być uznana za efektywną.

7.1.3 Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

Poniżej przedstawiono oszacowanie kosztów terapii i komparatora (Tabela 17).

Przyjęto, że oceniana technologia stosowana jest jako cykl leczenia i obliczono koszt terapii złożonej z liczby cykli przewidzianej w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Do obliczeń przyjęto dawki dobowe zalecane w ChPL dla pacjenta o średniej masie ciała równej 70 kg.

Tabela 17. Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

Substancja czynna	Dawka na podanie [mg]	Cykl [dni]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli	Cena za mg [PLN]	Koszt terapii [PLN]
1	2	3	4	5	6	7=2x4x5x6
Oceniana technologia: Polivy + BEN + RTX						
Polatuzumab wedotyna	126,0	21	1	6		
Chlorowodorek bendamustyny	163,6	21	2	6	3,01	5 901
Rytuksymab	681,8	21	1	6	5,84	23 900
					RAZEM:	
Komparator: BEN + RTX						
Chlorowodorek bendamustyny	163,6	21	2	6	3,01	5 901
Rytuksymab	681,8	21	1	6	5,84	23 900
					RAZEM:	29 801

Źródło: Opracowanie własne.

7.1.4 Model farmakoekonomiczny -wyniki

Model został przygotowany w arkusz Excel i stanowi załącznik do niniejszego opracowania.

7.1.5 Analiza kliniczna

Tabela 18 przedstawia oszacowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej w jednostkach utraconych lat życia związanych z chorobą. Dodatkowo obliczono, jaką część przewidywanej dla populacji generalnej długości życia zyskuje pacjent dzięki dołączeniu ocenianej technologii do leczenia BR.

Tabela 18. Wyniki analiz niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej (UN)

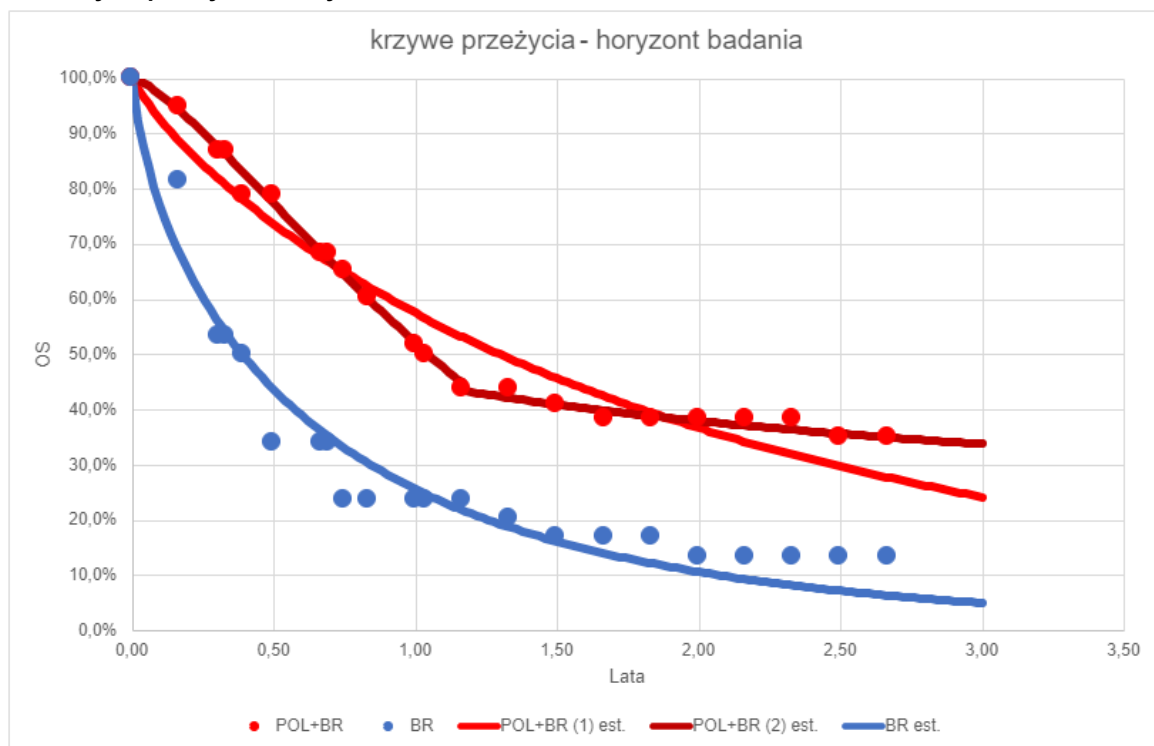
	Populacja generalna	POL+BR (1)	POL+BR (2)	BR
Przewidywane lata życia (LY)	15,69	2,15	7,00	0,80
Utracone lata życia związane z chorobą	ND	13,54	8,69	14,89
Zyskane lata życia związane z zastosowaniem nowej interwencji	ND	1,35	6,20	ND
Procent zyskanych lat życia (w stosunku do przeżycia populacji generalnej)	ND	9%	39%	ND

(1) wariant podstawowy; (2) wariant alternatywny uwzględniający zmianę estymacji po 14 miesiącu.

Źródło: Opracowanie własne.

Poniżej (**Error! Reference source not found., Error! Reference source not found.**) przedstawiono krzywe przeżycia w horyzoncie badania i dożywotnim.

Rysunek 4. Krzywe przeżycia w horyzoncie badania



Źródło: Opracowanie własne.

Rysunek 5. Krzywe przeżycia w horyzoncie dożywotnim



Źródło: Opracowanie własne.

Oszacowany efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia w horyzoncie badania i dożywotnim przedstawia Tabela 19.

Tabela 19. Zyskane lata życia w horyzoncie badania oraz w horyzoncie dożywności

Horyzont badania						Horyzont dożywności					
LY	POL+ BR (1)	POL+ BR (2)	BR	LYG (1)	LYG (2)	LY	POL+ BR (1)	POL+ BR (2)	BR	LYG (1)	LYG (2)
Minimalny (5%CI)	0,990	ND	0,444	0,547	ND	Minimalny (5%CI)	1,082	ND	0,445	0,637	ND
Oczekiwany	1,426	1,433	0,707	0,719	0,726	Oczekiwany	2,154	6,999	0,801	1,353	6,197
Maksymalny (95%CI)	1,925	ND	0,929	0,996	ND	Maksymalny (95%CI)	3,847	ND	0,998	2,849	ND
Optymistyczny	1,925	ND	0,444	1,481	ND	Optymistyczny	3,847	ND	0,445	3,402	ND
Pesymistyczny	0,990	ND	0,929	0,061	ND	Pesymistyczny	1,082	ND	0,998	0,084	ND
LYG horyzont badania/dożywności			53,1%								

(1) wariant podstawowy; (2) wariant alternatywny uwzględniający zmianę estymacji po 14 miesiącu.

Źródło: Opracowanie własne.

Poniżej (Tabela 20) przedstawiono miary efektu obliczone na podstawie danych z badania rejestracyjnego Polivy.

Tabela 20. Wyniki analizy klinicznej – miary efektu

	Lek	Komparator	
Czas [lata]	2,67	2,67	
OS	0,35	0,13	
zgony (EER, CER)	0,65	0,87	1-OS
ARR	0,22		EER-CER
NNT	4,61		1/ARR
RRR	0,25		ARR/CER
RR	0,75		EER/CER
Odds	1,85	6,45	EER/OS;CER/OS
OR	0,29		EO/CO
LY	1,80	1,51	wg trapezu
LYG	0,29		

Źródło: Opracowanie własne.

PODSUMOWANIE:

Oszacowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej dotyczy populacji w wieku 69 lat (wartość przyjęta za medianą wieku pacjentów w badaniu rejestracyjnym – wartość uśredniona dla grupy interwencji i komparatora), dla której przewidywane lata życia wynoszą ok. 16 lat.

Przewidywane lata życia oszacowano odpowiednio na 2,15 lat dla POL+BR (1), 7,00 lat dla POL+BR (2) i 0,80 roku dla komparatora. UN oszacowano jako utracone lata życia spowodowane chorobą, które przy zastosowaniu komparatora wynoszą 14,89 lat. Utracone lata życia przy stosowaniu ocenianej technologii w wariancie podstawowym wynoszą 13,4 lat, natomiast w wariancie alternatywnym 8,69 lat.

Oszacowana wartość oczekiwana inkrementalnego efektu zdrowotnego w postaci zyskanych lat życia (LYG) dla terapii POL+BR (1) wyniosła 0,719 LYG (95%CI: 0,547–0,996); w wariancie optymistycznym: 1,481 LYG; w wariancie pesymistycznym: 0,061 LYG), a dla terapii POL+BR (2) wyniosła 0,726 (nie oszacowano 95%CI, wariantu optymistycznego i pesymistycznego).

7.1.6 Analiza ekonomiczna

Zgodnie z ChPL założono, że oceniana technologia wraz z lekami skojarzonymi będzie przyjmowana w 6 cyklach leczenia. W związku z powyższym oszacowano jej całkowity koszt – jednakowy dla horyzontu badania i horyzontu dożywności (Tabela 17). Oszacowany koszt terapii w wariantach +/- 20% ceny podstawowej

ocenianej technologii, przy założeniu stałych kosztów leków skojarzonych i komparatora, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Oszacowanie kosztów terapii

Wariant	POL+BR [PLN]	BR [PLN]	Różnica [PLN]
Minimalny (-20% POL)		29 801	
Średni		29 801	
Maksymalny (+20% POL)		29 801	

Źródło: Opracowanie własne.

Poniższe tabele (Tabela 22 i (1) wariant podstawowy.

Źródło: Opracowanie własne.

Tabela 23) przedstawiają oszacowanie inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów i jego porównanie do aktualnego progu efektywności kosztów.

Tabela 22. Oszacowanie ICER [PLN/LYG] – wariant dla POL+BR (1)

Współczynnik efektywności kosztów dla stałego efektu zdrowotnego (oczekiwany LYG) przy zmianie kosztów			Współczynnik efektywności kosztów dla stałego kosztu (oczekiwany koszt) przy zmianie efektów zdrowotnych				
Horyzont badania	ICER	ICER/próg	Horyzont badania	ICER	ICER/próg	Korzyść zdrowotna za 3 PKB	% ceny leku - efektywne kosztowo
Dla minimalnego kosztu			Dla optymistycznego LYG				
Dla oczekiwanego kosztu			Dla oczekiwanego LYG				
Dla maksymalnego kosztu			Dla pesymistycznego LYG				
Horyzont dożywności	ICER	ICER/próg	Horyzont dożywności	ICER	ICER/próg	Korzyść zdrowotna za 3 PKB	% ceny leku - efektywne kosztowo
Dla minimalnego kosztu			Dla optymistycznego LYG				
Dla oczekiwanego kosztu			Dla oczekiwanego LYG				
Dla maksymalnego kosztu			Dla pesymistycznego LYG				

(1) wariant podstawowy.

Źródło: Opracowanie własne.

Tabela 23. Oszacowanie ICER [PLN/LYG] – wariant alternatywny dla POL+BR (2)

Współczynnik efektywności kosztów dla stałego efektu zdrowotnego (oczekiwany LYG) przy zmianie kosztów			Współczynnik efektywności kosztów dla stałego kosztu (oczekiwany koszt) przy zmianie efektów zdrowotnych				
Horyzont badania	ICER	ICER/próg	Horyzont badania	ICER	ICER/próg	Korzyść zdrowotna za 3 PKB	% ceny leku - efektywne kosztowo
Dla minimalnego kosztu	■	■	Dla optymistycznego LYG	ND	ND		
Dla oczekiwanego kosztu	■	■	Dla oczekiwanego LYG	■	■	■	■
Dla maksymalnego kosztu	■	■	Dla pesymistycznego LYG	ND	ND		
Horyzont dożywni	ICER	ICER/próg	Horyzont dożywni	ICER	ICER/próg	Korzyść zdrowotna za 3 PKB	% ceny leku - efektywne kosztowo
Dla minimalnego kosztu	■	■	Dla optymistycznego LYG	ND	ND		
Dla oczekiwanego kosztu	■	■	Dla oczekiwanego LYG	■	■	■	■
Dla maksymalnego kosztu	■	■	Dla pesymistycznego LYG	ND	ND		

(2) wariant alternatywny uwzględniający zmianę estymacji po 14 miesiącu.

Źródło: Opracowanie własne.

PODSUMOWANIE:

Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER wyniósł: ■ PLN/LYG w horyzoncie badania (dla POL+BR (2): ■ PLN/LYG) i ■ PLN/LYG w horyzoncie dożywnim (dla POL+BR (2): ■ PLN/LYG), przekraczając próg opłacalności kosztowej odpowiednio o ■ razy.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono dla różnych wariantów inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów. Dla terapii POL+BR (1) oszacowany współczynnik efektywności kosztów dla stałego efektu zdrowotnego przy zmianie kosztów mieścił się w zakresie ■ PLN/LYG w horyzoncie badania i ■ PLN/LYG w horyzoncie dożywnim, nie przekraczając progu efektywności kosztowej. Oszacowane oczekiwane współczynniki efektywności kosztów dla stałego kosztu przy zmianie efektów zdrowotnych wynoszą ok. ■ PLN/LYG w horyzoncie badania oraz ■ PLN/LYG w horyzoncie dożywnim i nie przekraczają progu efektywności kosztowej.

Dla wariantu alternatywnego POL+BR (2) oszacowany współczynnik efektywności kosztów dla stałego efektu zdrowotnego przy zmianie kosztów mieścił się w zakresie ■ PLN/LYG w horyzoncie badania i ■ PLN/LYG w horyzoncie dożywnim, nie przekraczając progu efektywności kosztowej. Oszacowane oczekiwane współczynniki efektywności kosztów dla stałego kosztu przy zmianie efektów zdrowotnych wynoszą ok. ■ PLN/LYG w horyzoncie badania oraz ok. ■ PLN/LYG w horyzoncie dożywnim i nie przekraczają progu efektywności kosztowej.

8 Ocena niepewności wnioskowania

8.1 Niepewność metodyki materiału dowodowego

Analizując ocenę Europejskiej Agencji Leków można wskazać na następujące ograniczenia badań:

- Dane pochodzą z badania II fazy, przeprowadzonym z udziałem z niewielkiej, niejednorodnej grupy pacjentów pod względem rokowania (w rekomendacji HAS 2020 wskazano, że szczególności pod względem: przyczyny niekwalifikowania się do przeszczepienia komórek macierzystych oraz czynników prognostycznych choroby), N=80;
- Badanie rejestracyjne było badaniem otwartym, a punkty końcowe oceniane były zarówno przez niezależny komitet oceniający jak i przez badacza. Wyniki oceny badacz należy traktować z ostrożnością z uwagi na możliwość subiektywnej oceny;
- Nie oceniano punktów końcowych związanych z jakością życia pacjentów. W rekomendacji HAS 2020 podkreślono, iż jest to ograniczenie ze względu zdarzenia niepożądane obserwowano w grupie pacjentów stosujących polatuzumab wedotyny, w szczególności występowanie obwodowej neutropatii;
- W omawianym badaniu eksploracyjnym fazy Ib/II nie postawiono żadnej właściwej hipotezy statystycznej (nie testowano hipotezy superiority lub non-inferiority). W ChPL Polivy przedstawiono informację, że OS i PFS (ocenił przez badacza) były eksploracyjnymi punktami końcowymi, niekontrolowanymi prawdopodobieństwem popełnienia błędu pierwszego rodzaju;

EMA wskazuje, iż dostępne dane są niekompletne i niezbędne są dodatkowe dane, aby potwierdzić rozmiar i czas trwania efektu w większej populacji. Z tego powodu Komitet ds. Produktów Leczniczych podjął decyzję o przyznaniu warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

W dokumencie EPAR przedstawiono rozbieżne stanowiska członków CHMP z dnia 14 listopada 2019 r., którzy nie zgodzili się z pozytywną opinią CHMP zalecającą przyznanie warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu preparatu Polivy.

W pierwszej rozbieżnej opinii wskazano, że nie ma pewności, czy produkt leczniczy Polivy ma podobną lub większą skuteczność niż dostępne terapie dla populacji docelowej oraz wskazano, że przy zróżnicowanym profilu bezpieczeństwa i/lub poprawie opieki nad pacjentem oceniana technologia nie jest uznawana za MTA (major therapeutic advantage) *per se*.

W drugiej rozbieżnej opinii podkreślono, że skuteczność preparatu Polivy nie została odpowiednio wykazana. W konsekwencji bilans korzyści do ryzyka nie okazał się pozytywny. W opinii wskazano na: niską liczebność populacji, eksploracyjny charakter badania, wykazany niespodziewany wzrost OS o nominalnej istotności statystycznej, faworyzowanie ramienia eksperymentalnego biorąc pod uwagę parametry wyjściowe oraz niepewność dot. wyników skuteczności.

W rozdziale 12.3 „EPAR - Rozbieżne stanowiska członków CHMP” przedstawiono oryginalne teksty rozbieżnych stanowisk członków CHMP.

8.2 Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*)

Według danych przedstawionych w EPAR Polivy spośród wszystkich pacjentów włączonych do badań rejestracyjnych produktu leczniczego Polivy, rasy kaukaskiej było 57 z 80 (71,3 %) uczestników. Badania nie były przeprowadzane na terenie Polski (ośrodki badawcze znajdowały się na terenie Stanów Zjednoczonych, Kanady, Hiszpanii, Wielkiej Brytanii, Francji, Włoch, Niemiec, Holandii, Czech, Węgier, Turcji, Korei Południowej oraz Australii).

8.3 Niepewność założeń modelu ekonomicznego

8.3.1 Ocena niepewności statystycznej

Procedura odczytu i odwzorowania przebiegu krzywych przeżycia została wykonana w środowisku R przy użyciu pakietu IPDfromKM. Jest to metoda odtworzenia pierwotnych danych na podstawie opublikowanych krzywych przeżycia Kaplana-Meiera. Wybór pakietu podyktowany był możliwością pracy w jednym środowisku analitycznym bez konieczności eksportowania danych z innych źródeł oraz celowością użytkowania pakietu do pracy z krzywymi przeżycia Kaplana-Meiera.

W celu oceny dokładności oznaczania współrzędnych punktów z krzywych przeżycia Kaplana-Meiera otrzymane wyniki porównano z wynikami otrzymanymi z innych dostępnych programów do digitalizacji wykresów. Wyniki porównania świadczyły o lepszym dopasowaniu oznaczonych współrzędnych przy użyciu pakietu IPDfromKM.

W procedurze odczytu i odwzorowania przebiegu krzywych przeżycia miały miejsce poniższe etapy:

1. Ekstrakcja współrzędnych punktów z krzywych przeżycia Kaplana-Meiera - funkcja *getpoints()*
2. Wstępne przetwarzanie odczytanych współrzędnych - funkcja *preprocess()*
3. Rekonstrukcja pierwotnych danych - funkcja *getIPD()*
4. Wizualizacja odwzorowanych krzywych przeżycia - funkcja *survreport()*

1. Ekstrakcja współrzędnych punktów z krzywych przeżycia Kaplana-Meiera - funkcja *getpoints()*

Wykres źródłowy (z abstraktu Sehn 2020) został zaimportowany do środowiska R funkcją *getpoints()*. Jako argumenty funkcji wprowadzono odczytane z wykresu wartości maksymalne i minimalne dla osi x i y. Następnie zdefiniowano dwa obiekty reprezentujące krzywe przeżycia nadając im nazwy zgodne z zastosowanym schematem leczenia.

W wyniku zastosowania funkcji obraz w postaci wykresu z krzywymi przeżycia został wczytany do okna wykresów w celu ręcznego oznaczenia współrzędnych punktów przebiegu krzywych przeżycia. Dla każdej z krzywych przeżycia oznaczono wartości minimalne i maksymalne osi x i y oraz współrzędne punktów poprzez kliknięcia na krzywej, dążąc do oznaczenia wszystkich punktów załamania krzywej. Wynikiem funkcji był dwukolumnowy zestaw współrzędnych punktów oznaczonych na krzywej przeżycia Kaplana-Meiera wymagany przez funkcję *preprocess()*.

2. Wstępne przetwarzanie odczytanych współrzędnych - funkcja *preprocess()*

Do wstępnego przetwarzania danych wykorzystano funkcję *preprocess()*. Dla zdefiniowanych wcześniej obiektów użyta funkcja przetworzyła następujące dane będące argumentami funkcji:

- dwukolumnowy zestaw współrzędnych punktów będący wynikiem funkcji *getpoint()*
- ręcznie wprowadzone dane z tabeli „number at risk” w postaci wektorów „nrisk” jako liczba osób z zagrożeniu oraz „trisk” jako interwał czasowy dla tych osób
- ręcznie wprowadzone dane dotyczące początkowej liczby osób w postaci wektora „total pts”

Dodatkowo, określono skalę osi y wpisując wartość maksymalną jako 1, w ujęciu wartości dziesiętnych. W wyniku zastosowania funkcji otrzymano zbiór danych w formacie wymaganym przez funkcję *getIPD()*.

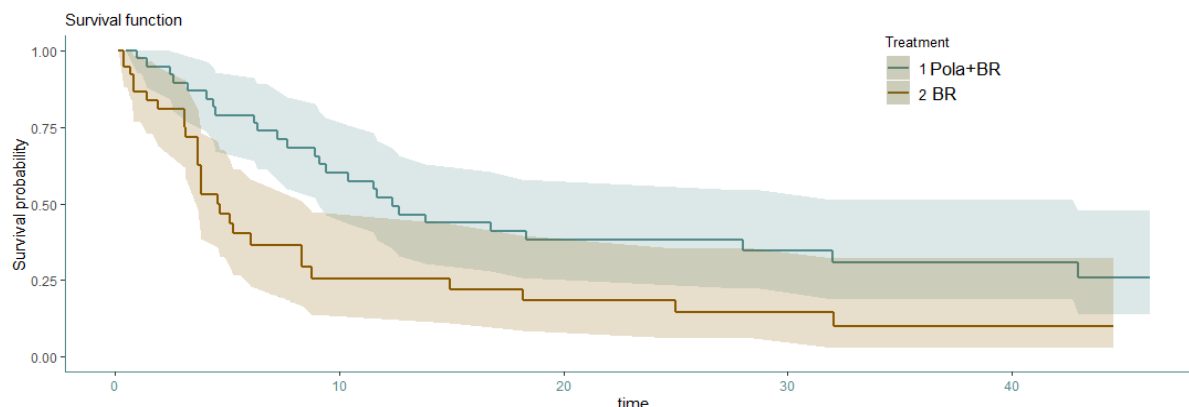
3. Rekonstrukcja pierwotnych danych - funkcja *getIPD()*

Dla obiektów zwróconych przez funkcję *preprocess()* przypisane zostały następujące etykiety identyfikacyjne: 1 dla schematu Pola+BR i 2 dla schematu BR. Do rekonstrukcji pierwotnych danych użyto funkcję *getIPD()*. W wyniku zastosowania funkcji otrzymano zrekonstruowane dane osób, na podstawie których zostały wykreślone odwzorowane krzywe przeżycia Kaplana-Meiera.

4. Wizualizacja odwzorowanych krzywych przeżycia - funkcja *survreport()*

Na podstawie danych uzyskanych z przeprowadzonej procedury zostały wykreślone krzywe przeżycia Kaplana-Meiera.

Wykres 1. Odzworowane krzywe przeżycia Kaplana-Meiera



Źródło: Opracowanie własne na podstawie zrekonstruowanych danych

Ocenę różnic w prawdopodobieństwie przeżycia pomiędzy odzworowanymi krzywymi przeprowadzono w oparciu o porównanie wykreślonych przedziałów ufności. Na podstawie dokonanej oceny wizualnej można przyjąć brak istotnych różnic w prawdopodobieństwie przeżycia pomiędzy krzywymi.

8.4 Przegląd opublikowanych analiz HTA

Wyszukiwanie opracowań HTA przeprowadzono w dniu 14.01.2021 r. przy zastosowaniu następujących słów kluczowych: „polivy”, „polatuzumab”. Wyszukiwaniem objęto strony internetowe następujących agencji i organizacji:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>
- Walia – <https://awmsg.nhs.wales/>
- Irlandia – <https://www.hiqa.ie/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- 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>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>
- Medline via PubMed - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

Szczegóły przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 24. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
NICE 2020 (Anglia)	Populacja: dorośli pacjenci z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Typ analizy: CEA. Perspektywa: płatn ka. Horyzont: dożywotni Dyskontowanie: 3,5% / rok (koszty i wyniki zdrowotne).	POL + BEN + RTX vs. BEN + RTX	<u>Oszacowanie wnioskodawcy:</u> ICER: 35 663 GBP/QALY; <u>Oszacowanie NICE:</u> ICER: 47 101 GBP/QALY
SMC 2020 (Szkocja)	Populacja: dorośli pacjenci z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.	POL + BEN + RTX vs. BEN + RTX	<u>Oszacowanie SMC:</u> ICER: 27 396 GBP/QALY

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
	Typ analizy: CUA. Perspektywa: płatnik i społeczna Horyzont: dożywni (45 lat) Dyskontowanie: 3,5%/rok (koszty i wyniki zdrowotne)		
ZiN 2020 (Holandia)	Populacja: dorośli pacjenci z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Typ analizy Zorginstituut: CEA. Perspektywa: społeczna (płatnika + pacjenta + społeczna) Horyzont: dożywni Dyskontowanie: 4%/rok (koszty) i 1,5%/rok (wyniki zdrowotne) Próg opłacalności: 80 000 EUR/QALY	POL + BEN + RTX vs. BEN + RTX	<u>Oszacowanie Zorginstituut Nederland:</u> ICER: 48 477 EUR/QALY 39 754 EUR/LYG QALYG: 1,13 LYG:1,38
G-BA 2020 (Niemcy)	Populacja: dorośli pacjenci z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.	POL + BEN + RTX vs. BEN + RTX	Z uwagi na status leku sierocznego nadany w procesie dopuszczenia do obrotu przez EMA, przyjmuje się, że lek ma dodatkową korzyść zdrowotną (w dossier refundacyjnym nie jest wymagane przedłożenie dowodów na dodatkową korzyść zdrowotną, ani przedstawianie komparatorów). Koszty terapii: 105 821,59 EUR/ pacjenta Liczba pacjentów: Ok. 730-1560
TLV 2020 (Szwecja)	Populacja: dorośli pacjenci z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. <u>Założenia analizy:</u> - Do oszacowania OS i PFS zastosowano model mieszaniny z rozkładem logistycznym. - Szacunkowy odsetek wyleczonych pacjentów wynosi 22,3 % (POL + BEN + RTX) i 0 % dla pacjentów leczonych BEN + RTX. - Wyleczeni pacjenci mają takie samo ryzyko śmiertelności jak normalna populacja. - Przydatne użyteczności dla pacjentów z PFS i PD są oparte na badaniu Yescarta, ZUMA-1. - Zakłada się, że pacjenci w PFS po 2 latach przejdą do poziomu jakości życia na poziomie populacji normalnej. - Szacunkowe koszty są oparte na dostępności fiolek 140 mg i 30 mg - Koszt SCT i CAR-T nie jest uwzględniany w kolejnych terapiach	POL + BEN + RTX vs. BEN + RTX	<u>Wyniki inkrementalne (szacunki TLV):</u> Koszty farmaceutyczne: 514 913 SEK Inne koszty opieki zdrowotnej: 5 402 SEK Koszty całkowite: 520 315 SEK Zyskane QALY: 2,18 Koszt / LYG: 173 862 SEK Koszt /QALY: 238 676 SEK
HAS 2020 (Francja)	Populacja: dorośli pacjenci z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Typ analizy: CUA Horyzont: 10 lat	POL + BEN + RTX vs. Standardowa chemioterapia	<u>Oszacowania wnioskodawcy:</u> ICER: 43 104 EUR/QALY
Patel²² 2020 <i>Konflikt interesów: przedstawiono DKl</i>	Analiza oparta na modelu Markova <u>Horyzont czasowy:</u> dożywni <u>Dyskontowanie:</u> 3%/rok (koszty i efekty) <u>Perspektywa:</u> US	POL + BEN + RTX vs. BEN + RTX	<u>Wynik inkrementalne:</u> ICER: 52 519 USD/QALY

²² "Cost-effectiveness of polatuzumab vedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma" [Patel 2020](#)

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
<u>Źródło finansowania:</u> American Society of Hematology Physician-Scientist Career Development Award	<u>Próg opłacalności:</u> 100 000 USD/QALY <u>Populacja:</u> - mediana wieku: 69 lat (66% mężczyźni) - nawrotowy/oporny rozlany chłoniak z dużych komórek B - mediana liczby terapii: 2 - brak kwalifikacji do szczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych <u>Źródło danych:</u> badanie GO29365 i follow-up (1 rok)		Koszty: 92 641 USD Efekty zdrowotne: 1,76 QALY
Betts 2020²³ <u>Konflikt interesów:</u> przedstawiono DK1 <u>Źródło finansowania:</u> Genentech Inc.; Analysis Group, Inc	<u>Horyzont czasowy:</u> dożywotni (50 lat) <u>Dyskontowanie:</u> 3%/rok (koszty i efekty) <u>Perspektywa:</u> US ('third-party payer's perspective') <u>Typ analizy:</u> CEA <u>Populacja:</u> - pacjenci z nawrotowym/opornym rozlanym chłoniakiem z dużych komórek B niekwalif kujący się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych - wiek > 18 lat - przejście co najmniej 1 terapii <u>Źródła danych:</u> badanie GO29365 <u>Data odjęcia danych:</u> 15.03.2019 r.	POL + BEN + RTX vs. BEN + RTX	<u>Wynik inkrementalne:</u> ICER= 35 864 USD/QALY ICUR= 29 881 USD/LY LYG: 3,09 Inkrementalny efekt = 2,57 QALY Inkrementalny koszt= 92 329 USD

G-BA - Gemeinsamer Bundesausschuss; **HAS** - Haute Autorité de santé; **IGWiG** - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; **NICE** - National Institute for Health and Care Excellence; **SMC** - Scottish Medicines Consortium; **TLV** - Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket; **ZiN** - Zorginstituut Nederland

W wyniku przeglądu analiz ekonomicznych odnaleziono 6 opracowań HTA krajowych agencji (Anglia, Szkocja, Holandia, Niemcy, Szwecja i Francja). Dokonano również wyszukiwania analiz HTA poprzez Medline (baza PubMed). Zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w tabeli poniżej. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania i selekcji odnalezionych publikacji do przeglądu włączono dwie analizy (Patel 2020, Betts 2020).

Tabela 25. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed - 15.01.2021 r.

Zapytanie	Liczba trafień
(((((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA))	1 397 616
Polivy	249
(((((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)) AND (Polivy)	7

WNIOSKI:

Odnalezione wartości ICUR:

- Anglia: 47 101 GBP/QALY
- Szkocja: 27 396 GBP/QALY
- Holandia: 48 477 EUR/QALY
- Szwecja: 238 676 SEK/QALY
- Francja: 43 104 EUR/QALY
- Patel 2020: 52 519 USD/QALY
- Betts 2020: 35 864 USD/QALY

²³ US cost-effectiveness of polatuzumab vedotin, bendamustine and rituximab in diffuse large B-cell lymphoma” [Betts 2020](#)

Agencja niemiecka, zgodnie z przepisami ustawy, w przypadku leków uznanych przez EMA za sieroce przygotowuje obliczenia jedynie liczby pacjentów i kosztów terapii, które wyniosły 105 821,59 EUR/ pacjenta, natomiast oszacowana liczba pacjentów to od 730 do 1560 osób rocznie. Ewentualna ocena ekonomiczna, będzie przeprowadzona jeśli po pierwszych 12 miesiącach kalendarzowych od wprowadzenia terapii do refundacji jej koszt przekroczy 50 mln euro.

8.5 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia aktualnych rekomendacji refundacyjnych, przeprowadzono 15.01.2021 r., wyszukiwanie przy zastosowaniu następujących słów kluczowych: „Polivy”, „polatuzumab”. Wyszukiwaniem objęto strony internetowe następujących agencji i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.igwiq.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

Wyniki wyszukiwania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Polivy

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2020	Leczenie nawrotowego lub opornego na leczenie rozlanego chłoniaka z dużych komórek B u dorosłych, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych	<u>Warunkowa pozytywna</u> Nie ma standardowego leczenia nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka rozlanego z dużych komórek B u osób, które nie mogą mieć wykonanego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Można im zaproponować rytuksymab z bendamustyną, chociaż nie jest to standardowa opieka w NHS. Dowody kliniczne wskazują, że u osób otrzymujących polatuzumab wedotyny plus rytuksymab i bendamustynę czas bez progresji choroby jest dłuższy niż u osób otrzymujących terapię bez polatuzumabu wedotyny. Analiza kliniczna potwierdziła także, że ci pacjenci żyją dłużej. Uważa się, że polatuzumab wedotyny plus rytuksymab i bendamustyna są lekami przedłużającymi życie u schyłku życia. Szacunki opłacalności mieszczą się w zakresie, który NICE uznaje za dopuszczalne wykorzystanie zasobów NHS. Dlatego zaleca się stosowanie polatuzumabu wedotyny z rytuksymabem i bendamustyną. Zaleca się jedynie wtedy, gdy spółka dostarczy polatuzumab wedotyny zgodnie z ustaleniami biznesowym.
SMC 2020	W skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem do leczenia dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie są kandydatami do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych.	<u>Warunkowa pozytywna</u> Polatuzumab wedotyny (Polivy) jest dopuszczony do tymczasowego użytku w NHS Scotland, biorąc pod uwagę bieżącą ocenę i ponowną ocenę w przyszłości. Ta rekomendacja ma zastosowanie wyłącznie w kontekście zatwierdzonej umowy NHS Scotland Patient Access Scheme (PAS) zapewniającej wyniki dotyczące opłacalności, na podstawie których podjęto decyzję, lub PAS / cenę katalogową, która jest równoważna lub niższa.
ZiN 2020	W skojarzeniu w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie są kandydatami do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych.	<u>Warunkowa pozytywna</u> Ze względu na spodziewane wysokie koszty Minister umieścił lek, w tym wskazaniu, w grupie leków do dodatkowej oceny ²⁴ . Zorginstituut radzi Ministrowi, aby włączył polatuzumab wedotyny do podstawowego pakietu tylko po wynegocjowaniu ceny.

²⁴ Z jez. niderlandzkiego: „Sluis voor dure geneesmiddelen”

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
G-BA 2020	Polatuzumab wedotyny jest lekiem stosowanym w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych	<p><u>Wstępnie pozytywna</u></p> <p>Zgodnie z art. 35a ust. 1 klauzula 11 księgi V kodeksu socjalnego, dodatkowe korzyści z leku sierocego uważa się za potwierdzone ze względu na rejestrację. Odpowiednie zarządzenie od G-BA do IQWiG ogranicza się do oceny dokumentacji przedsiębiorstwa wyłącznie w odniesieniu do informacji o liczbie pacjentów w docelowej populacji ustawowego ubezpieczenia zdrowotnego i kosztach leczenia dla ustawowych zakładów ubezpieczeń zdrowotnych. G-BA stwierdziła niewymierną dodatkową korzyść dla polatuzumabu wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem w porównaniu z bendamustyną w skojarzeniu z rytuksymabem.</p>
TLV 2020	Leczenie dorosłych pacjentów z rozlanym chłoniakiem z dużych komórek B, którzy mają nawrót choroby lub nie odpowiadają na leczenie i którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia komórek macierzystych krwi w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem.	<p><u>Nie rozstrzygnięto</u></p> <p>„Na tej podstawie bardzo trudno jest oszacować względny efekt, tj. działanie leku Polivy w połączeniu z bendamustyną i rytuksymabem, w stosunku do alternatywnych rozwiązań porównawczych. W związku z tym TLV przedstawia analizy scenariuszy, w których zmienny jest głównie efekt względny. Gdy Polivy jest dostępny tylko w opakowaniach po 140 mg, TLV szacuje, że inkrementalny koszt na rok życia skorygowany o jakość dla Polivy w połączeniu z bendamustyną i rytuksymabem wynosi od 830 000 do 1 650 000 SEK w porównaniu z bendamustyną i rytuksymabem. Gdy dostępne będą opakowania 30 mg, szacunki te spadną do między 620 000 a 1 230 000 SEK za każdy rok życia skorygowany o jakość²⁵.”</p>

²⁵ Dosłowne tłumaczenie z języka szwedzkiego przy użyciu Google Translate z dokumentu opublikowanego na stronie TLV

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2020	Leczenie, w połączeniu z bendamustyną i rytuksymabem, dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych	<p><u>Negatywna</u></p> <p>Opinia nieprzychylna do refundacji w połączeniu z bendamustyną i rytuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Rzeczywista korzyść ze stosowania preparatu Polivy jest niewystarczająca, aby uzasadnić refundację technologii.</p> <p><u>Argumenty, na podstawie których wydano negatywną opinię:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • metodologiczna słabość danych klinicznych uzyskanych z wielokohortowego badania fazy I/II, w tym eksploracyjnej fazy randomizowanej (bez hipotezy superiority lub non-inferiority) przeprowadzonej z preparatem polatuzumabu wedotyny w postaci płynu (który nie został dopuszczony do obrotu, rejestracja EMA dotyczyła postaci liofilizowanej – przyp. analityka) oraz przeprowadzonej na ograniczonej liczbie pacjentów, którzy byli heterogenni pod względem poprzedniej linii leczenia (min: 1; maks: 7); • brak klinicznego znaczenia komparatora wybranego dla randomizowanej fazy (BEN+RTX), mało stosowanego we Francji, a także pierwszorzędnego punktu końcowego (odsetek odpowiedzi całkowitej) w sytuacji klinicznej, w której całkowity czas przeżycia i dane dotyczące jakości życia byłyby bardziej odpowiednie; • niepewność w odniesieniu do wskaźnika odpowiedzi całkowitej, oszacowanego na poziomie 40% u pacjentów leczonych POL+BEN+RTX w porównaniu z 17,5% u pacjentów leczonych BEN+RTX, biorąc pod uwagę brak równowagi obserwowany między tymi dwoma ramionami, która może faworyzować ramię POL+BEN+RTX (szczególnie w odniesieniu do przyczyn niekwalifikowania się do przeszczepienia i czynników prognostycznych choroby); • brak solidnego wykazania wydłużenia przeżycia całkowitego w porównaniu z BEN+RTX; • nie zbierano danych dotyczących jakości życia, mimo że niektóre działania niepożądane polatuzumabu wedotyny mogą mieć wpływ na jakość życia (w szczególności neuropatia obwodowa); • niepewność co do postaci liofilizowanej (zarejestrowana postać), dla której dane są bardzo ograniczone (nieporównawcza kohorta 42 pacjentów z wynkami skuteczności, które wydają się być gorsze od obserwowanych w fazie randomizowanej z preparatem w postaci płynu); • porównania pośrednie przedstawione przez firmę farmaceutyczną nie pozwalają na ilościowe określenie wpływu polatuzumabu wedotyny w porównaniu z terapiami referencyjnymi (polichemioterapia typu R-GemOX lub terapia za pomocą CAR-T). <p>Komitet podkreśla, że wyniki trwającego badania III fazy POLARGO oceniającego bezpieczeństwo i skuteczność polatuzumabu wedotyny w skojarzeniu z rytuksymabem, gemcytabiną i oksaliplatiną (R-GemOx) w porównaniu z samym R-GemOx mogą odpowiedzieć na pytania zadane przez Komitet w odniesieniu do roli POLIVY (polatuzumab wedotyny) w leczeniu pacjentów z nawrotowym / opornym na leczenie DLBCL, którzy nie są kandydatami do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych.</p>

G-BA - Gemeinsamer Bundesausschuss; HAS - Haute Autorité de santé; NICE - National Institute for Health and Care Excellence; SMC - Scottish Medicines Consortium; TLV - Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket; ZiN - Zorginstituut Nederland

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania ocenianej technologii.

Pozytywne rekomendacje refundacyjne wydały agencje działające w Anglii i Szkocji. NICE wskazał na brak alternatywnej terapii u pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie rozlanym chłoniakiem z dużych komórek B, którzy nie mogą mieć przeszczepionych krwiotwórczych komórek macierzystych. Analiza kliniczna wskazała, na wydłużenie czasu życia i czasu wolnego od progresji u pacjentów stosujących terapię skojarzoną polatuzumabu z rytuksymabem i bendamustyną. Holenderska agencja także uznała korzyść kliniczną płynącą z terapii produktem Polivy, z zastrzeżeniem włączenia leku po wynegocjowaniu ceny i umieszczeniu produktu w grupie leków monitorowanym ze względu na spodziewane wysokie koszty terapii. W Niemczech z uwagi na status leku sierocznego nadany w procesie dopuszczenia do obrotu przez EMA, przyjmuje się, że lek ma dodatkową korzyść zdrowotną (w dossier refundacyjnym nie jest wymagane przedłożenie dowodów

na dodatkową korzyść zdrowotną, ani przedstawianie komparatorów). Z tego powodu Agencja nie oceniała skuteczności klinicznej polatuzumabu wedotyiny.

Negatywną opinię refundacyjną wydała francuska agencja (HAS), uzasadniając swoją decyzję niewystarczającą korzyścią ze stosowania preparatu Polivy. Agencja szwedzka TLV nie wydała jednoznacznej opinii wskazując, że na podstawie dostępnych danych bardzo trudno jest oszacować dodatkowy efekt wynikający z dodania leku Polivy do terapii RTX+BEN oraz koszt inkrementalny za rok życia skorygowany o jakość wynikający z porównania terapii POL+BEN+RTX i BEN+RTX.

Dodatkowo odnaleziono informację o toczących się procesach oceny produktu leczniczego Polivy w Kanadzie. Na dzień przygotowywania raportu (tj. 12.02.2021 r.) nie opublikowano decyzji.

9 Założenia do określenia populacji docelowej oraz wskaźników oceny efektywności terapii i oczekiwanych korzyści zdrowotnych.

Tabela 27. Założenia do określenia populacji docelowej oraz wskaźników oceny efektywności terapii i oczekiwanych korzyści zdrowotnych dla produktu leczniczego Polivy

Populacja docelowa	Szczególne warunki stosowania	Monitorowanie bezpieczeństwa i skuteczności
<p><u>Kryteria włączenia pacjentów DLBCL:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wiek \geq 18 lat Potwierdzenie histopatologiczne DLBCL Pacjenci, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia komórek macierzystych (SCT) w drugiej linii leczenia, z postępującą chorobą lub bez odpowiedzi (stabilna choroba [SD]) $<$6 miesięcy od rozpoczęcia początkowej terapii (druga linia [2L] i oporność) Pacjenci, którzy nie kwalifikują się do leczenia drugiego rzutu SCT, z nawrotem choroby po początkowej odpowiedzi \geq 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia wstępnego (2L i nawrót choroby) Pacjenci, którzy nie kwalifikują się do SCT trzeciego (lub dalszego) rzutu, z postępującą chorobą lub brakiem odpowiedzi (SD) $<$6 miesięcy od rozpoczęcia wcześniejszej terapii (trzecia linia [3L] i oporność) Pacjenci, którzy nie kwalifikują się do leczenia SCT trzeciego (lub dalszego) rzutu z nawrotem choroby po początkowej odpowiedzi \geq 6 miesięcy od rozpoczęcia wcześniejszej terapii (3L i nawrót) Jeśli pacjent otrzymywał wcześniej bendamustynę czas trwania odpowiedzi musi wynosić $>$ 1 roku (dla pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby po wcześniejszym schemacie) <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Historia ciężkich reakcji alergicznych lub anafilaktycznych na humanizowane lub mysie przeciwciała monoklonalne (MAbs) (lub rekombinowane białka fuzyjne związane z przeciwciałami) lub znana wrażliwość lub alergia na produkty mysie Stałe stosowanie kortykosteroidów $>$30 mg/dobę prednizonu lub jego odpowiednika, do celów innych niż kontrola objawów chłoniaka Zakończenie autologicznego przeszczepienia komórek 	<p>Produkt leczniczy Polivy musi być podawany wyłącznie pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu pacjentów z chorobami nowotworowymi.</p> <p><u>Dawkowanie</u> Zalecana dawka produktu leczniczego Polivy to 1,8 mg/kg mc., podawana w infuzji dożylniej co 21 dni w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem przez 6 cykli. Polivy, bendamustyna i rytuksymab mogą być podawane w dowolnej kolejności w 1. dniu każdego cyklu. W leczeniu skojarzonym z produktem Polivy zalecana dawka bendamustyny wynosi 90 mg/m² pc./dobę w 1. i 2. dniu każdego cyklu, a zalecana dawka rytuksymabu wynosi 375 mg/m² pc. w 1. dniu każdego cyklu.</p> <p>W związku z ograniczonym doświadczeniem klinicznym, u pacjentów leczonych produktem Polivy w dawce 1,8 mg/kg masy ciała (mc.), którzy otrzymali go w dawce całkowitej $>$ 240 mg, zaleca się, aby nie przekraczać dawki 240 mg na cykl.</p> <p>Jeśli pacjent nie otrzymał wcześniejszej premedykacji, przed podaniem produktu leczniczego Polivy należy zastosować u pacjenta premedykację lekiem antyhistaminowym i przeciwgorączkowym.</p> <p>Jeśli planowana dawka produktu leczniczego Polivy zostanie pominięta, należy podać ją tak szybko, jak to możliwe, a następnie dostosować harmonogram podawania leku w taki sposób, by utrzymać 21-dniowe odstępy pomiędzy dawkami.</p> <p><u>Modyfikacja dawki na podstawie ChPL</u> W przypadku wystąpienia reakcji związanej z infuzją należy zmniejszyć szybkość wlewu lub przerwać wlew produktu leczniczego Polivy. Podawanie produktu Polivy należy natychmiast przerwać i na stałe zakończyć, jeśli u pacjenta wystąpi reakcja zagrażająca życiu.</p> <p>1. Modyfikacja dawki Polivy w przypadku wystąpienia neuropatii obwodowej</p> <ul style="list-style-type: none"> stopnia 2-3: wstrzymać podawanie produktu Polivy do czasu uzyskania poprawy do stopnia \leq 1. Jeśli nasilenie PN zmniejszy się do stopnia \leq 1 w 14. dniu cyklu lub wcześniej, wznowić podawanie produktu Polivy w zmniejszonej na stałe dawce 1,4 mg/kg mc, a jeśli dawka leku została wcześniej zmniejszona do 1,4 mg/kg mc., to zakończyć leczenie produktem Polivy. Jeśli nasilenie PN nie zmniejszy się do stopnia \leq 1 w 14. dniu cyklu lub wcześniej, zakończyć leczenie produktem Polivy. stopnia 4: zakończyć leczenie produktem leczniczym Polivy <p>2. Modyfikacja dawki^A Polivy, bendamustyny i rytuksymabu w przypadku wystąpienia mielosupresji</p> <ul style="list-style-type: none"> neutropenia stopnia 3, -4: wstrzymać podawanie wszystkich leków do czasu, gdy ANC osiągnie wartość $>$ 1000/μl. Jeśli wartość ANC osiągnie $>$ 1000/μl w 7. dniu cyklu lub wcześniej, należy wznowić podawanie wszystkich leków bez jakiegokolwiek dodatkowego zmniejszania ich dawek. Jeśli wartość ANC osiągnie $>$ 1000/μl po 7. dniu cyklu: wznowić podawanie wszystkich leków zmniejszając dawkę bendamustyny z 90 mg/m² pc. do 70 mg/m² pc. lub z 70 mg/m² pc. do 50 mg/m² pc. Natomiast, jeśli dawka bendamustyny została już wcześniej zmniejszona do 50 mg/m² pc., zakończyć leczenie. małopłytkowość stopnia 3, -4: Wstrzymać podawanie wszystkich leków do czasu, gdy liczba płytek krwi 	<p><u>Monitorowanie bezpieczeństwa</u></p> <ul style="list-style-type: none"> U pacjentów z neutropenią i (lub) małopłytkowością stopnia 3. lub stopnia 4. należy rozważyć częstsze monitorowanie parametrów laboratoryjnych i (lub) opóźnienie lub zakończenie podawania produktu Polivy Należy monitorować pacjentów pod kątem takich objawów PN jak niedoczulica, przeczulica, parestezje, upośledzenie czucia, ból neuropatyczny, uczucie pieczenia, osłabienie mięśni lub zaburzenia chodu. Podczas leczenia lekiem Polivy pacjenci powinni być ściśle monitorowani pod kątem objawów infekcji bakteryjnych, grzybiczych lub wirusowych, a w przypadku wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych powinni zgłosić się do lekarza w celu uzyskania pomocy medycznej. Należy ściśle monitorować pacjentów pod kątem sugerujących postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię (ang. progressive multifocal leukoencephalopathy, PML) nowych lub pogarszających się objawów neurologicznych, zmian w stanie poznawczym lub zachowaniu. Podczas leczenia produktem Polivy należy ściśle monitorować pacjentów pod kątem TLS (zespół rozpadu guza) Przez cały okres trwania wlewu należy dokładnie monitorować pacjentów pod kątem reakcji związanych z wlewem Należy monitorować aktywność enzymów wątrobowych i stężenie bilirubiny Pacjentki w wieku rozrodczym należy poinformować o konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji podczas leczenia produktem Polivy i przez co najmniej 9 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku. Mężczyźni, których partnerki są kobietami w wieku rozrodczym, powinni zostać

Populacja docelowa	Szczególne warunki stosowania	Monitorowanie bezpieczeństwa i skuteczności
<p>macierzystych na 100 dni przed 1-szym dniem 1. cyklu.</p> <ul style="list-style-type: none"> Wcześniejsze przeszczepienie allogeniczne komórek macierzystych Kwalifikacja do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT) Historia transformacji łagodnej choroby do DLBCL Pierwotny lub wtórny chłoniak OUN Obecna neuropatia obwodowa > 1. stopnia Dowody na znaczące, niekontrolowane współistniejące choroby, które mogą wpływać na zgodność z protokołem lub interpretację wyników, w tym poważne choroby układu krążenia (tj. choroba serca klasy III lub IV wg NYHA, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy, niestabilne zaburzenia rytmu serca lub niestabilna dławica piersiowa) lub poważna choroba płuc (w tym obturacyjna choroba płuc i skurcz oskrzeli w wywiadzie) Rozpoznana czynna infekcja bakteryjna, wirusowa, grzybicza, zakażenie prątkowe, infekcja pasożytnicza lub inna (z wyłączeniem infekcji grzybiczych łożysk paznokci) w momencie włączenia do badania lub jakiegokolwiek poważny epizod infekcji wymagającej leczenia antybiotykami dożylnymi (iv.) lub hospitalizacji (w związku z zakończeniem cyklu antybiotykoterapii) w ciągu 4 tygodni przed 1-szym dniem 1. cyklu Szczepienie żywą szczepionką w ciągu 28 dni przed leczeniem Którekolwiek z poniższych nieprawidłowych wyników laboratoryjnych (jeśli nie wynikają z chłoniaka wg badacza): kreatynina lub zmierzony klirens kreatyniny, AST lub ALT, bilirubina całkowita: <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Kreatynina²⁶ > 1,5 x GGN lub zmierzony klirens kreatyniny²⁷ <40 ml/min <input type="checkbox"/> AST²⁸ lub ALT > 2,5 x GGN 	<p>osiągnie wartości > 75 000/μl. Jeśli liczba płytek krwi osiągnie wartości > 75 000/μl w 7. dniu cyklu lub wcześniej, wznowić podawanie wszystkich leków bez jakiegokolwiek zmniejszania ich dawki. Jeśli liczba płytek krwi osiągnie wartości > 75 000/μl po 7. dniu cyklu to: wznowić całe leczenie zmniejszając dawkę bendamustyny z 90 mg/m² pc. do 70 mg/m² pc. lub z 70 mg/m² pc. do 50 mg/m² pc. Natomiast, jeśli dawka bendamustyny została już wcześniej zmniejszona do 50 mg/m² pc., zakończyć całe leczenie.</p> <p>3. Modyfikacja dawki Polivy w przypadku wystąpienia reakcji związanych z wlewem:</p> <ul style="list-style-type: none"> stopnia 1-3: Należy przerwać wlew produktu Polivy i włączyć leczenie objawowe. Należy całkowicie zakończyć leczenie produktem leczniczym Polivy w przypadku wystąpienia po raz pierwszy następujących reakcji 3. stopnia: świszczący oddech, spastyczność oskrzeli lub uogólniona pokrzywka. Należy całkowicie zakończyć leczenie produktem leczniczym Polivy w przypadku powtórnego wystąpienia: <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> następujących reakcji 2. stopnia: świszczący oddech lub wysypka; <input type="checkbox"/> lub jakiegokolwiek objawu w stopniu 3. <p>Dodatkowo, po całkowitym ustąpieniu objawów, wlew może być wznowiony z szybkością stanowiącą 50% szybkości wlewu przed wystąpieniem objawów. Jeśli nie występują objawy związane z wlewem, szybkość wlewu może być zwiększana o 50 mg/godzinę co 30 minut. W kolejnym cyklu wlew produktu Polivy powinien trwać 90 minut. Jeśli nie wystąpią reakcje związane z wlewem, kolejne wlewy mogą być podawane przez 30 minut. Należy zastosować premedykację przed każdym cyklem leczenia.</p> <ul style="list-style-type: none"> Stopnia 4: należy natychmiast przerwać wlew produktu Polivy, zastosować leczenie objawowe oraz całkowicie zakończyć leczenie produktem leczniczym Polivy <p><u>Szczególne grupy pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci w podeszłym wieku – u pacjentów w wieku ≥ 65 lat modyfikacja dawki produktu leczniczego Polivy nie jest wymagana Zaburzenia czynności nerek – u pacjentów z klirensiem kreatyniny (CrCL) ≥ 30 ml/min modyfikacja dawki produktu leczniczego Polivy nie jest wymagana. Z powodu ograniczonych danych nie określono wielkości dawki zalecanej u pacjentów z CrCL < 30 ml/min. Zaburzenia czynności wątroby – Należy unikać stosowania produktu leczniczego Polivy u pacjentów z umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby [stężenie bilirubiny większe niż 1,5 x wartość górnej granicy normy (GGN)]. Nie jest wymagana modyfikacja dawki początkowej produktu leczniczego Polivy u pacjentów z łagodną niewydolnością wątroby [stężenie bilirubiny większe niż GGN ale nie większe niż 1,5 x GGN lub aktywność aminotransferazy asparaginowej (AST) większa niż GGN]. W badanej populacji pacjentów z łagodną niewydolnością wątroby [definiowaną jako aktywność AST lub aminotransferazy alaninowej (ALT) > 1,0 do 2,5 x GGN lub stężenie bilirubiny całkowitej >1,0 do 1,5 x GGN], nastąpiło zwiększenie o 40% 	<p> poinformowani o konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji podczas leczenia produktem Polivy i przez co najmniej 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki leku</p> <p><u>Skuteczność</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Odsetek częściowej odpowiedzi na podstawie PET-CT lub CT Odpowiedź całkowita na podstawie PET-CT CR na podstawie CT, Przeżycie całkowite (OS) Przeżycie wolne od progresji (PFS) Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)

²⁶ Norma kreatyniny: 53–115 μmol/l (0,6–1,3 mg/dl); Medycyna Praktyczna: https://www.mp.pl/pacjent/badania_zabiegi/51973,kreatynina [dostęp: 29.01.2021 r.]

²⁷ Norma klirensu kreatyniny- prawidłowe przesączanie kłębuszkowe <90 ml/min; Medycyna Praktyczna https://www.mp.pl/pacjent/badania_zabiegi/51974,gfr [dostęp: 29.01.2021 r.]

²⁸ Norma AST i ALT: <40 U/l; Medycyna Praktyczna: https://www.mp.pl/pacjent/badania_zabiegi/103906,aminotransferazy-alaninowa-i-asparaginowa-alat-i-aspal [dostęp: 29.01.2021 r.]

Populacja docelowa	Szczególne warunki stosowania	Monitorowanie bezpieczeństwa i skuteczności
<input type="checkbox"/> Bilirubina całkowita ²⁹ ≥ 1,5 x GGN	ekspozycji na nieskoniugowaną MMAE, co nie zostało uznane za istotne klinicznie. <ul style="list-style-type: none"> • Dzieci i młodzież – u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie określono bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania leku. Brak dostępnych danych. 	

A – jeśli pierwotną przyczyną jest chłoniak, zmniejszenie dawki bendamustyny może nie być konieczne.

²⁹ Norma bilirubina całkowita: 5,1–20,5 μmol/l (0,3–1,2 mg/dl); Medycyna Praktyczna: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.V.27.1.21>. [dostęp: 29.01.2021 r.]

10 Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

- Lu 2020** Lu T, G biansky L, Li X, Li C, Shi R, Agarwal P, Hirata J, Miles D, Chanu P, Girish S, Jin JY, Lu D. Exposure-safety and exposure-efficacy analyses of polatuzumab vedotin in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia & Lymphoma*. Vol. 61, No. 12, 2020. Pages 2905-2914. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10428194.2020.1795154> [dostęp: 27.01.2021 r.]
- Sehn 2019** Sehn H.L., Herrera F A., Flowers R.C et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. Volume 38, Issue 2, Published: 6 November 2019, Pages 155-166. <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.19.00172> [dostęp: 27.01.2021 r.]
- Sehn 2020 (abstrakt)** Sehn H.L., Hertzberg M., Opat S., Herrera F.A., Assouline E.S. et al., 3020 Polatuzumab Vedotin Plus Bendamustine and Rituximab in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Updated Results of a Phase Ib/II Randomized Study and Preliminary Results of a Single-Arm Extension. 62nd ASH Annual Meeting and Exposition. Program: Oral and Poster Abstracts. Session: 626. Poster III., Published: 7.12.2020. <https://ash.confex.com/ash/2020/webprogram/Paper137078.html>

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- Betts 2020** K.A. Betts, P. Thuresson, F. Felizzi, E. X Du, I. Dieye, J. Li, M. Schulz, A.S. Masaquel. US cost-effectiveness of polatuzumab vedotin, bendamustine and rituximab in diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of Comparative Effectiveness Research*, vol. 9, No. 14. Published: 8.10.2020 r. <https://www.futuremedicine.com/doi/pdf/10.2217/ceer-2020-0057>
- CADTH 2020** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH Reimbursement Review <https://cadth.ca/polatuzumab-vedotin-polivy-dlbcl-details> [dostęp: 14.01.2021 r.]
- ESMO 2015** H. Tilly, M. Gomes da Silva, U. Vitolo, A. Jack, M. Meignan, A. Lopez-Guillermo, J. Walewski, M. André, P. W. Johnson, M. Pfreundschuh, M. Ladetto. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, clinical practice guidelines. *Annals of Oncology* 26, v116-v125, 2015 r. <https://www.esmo.org/guidelines/haematological-malignancies/diffuse-large-b-cell-lymphoma> [dostęp: 12.01.2021 r.]
- ESMO 2016** Vitolo U, Seymour J F, Martelli M, et al., Extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, clinical practice guidelines. *Annals of Oncology* 27, v91-v102, 2016. <https://www.esmo.org/guidelines/haematological-malignancies/extranodal-diffuse-large-b-cell-lymphoma-and-primary-mediastinal-b-cell-lymphoma> [dostęp: 12.01.2021 r.]
- ESMO 2020** ESMO management and treatment adapted recommendations in the COVID-19 era: Diffuse large B-cell lymphoma, mantle cell lymphoma and aggressive T-cell lymphomas, ESMO Recommendations 2020. <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/haematological-malignancies-dlbcl-mcl-and-aggressive-t-cell-lymphoma-in-the-second-phase-of-the-covid-19-pandemic-esmo-eha> [dostęp: 18.02.2021 r.]
- G-BA 2020** Gemeinsamer Bundesausschuss, 20.08.2020 r. https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-4429/2020-08-20_AM-RL-XII_Polatuzumab-Vedotin_D-507_EN.pdf Published: 28.09.2020 r. [dostęp: 18.01.2021 r.]
- HAS 2020** Haute Autorité de santé. TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION SUMMARY. polatuzumab vedotin POLIVY 140 mg powder for concentrate for solution for infusion. 10 June 2020 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-12/polivy_pic_ins_avisdef_ct18492_en.pdf [dostęp: 15.01.2021 r.]
- NCCN 2021** National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). B-Cell Lymphomas. Version 1.2021 — January 20, 2021.
- NICE 2020** The National Institute for Health and Care. Polatuzumab vedotin with rituximab and bendamustine for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. Technology appraisal guidance. Published date: 23 September 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta649/resources/polatuzumab-vedotin-with-rituximab-and-bendamustine-for-treating-relapsed-or-refractory-diffuse-large-bcell-lymphoma-pdf-82609146587077> [dostęp: 21.01.2021 r.]
- Patel 2020** K.K. Patel, I. Isufi, S. Kothari, F. Foss, S. Huntington. Cost-effectiveness of polatuzumab vedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia & Lymphoma*. Published: 24.08.2020 r., Pages 3387-3394. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10428194.2020.1808208?scroll=top&needAccess=true>
- PTOK 2020** Chłoniaki rozlane z dużych komórek B – 2020 r. Warzocha Krzysztof http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.13.Chloniaki_rozlane_z_duzych_komorek_B_200_520.pdf [dostęp: 12.01.2021 r.]
- SMC 2020** Scottish Medicines Consortium. Polatuzumab vedotin 140mg powder for concentrate for solution for infusion (Polivy®). SMC2282. Published 7 September 2020. <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5360/polatuzumab-vedotin-polivy-final-august-2020-amended-180820-for-website.pdf> [dostęp: 18.01.2021 r.]
- TLV 2020** Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. Hälsoekonomisk bedömning av Polivy (polatuzumab vedotin). Published: 01.06.2020 r. https://www.tv.se/download/18.29a1f319172779733433318b/1591376116427/bes_200601_underlag_polivy.pdf [dostęp: 15.01.2021 r.]

Zorginstituut Nederland 2020 Zorginstituut Nederland. "Pakketadvies sluisgeneesmiddel polatuzumab vedotin Polivy)voor de behandeling van r/r DLBCL" Published: 10.12.2020 r. <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2020/12/10/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-polatuzumab-vedotin-polivy-voor-de-behandeling-van-r-r-dlbcl> [dostęp: 15.01.2021 r.]

Pozostałe publikacje

ChPL Polivy Charakterystyka Produktu Leczniczego Polivy. Ostatnia aktualizacja 15.12.2020 r. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/polivy-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 11.01.2021 r.]

EPAR Polivy EPAR Public Assessment Report Published: Published: 27.01 2020 r., EMA/CHP/690748/2019 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/polivy-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp 14.01.2021 r.]

KRN Obwieszczenie MZ na 1 stycznia 2021 r. Krajowy Rejestr Nowotworów. Choniaki nie-Hodgkina <http://onkologia.org.pl/chloniak-nie-hodgkina-c82-c85/> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r.

OT.422.119.2020_ Imbruvica Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych leku Imbruvica (ibrutinib) we wskazaniu: chłoniak Burkitta (ICD-10: C83.7) brzeźnej (ICD-10: C85.7). Data ukończenia: 02.12.2020 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/281/RPT/281_OT.422.149.2020_Imbruvica_C83.7_BIP_reoptr.pdf [dostęp: 12.01.2021 r.]

OT.422.141.2020_ Keytruda Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: oporny, nawrotowy chłoniak z dużych komórek B (ICD-10: C83). Data ukończenia: 10.11.2020 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/271/RPT/OT.422.141.2020_Keytruda.pdf [dostęp: 12.01.2021r.]

Zlecenie AOTMiT 115/2020 Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: pierwotnie oporny chłoniak śródpiersia z komórek B (ICD-10: C85.7). <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/6758-zlecenie-115-2020> [dostęp: 08.02.2021r.]

Zlecenie AOTMiT 198/2017 Przygotowanie opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla substancji czynnej: oksaliplatyna, we wskazaniach: chłoniak rozlany z dużych komórek B - DLBCL (C83, C85.7); chłoniak grudkowy -transformacja w DLBCL (C82, C83, C85.7); przewlekła białaczka limfocytowa / chłoniak z małych limfocytów B - Zespół Richtera (C91, C85.7, C83); chłoniak z komórek płaszczka (C85.7); pozawęzłowy chłoniak z komórek T/NK typu nosowego i inne z komórek T (C84); chłoniak Hodgkina (C81) <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5294-198-2017-zlc> [dostęp: 08.02.2021r.]

Zlecenie AOTMiT 230/2019 Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: nawracający i oporny chłoniak szarej strefy o cechach pośrednich pomiędzy DLBCL a klasycznym chłoniakiem Hodgkina. Chłoniak śródpiersia (ICD-10: C85.9). <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/6339-zlecenie-230-2019> [dostęp: 08.02.2021r.]

Zlecenie AOTMiT 237/2020 Wniosek o objęcie refundacją leku Kymriah(tisagenlecleucel) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie tisagenlecleucel chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)”Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4331.38.2020. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7015-237-2020-zlc> [dostęp: 08.02.2021r.]

Zlecenie AOTMiT 303/2019 Kymriah, tisagenlecleucel, dyspersja do infuzji we wskazaniu: nawrotowy, oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużej komórki B (ICD-10: C85.7) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6489-303-2019-zlc> [dostęp: 08.02.2021r.]

11 . Załączniki

11.1 Stan kliniczny - EPAR

Disease or condition	Polivy in combination with bendamustine and rituximab is indicated for the treatment of adult patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) who are not candidates for haematopoietic stem cell transplant.
Epidemiology	Diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) is the most frequent non-Hodgkin lymphoma (NHL), with an incidence of 3.8/100000/year in Europe. This aggressive lymphoma is an adult/early elderly disease. About one-third of patients will develop relapsed/refractory (R/R) disease which remains a major cause of morbidity and mortality of this disease (Friedberg 2011) whereas approximately 60% of patients may be cured with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP), the current standard of care (Vitolo et al. 2017).
Biologic features	<p>DLBCL is a heterogeneous disease with distinctive prognostic profiles including cell of origin (activated B-cell-like [ABC], germinal center B-cell-like [GCB]) or elevated expression of MYC and BCL2 seen in double-expressor lymphoma [DEL] which have been mostly characterized in the first-line (1L) setting (Schmitz et al. 2018; Scott et al. 2015; Lenz et al. 2008; Johnson et al. 2012; Johnson et al. 2009).</p> <p>The human CD79b, - a signaling component of the B-cell receptor (BCR) - is located on the surface of B cells. As such, CD79b expression is restricted to normal cells within the B-cell lineage (with the exception of plasma cells) and malignant B cells; it is expressed in >95% of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) (Koyama et al. 1997; Dorman et al. 2009; Zheng et al. 2009; Martin 2010; Rickert 2013; Pfeifer et al. 2015).</p>
Clinical presentation, diagnosis and stage/prognosis	<p>Outcomes for patients with relapsed/refractory DLBCL are poor.</p> <p>After failure of front-line therapy, the main consideration for determining the treatment approach in the second-line setting is whether the patient is a haematopoietic stem cell transplant candidate. Most of R/R patients are ineligible for autologous stem cell transplant (ASCT) due to age, co-morbidities or chemotherapy-insensitive disease. The treatment approach for such patients in the second-line (2L) setting as well as for all patients beyond 2L is a palliative approach although there is still a goal of improving survival, albeit not necessarily with a curative intent. Outcomes of such transplant-ineligible patients (including patients who relapse after ASCT) remain poor, with median overall survival (OS) of approximately 6 months (Mounier et al. 2013; Crump et al. 2017; Czuczman et al. 2017).</p> <p>While DLBCL is mostly frequently diagnosed between the ages of 65 and 74 years of age with median age at diagnosis of 65 years (SEER), it can also occur in the younger population including children and young adults.</p>

Management	<p>As per current guidelines, the first line treatment is mainly based on RCHOP therapeutic sequence.</p> <p>Overall, 30% of DLBCL patients ultimately relapse.</p> <p>In transplant non-eligible (TNE) patients, fewer therapeutic options are available in second line treatment, mainly with platinum- and/or gemcitabine-based regimens, and clinical trials with novel drugs. In 3rd or over treatment line, patients are driven to palliative care or clinical trials.</p> <p>An unmet medical need remains for patients with R/R DLBCL who are ineligible for transplant or fail ASCT. Of patients eligible for transplant, less than half of patients who proceed to HSCT will be cured (Seyfarth et al. 2006; Gissebrecht et al 2010). For those patients who are ineligible for transplant all together, the outcome is dismal with generally no chance of prolonged periods of disease control (Thieblemont and Coiffier 2007). Moreover, primary refractory patients who progress through front-line therapy do very poorly even after receipt of salvage treatment followed by autologous transplant with a 3-year progression-free survival (PFS) rate of 17% (Vardhana et al. 2017).</p> <p>The CAR T-cell therapies represent a treatment option for R/R DLBCL patients that had two or more prior lines of systemic therapy, with sufficient disease control to await the manufacturing times, who are able to tolerate the conditioning regimen (usually fludarabine/cyclophosphamide), treatment emergent cytokine-release syndrome and sometimes severe neurotoxicities.</p> <p>Yescarta (axicabtagene ciloleucel) is a CD19-directed genetically modified autologous T cell immunotherapy. Of 111 patients who underwent leukapheresis in the ZUMA-1 trial, 101 received Yescarta. Nine patients were not treated, primarily due to progressive disease or serious adverse events after enrolment and prior to cell delivery. One out of 111 patients did not receive the product due to manufacturing failure. The median time from leukapheresis to product delivery was 17 days (range: 14 to 51 days), and the median time from leukapheresis to infusion was 24 days (range: 16 to 73 days). The median dose was 2.0 x 10⁶ anti-CD19 CAR T cells/kg. ITT was defined as all patients who underwent leukapheresis; mITT was defined as all patients who received Yescarta. The primary endpoint was objective response rate (ORR) was 66% at 12 months and CR was 47%.</p> <p>Kymriah is an immunocellular therapy containing tisagenlecleucel, autologous T cells genetically modified ex vivo using a lentiviral vector encoding an anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR). The pivotal study (C2201) is a multicentre, single-arm phase II study in adult patients with relapsed or refractory DLBCL. Of 165 patients enrolled, 111 patients received infusion with Kymriah (4 infusions were pending at the time of analysis); for 12 patients (7%) Kymriah could not be manufactured. Approximately 30% of patients discontinued the study prior to Kymriah administration. Reasons for discontinuation prior to Kymriah infusion included death (n=16; 10%), physician decision/primary disease progression (n=16; 10%), patient decision (n=3; 2%) or adverse events (n=2; 1%) while awaiting Kymriah manufacturing in the clinical study. The complete response rate was 37%.</p> <p>Pixuvri as single-agent was evaluated in a multicentre, randomised, active controlled trial against investigator chosen single-agent chemotherapy on the comparator arm in patients with relapsed or refractory aggressive NHL after receiving at least two prior therapies; 11.4% of patients treated with Pixuvri showed a complete response as compared to 0% in the comparator arm.</p>
-------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

11.2 EPAR - Rozbieżne stanowiska członków CHMP

1) DIVERGENT POSITION DATED 14 November 2019

Polivy EMEA/H/C/004870/0000

The undersigned members of the CHMP did not agree with the CHMP's positive opinion recommending the granting of the conditional marketing authorisation of Polivy 140 mg powder for concentrate for solution for infusion in combination with bendamustine and rituximab for the treatment of adult patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) who are not candidates for haematopoietic stem cell transplant.

The reason for divergent opinion was the following:

Divergent position:

In line with the requirements for a conditional marketing authorisation, the applicant must ensure that the conditions for a conditional marketing authorisation have been shown for the product applied for. In the view of the divergent CHMP members, these requirements have not been fulfilled for the following reasons:

In the guideline on the implementation of conditional marketing authorization regulation (EMA/CHMP/509951/2006, Rev 1) is described that major therapeutic advantage (MTA) would normally be based on meaningful improvement of efficacy or clinical safety. In exceptional cases, also major improvements to patient care could provide a MTA. Current policy dictates that in case MTA is based on improved safety/patient care, no important reduction in benefit should be seen

which would make the overall benefit risk balance less favourable. This is also in alignment with e.g. Guidance on elements required to support significant clinical benefit in comparison with existing therapies of a new therapeutic indication (2007).

In this context and as it is uncertain that Polivy has a similar or greater efficacy than what is understood for available therapies for the same target population, the differential safety profile or/and improvement in patient care is not considered to constitute a MTA per se.

CHMP Members expressing a divergent opinion: Johann Lodewijk Hillege, Selma Arapovic Dzakula, Natalja Karpova, Concepcion Prieto Yerro, Sol Ruiz

2) DIVERGENT POSITION DATED 14 November 2019

Polivy EMEA/H/C/004870/0000

The undersigned members of the CHMP did not agree with the CHMP's positive opinion recommending the granting of the conditional marketing authorisation of Polivy indicated in combination with bendamustine and rituximab for the treatment of adult patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) who are not candidates for haematopoietic stem cell transplant:

The reason for divergent opinion was the following:

This application is based on a very small single pivotal RCT of exploratory character, which was nested in an umbrella trial where the activity of polatuzumab vedotin in both DLBCL and follicular lymphoma (FL) was studied. As would be anticipated in such a setting, there was no overarching type 1 error control, and the overall approach to data was exploratory.

The study in DLBCL unexpectedly demonstrated an OS gain of nominal statistical significance. However, the FL sub-study of similar design did not indicate any meaningful additive effect of Polivy to the same background regimen as in the DLBCL study. It appears that the reason for this inconsistency needs to be constructed post hoc.

Moreover, it has been positively demonstrated that measurable baseline factors in the small pivotal study favoured the experimental arm. With two different statistical approaches, it was shown that adjusting for known confounders inflated the HR from 0.42 to 0.54-0.59. While this analysis provides evidence that, due to the small study size, randomisation was not effective in producing treatment groups with similar prognosis, it obviously can only take measured confounders into account. The extent of impact of unmeasured confounders in this study, with treatment arms shown not to be balanced at baseline, remains unknown.

Adding to the uncertainty, activity was lower when Polivy was given with obinituzumab instead of rituximab in DLBCL, despite the former co-medication being considered more active than the latter. Furthermore, the CR rate in the reference arm of the pivotal trial appears lower than that reported in the literature. Thus, the true benefit of adding Polivy to BR in terms of incremental CR is also uncertain.

For these reasons, it not considered that the efficacy of Polivy has been adequately established. Consequently B/R has not been shown to be positive.

CHMP Members expressing a divergent opinion: Kristina Dunder, Daniela Melchiorri