



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją leku
Polivy (polatuzumab wedotyny)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie opornego/nawrotowego chłoniaka rozlanego
z dużych komórek B (DLBCL) (ICD-10 C83)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.8.2021

Data ukończenia: 14.05.2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Roche Polska Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Roche Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. 2020 poz. 2176 z późn zm) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Roche Polska Sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. 2020 poz. 2176 z późn zm) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

aaIPI	Międzynarodowy Indeks Prognostyczny dostosowany do wieku (ang. age-adjusted IPI)
ABC-type	typ z aktywowanych komórek B (ang. activated B-cell type)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AIAT/ALT	aminotransferaza alaninowa
allo-HSCT	przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych (ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplant)
aPTT	czas częściowej tromboplastyny po aktywacji
AR	analiza racjonalizacyjna
ASH	American Society of Hematology
AspAT/AST	aminotransferaza asparaginianowa
auto-HSCT	autologiczna transplantacja komórek macierzystych (ang. autologous hematopoietic stem cell transplant)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
bd	brak danych
BEAM	schemat chemioterapii z zastosowaniem karmustyny, etopozydu, cytarabiny, melfalanu
BSC	najlepsza terapia wspomagająca (ang. best supportive care)
BSH	British Society for Haematology
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CAR-T	limfocyty T ze zmodyfikowanym antygenem receptora (ang. chimeric antigen receptor T-cell)
CEOP	schemat leczenia z zastosowaniem cyklofosfamidu, etopozydu, winkrystyny, prednizonu
CEPP	schemat chemioterapii z zastosowaniem cyklofosfamidu, etopozydu, prednizonu, prokarbazyn
CHMP	Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. Committee for Medical Products for Human Use)
CHOP	schemat chemioterapii z zastosowaniem cyklofosfamidu, doksorubicyny, winkrystyny, prednizolonu
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CNS/ OUN	ośrodkowy układ nerwowy (ang. central nervous system)
COMP	Komitetu ds. Sierocych Produktów Leczniczych (ang. Committee for Orphan Medicinal Products)
CR	całkowita odpowiedź (remisja)
CT	tomografia komputerowa (ang. computed tomography)
CTCAE	wspólne kryteria terminologiczne dotyczące zdarzeń niepożądanych (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CVP	schemat chemioterapii z zastosowaniem cyklofosfamidu, winkrystyny, prednizolonu
CZN	cena zbytu netto
DA-EPOCH	dostosowana dawka (ang. dose-adjusted) schemat leczenia z zastosowaniem etopozydu, prednizonu, winkrystyny, cyklofosfamidu, doksorubicyny

DLBCL	chłoniak rozlany z dużych komórek (ang. diffuse large B-cell lymphoma)
DLBCL CNS	pierwotny DLBCL ośrodkowego układu nerwowego (ang. primary DLBCL of central nervous system)
DLBCLCI	DLBCL związany z przewlekłym zapaleniem (ang. DLBCL associated with chronic inflammation)
DOR	czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response)
EBV	wirus Epstein-Barr
ECOG	skala oceny stanu sprawności pacjenta według Eastern Cooperative Oncology Group
EFS	przeżycie wolne od zdarzeń (ang. event-free survival)
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
ESHAP	schemat leczenia z zastosowaniem etopozydu, metyloprednizolonu, cytarabiny, cisplatyny
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESS	efektywna liczebność próby (ang. effective sample size)
EUnetHTA	European network for Health Technology Assessment
EUR	waluta euro
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
GCB-type	typ z komórek B ośrodków rozmnażania (ang. germinal center B-cell type)
GCSF	czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. granulocyte colony-stimulating factor)
GDP	schemat leczenia z zastosowaniem gemcytabiny, deksametazonu, karboplatyny
GemOx	schemat terapii z zastosowaniem gemcytabiny i oksaliplatyny
GGN	górną granicę normy
HAS	Haute Autorité de Santé
HCV	zapalenie wątroby typu C
HHV-8	wirus mięsaka Kaposiego (human herpesvirus 8)
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności
HR	iloraz ryzyka (hazardów) (ang. hazard ratio)
HRQoL	jakość życia związanej ze stanem zdrowia (ang. health-related quality of life)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
HTLV-1	wirus ludzkiej białaczki z komórek T (ang. human T-cell leukemia/lymphoma virus lub human T-lymphotropic virus)
ICE	schemat leczenia z zastosowaniem ifosfamid, karboplatyny, etopozytu
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
IFRT	radioterapia pól zajętych (ang. involved-field radiotherapy)
INR	międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. international normalized ratio)
IPI	Międzynarodowy Indeks Progностyczny (ang. International Prognostic Index)
IRC	niezależny komitet oceniający (ang. Independent Review Committee)
IS	istotność statystyczna
ITT	zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. Intention-to-treat)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LDH	dehydrogenaza mleczanowa

Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944 z późn. zm.)
LYG	zyskane lata życia (ang. life-years gained)
MAIC	porównanie pośrednie z dostosowaniem (ang. matching-adjusted indirect comparison)
MALT	chłoniak występujący w tkance limfatycznej błony śluzowej (ang. mucosa-associated lymphoid tissue)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology ...
MRI	rezonans magnetyczny
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n/o	nie odnotowano
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
NE	niedostępne (ang. not evaluable)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHL	chłoniaki nieziarnicze (ang. non-Hodking lymphoma)
NHS	The National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NK	komórki cytotoksyczne (ang. natural killer)
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
NOS	bliżej nieokreślony (not otherwise specified)
NR	nieosiągnięte (ang. not reached)
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
ORR	obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. objective response rate)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PCDLBCL	pierwotny skórny DLBCL typu kończynowego (ang. primary cutaneous DLBCL)
PET-CT	pozytonowa tomografia emisyjna w połączeniu z tomografią komputerową (ang. positron emission tomography with computed tomography)
PFS	przeżycia bez progresji (ang. progression free survival)
PIX	piksantron
PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy
PML	wielogniskowa leukoencefalopatia (ang. progressive multifocal leukoencephalopathy)
POL/Pola	polatuzumab wedotyny
PR	częściowa odpowiedź (remisja) (ang. partial response)
PRO	wynik zgłoszeń pacjentów (ang. patient reports outcome)
PSUR	okresowy raport o bezpieczeństwie (ang. periodic safety update report)
PT	czas protrombinowy
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)

R, RTX	rytuksymab
R/R	nawrotowy/oporny (ang. relapsed/refractory)
R-CHOP	schemat chemioterapii z zastosowaniem rytuksymabu, cyklofosfamidu, doksorubicyny, winkrystyny, prednizolonu
R-CHP	schemat chemioterapii z zastosowaniem rytuksymabu, cyklofosfamidu, doksorubicyny, prednizonu
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (ang. risk difference)
R-DHAP	schemat chemioterapii z zastosowaniem rytuksymabu, deksametazonu, cytarabiny, cisplatyny
R-ESHAP	schemat z zastosowaniem rytuksymabu, etopozytu, metyloprednizolonu, cytarabiny, cisplatyny
R-GDP	schemat leczenia z zastosowaniem rytuksymabu, cisplatyny, gemcytabiny i deksametazonu
R-GemOx	schemat leczenia z zastosowaniem rytuksymabu, gemcytabiny, oksaliplatyny
R-hyperCVAD	schemat leczenia z zastosowaniem rytuksymabu, cyklofosfamidu, winkrystyny, doksorubicyny, deksametazonu
R-ICE	schemat leczenia z zastosowaniem rytuksymabu, ifosfamidu, karboplatyny, etopozytu
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RP	Rada Przejrzystości
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SARS-CoV-2	koronawirus 2 (drugi koronawirus) ciężkiego ostrego zespołu oddechowego, (ang. severe acute respiratory syndrome coronavirus 2)
SEK	korona szwedzka
SMC	Scottish Medicine Consortium
SOC	klasyfikacja układów i narządów (ang. System Organ Class)
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 (Dz. U. z 2021 r. poz. 523)
TINAS	skala oceny neuropatii indukowanej terapią (ang. therapy-induced Neuropathy Assessment Scale)
TLV	Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket
UE	Unia Europejska
URPL, URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2020 r. poz. 1398.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji (Dz. U. z 2021 r. poz. 523)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
ZiN	Zorginstituut Nederland

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	7
1. Informacje o wniosku	9
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	13
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	14
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	14
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	15
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	19
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	21
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	21
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	25
3.5. Refundowane technologie medyczne	29
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę	30
4. Ocena analizy klinicznej	34
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy	34
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	34
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	36
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	37
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	37
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	42
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy	43
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	47
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy	47
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	47
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	54
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	60
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	60

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	81
4.3.	Komentarz Agencji	84
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	89
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	89
5.1.1.	Opis i struktura modelu Wnioskodawcy	89
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	90
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	96
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	96
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	96
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	97
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	99
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy	101
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	102
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	104
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	105
5.4.	Komentarz Agencji	107
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	108
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	108
6.1.1.	Opis modelu Wnioskodawcy.....	108
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	109
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	112
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	113
6.3.1.	Ocena modelu Wnioskodawcy	114
6.3.2.	Analiz wrażliwości	115
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	118
6.4.	Komentarz Agencji	118
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę.....	120
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	121
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	122
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	126
11.	Kluczowe informacje i wnioski	127
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	135
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	137
14.	Źródła.....	138
15.	Załączniki.....	141

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 08.03.2021
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.837.2020.12.AP

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Polivy (polatuzumab wedotyny) , proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 140 mg, 1 fiol. proszku, kod EAN: 07613326024143;

we wskazaniu: w ramach programu lekowego: „Leczenie opornego/nawrotowego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) (ICD-10 C83)”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

-
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
 - analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na system ochrony zdrowia
 - analiza racjonalizacyjna
-

Podmiot odpowiedzialny:

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Niemcy

Wnioskodawca:

Roche Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 39B
02-672 Warszawa
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 08.03.2021 r., znak PLR.4500.837.2020.12.AP (data wpływu do AOTMiT 08.03.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2021 poz. 523) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Polivy, polatuzumabum vedotinum, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 140 mg, 1 fiol. proszku, kod EAN: 07613326024143;

w ramach programu lekowego we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 24.03.2021, znak OT.4231.8.2021.MPo.3. Agencja wezwała Wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Pismo z wyjaśnieniami poruszanych kwestii zostało przekazane Agencji w dniu 15.04.2021 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [redacted] Polivy (polatuzumab vedotyny) stosowany w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem u dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych – analiza problemu decyzyjnego. MAHTA Sp. z o.o., Warszawa 2021
- [redacted] Polivy (polatuzumab vedotyny) stosowany w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem u dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych – analiza kliniczna. MAHTA Sp. z o.o., Warszawa 2021
- [redacted] Polivy (polatuzumab vedotyny) stosowany w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem u dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych – analiza ekonomiczna. MAHTA Sp. z o.o., Warszawa 2021
- [redacted] Polivy (polatuzumab vedotyny) stosowany w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem u dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych – analiza wpływu na system ochrony zdrowia. MAHTA Sp. z o.o., Warszawa 2021
- [redacted] Polivy (polatuzumab vedotyny) stosowany w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem u dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych – analiza racjonalizacyjna. MAHTA Sp. z o.o., Warszawa 2021
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Polivy (polatuzumab vedotyny) zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie AOTMiT znak OT.4231.8.2021.MPo.3.

Zgodność przedłożonych analiz z wymaganiami minimalnymi przedstawiono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego Polivy

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie* – kod EAN	Polivy, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 140 mg, 1 fio ka, kod EAN: 07613326024143
Kod ATC	Kod ATC: L01XC37 Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, przeciwciała monoklonalne
Substancja czynna	Polatuzumab wedotyny
Wnioskowane wskazanie	W ramach programu lekowego: „Leczenie opornego/nawrotowego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) (ICD-10: C 83)
Dawkowanie	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. 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	Produkt leczniczy Polivy jest przeznaczony do podawania dożylnego.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Polatuzumab wedotyny jest koniugatem przeciwciała monoklonalnego skierowanego przeciwko CD79b (rekombinowana humanizowana immunoglobulina G1 (IgG1), wytwarzana w komórkach jajnika 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. Cząsteczka polatuzumabu wedotyny składa się z MMAE połączonej kowalencyjnie z humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym immunoglobuliną G1, za pomocą rozszczepialnego łączn ka. 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 łączn k 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.

*Inne zarejestrowane wielkości opak.: Polivy, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 30 mg, 1 fiołka,

Źródło: ChPL Polivy

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego – Polivy

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Polivy, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 140 mg, 1 fio ka, EU/1/19/1388/001 16.01.2020 r., EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Polivy w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.
Status leku sierocego	Tak

<p>Warunki dopuszczenia do obrotu</p>	<p>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 wynajające z natychmiastowej dostępności przewyższają ryzyko wynikające z mniej obszernych danych niż zwykle są wymagane.</p> <p>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.</p>
--	--

Zródło: ChPL Polivy

Produkt leczniczy Polivy został dopuszczony do obrotu zgodnie z tzw. procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody dotyczące tego produktu leczniczego. Każdego roku EMA dokona przeglądu wszelkich nowych informacji, które zostaną udostępnione, a przegląd ten będzie w razie potrzeb aktualizowany.

W dokumencie EMA 2019 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 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 znaczną korzyść terapeutyczną (major therapeutic advantage, MTA) *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 15. „Załączniki” przedstawiono oryginalne teksty rozbieżnych stanowisk członków CHMP oraz ich tłumaczenie na język polski.

Produkt leczniczy Polivy został zarejestrowany również jako lek sierocy w oparciu o opinię Komitetu ds. Sierocych Produktów Leczniczych (COMP, ang. Committee for Orphan Medicinal Products) działającego w ramach EMA.¹

W ChPL Polivy w zakresie warunków lub ograniczeń dotyczących bezpieczeństwa i skutecznego stosowania produktu leczniczego, wskazano, iż Polivy musi być podawany wyłącznie pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu chorych z chorobami nowotworowymi. Produkt leczniczy Polivy zawiera składnik cytotoksyczny, dlatego lek 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.

W odniesieniu do populacji z DLBCL podmiot odpowiedzialny został zobowiązany po wprowadzeniu produktu do obrotu po wykonania następujących czynności zgodnie z określonym harmonogramem:

- W celu dalszego potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa polatuzumabu wedotyny w DLBCL, podmiot odpowiedzialny dostarczy wyniki badania GO39942. Jest to randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie oceniające polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z R-CHP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, prednizon) w porównaniu do R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon) u wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B. – ostateczny raport o wynikach badania: IV kwartał 2021 r.

Amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA, ang. Food and Drug Administration) dokonała rejestracji produktu leczniczego Polivy we wskazaniu uwzględniającym dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach (brak wymogu niekwalifikowania się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych – przypis analityka Agencji) [HPI Polivy]. Lek dopuszczono do obrotu w ramach procedury rejestracji przyspieszonej (ang. accelerated approval) w oparciu o wyniki dla odpowiedzi całkowitej (CR, ang. complete response) z badania GO29365. Uznano również, że korzyść ze stosowania leku Polivy wykazana na podstawie badania GO29365 nie jest do końca pewna ze względu na niewielką liczbę

¹ Opinia COMP z 16 stycznia 2020: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/polivy-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf [data dostępu: 12.05.2021 r.]

pacjentów włączonych do badania oraz ograniczone dane na temat przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od progresji (PFS). Niepewność co do efektu leczenia według FDA dotyczy również zarejestrowanej postaci leku Polivy, czyli liofilizatu, ponieważ wymienioną postać farmaceutyczną badano na pojedynczej grupie pacjentów. Biorąc pod uwagę powyższe, obserwowany w badaniu GO29365 efekt leczenia należałoby potwierdzić w dużym badaniu z randomizacją na podstawie wyników PFS i OS [SRE Polivy FDA].

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Terapia produktem leczniczym Polivy (polatuzumab wedotyny) była dwukrotnie przedmiotem oceny Agencji w 2021 r. Pierwsza ocena Agencji dotyczyła zasadności uwzględnienia produktu leczniczego Polivy w Wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego, we wskazaniu zgodnym z ocenianym, czyli: leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Opinia Rady Przejrzystości nr 35/2021 z dnia 22 lutego 2021 r. była pozytywna. Kolejna opinia Rady Przejrzystości dotyczyła wskazania priorytetowych technologii medycznych z listy technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności przygotowywanej przez Ministra Zdrowia – Polivy nie zostało umieszczone na liście leków, które należy traktować priorytetowo. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Produkt leczniczy Polivy (w ramach ocenianego wskazania) został włączony do opublikowanego przez Prezesa AOTMiT Wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności z dnia 26 lutego 2021 r.²

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Opinia RP
Opinia Rady Przejrzystości nr 35/2021 z dnia 22 lutego 2021 r. 35/2021	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne uwzględnienie w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności następujących pozycji, spośród przedstawionych przez Agencję do oceny Rady:</p> <p>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;</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Dokonując wyboru technologii zakwalifikowanych do oceny AOTMiT w ramach opracowania wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności, w zakresie chorób onkologicznych i chorób rzadkich, Rada Przejrzystości przyjęła następujące kryteria: 1. Istotność schorzenia (lub wskazania szczegółowego), na które składają się ciężkość skutków i występowanie w Polsce; 2. Zaspokojenie potrzeby zdrowotnej dostępność w Polsce i skuteczność technologii leczniczej w tym schorzeniu; 3. Siła wnioskowanej interwencji, uwzględniając jej skuteczności bezpieczeństwo (działania niepożądane) w rozpatrywanym wskazaniu; 4. Istotność najważniejszego punktu końcowego; 5. Dystans innowacyjny – różnica pomiędzy siłą wnioskowanej technologii a aktualnym zaspokojeniem potrzeb zdrowotnych w danym wskazaniu – jako sumaryczny miernik innowacji wyn kowej; 6. Jakość dowodów naukowych; 7. Innowacyjność procesowa technologii – czy jej działanie jest innowacyjne biorąc pod uwagę punkt uchwytu i mechanizm działania; 8. Koszty terapii; 9. Koszty efektu zdrowotnego (preferencyjnie LYG); 10. Impakt budżetowy, przy uwzględnieniu wielkości populacji docelowej.</p> <p><u>Uwagi Rady:</u></p> <p>Wyboru dokonywano spośród technologii przedstawionych w raporcie AOTMiT, które Europejska Agencja Leków zarejestrowała jako leki służące do terapii chorób nowotworowych lub określonych jako sieroce w okresie od 1 stycznia do 26 listopada 2020 r. Wyboru dokonano poprzez ocenę poszczególnych kryteriów w skali punktowej dla wszystkich preparatów, a następnie wybór tych, które w opinii członków Rady uzyskały najwyższą ocenę łączną, przy czym w odniesieniu do punktów 1-7 punktacja miała charakter rosnący wraz ze wzrostem istotności poszczególnych chorób i innowacyjności technologii, a w przypadku punktów 8-10 malejący wraz ze wzrostem kosztów terapii.</p>
Opinia Rady Przejrzystości nr 51/2021 dnia 31 marca 2021 r. 51/2021	<p>Rada Przejrzystości dokonała oceny wszystkich technologii zawartych na wykazie leków o wysokim poziomie innowacyjności, przygotowanym przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, które uważa za innowacyjne w różnym stopniu. Rada Przejrzystości nie umieściła Polivy na liście leków, które należy traktować priorytetowo.</p>

Skróty: AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; DLBCL - chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. diffuse large B-cell lymphoma), LYG – zyskane lata życia (z ang. Life Years Gained)

² Wykaz TLI Prezesa AOTMiT: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/wykaz_tli.pdf [data dostępu: 12.05.2021 r.]

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W ramach programu lekowego: „Leczenie opornego/nawrotowego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) (ICD-10: C 83)
Kryteria kwalifikacji	Do leczenia kwalifikowani są chorzy z nawrotowym/ opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, spełniający łącznie wszystkie poniższe kryteria: <ul style="list-style-type: none"> a) wiek ≥ 18 roku życia; b) potwierdzony histologicznie chłoniak DLBCL; c) stan ogólny według ECOG 0 - 2; d) ≥ 1 wcześniejsza linia leczenia;
Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu	1) aktywna, ciężka infekcja; 2) stężenie bilirubiny przekraczające 1,5 razy wartość górnej granicy normy dla danego laboratorium; 3) neuropatia obwodowa ≥ 2 stopnia; 4) ciąża; 5) nadwrażliwość na polatuzumab wedotyny i/lub rytuksymab i/lub bendamustynę i/lub białka mysie i/lub którekolwiek substancje pomocnicze preparatów; 6) obecność przeciwwskazań do stosowania polatuzumabu wedotyny, rytuksymabu i bendamustyny, które wynikają z Charakterystyk Produktów Leczniczych;
Określenie czasu leczenia w programie	Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów włączenia i kryteriów wyłączenia z programu. Maksymalny czas leczenia wynosi 6 cykli.
Kryteria wyłączenia z programu	1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na polatuzumab wedotyny i/lub rytuksymab i/lub bendamustynę i/lub białka mysie i/lub którekolwiek substancje pomocnicze preparatów; 2) stwierdzenie nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania zaleceń dotyczących modyfikacji dawkowania zgodnie z ChPL polatuzumabu wedotyny, rytuksymabu i bendamustyny; 3) progresja choroby w trakcie leczenia; 4) rozpoznanie postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii (PML); 5) wystąpienie ciężkiego zakażenia; 6) ciąża;

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie refundacyjne leku Polivy definiowane jest przez kryteria kwalifikacji do złożonego wraz z wnioskiem programu lekowego „Leczenie opornego/nawrotowego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) (ICD-10: C83)”. Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Polivy. Zarówno wskazanie rejestracyjne jak i wnioscowane wskazanie ograniczają populację docelową dla leku Polivy do dorosłych pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, z tym że wnioscowane wskazanie dodatkowo precyzuje, iż:

- pacjenci muszą mieć potwierdzoną oporność lub nawrót po co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia systemowego
- pacjenci powinni być w stanie sprawności 0, 1 lub 2 wg skali ECOG

Dodatkowo w kryteriach wykluczenia z programu podany jest szereg przyczyn uniemożliwiających stosowanie leku Polivy, w tym m.in.: wystąpienie objawów nadwrażliwości na polatuzumab wedotyny i/lub rytuksymab i/lub bendamustynę i/lub białka mysie i/lub którekolwiek substancje pomocnicze preparatów; stwierdzenie nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania zaleceń dotyczących modyfikacji dawkowania zgodnie z ChPL Polivy, rytuksymabu i bendamustyny; progresja choroby w trakcie leczenia; rozpoznanie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii oraz wystąpienie ciężkiego zakażenia.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Lek Polivy ma być objęty refundacją w ramach nowego programu lekowego. W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Polivy będzie on dostępny dla pacjentów bezpłatnie. Proponowany poziom odpłatności jest zgodny z zapisami art. 14 ustawy o refundacji.

Grupa limitowa

Wnioskowane jest zakwalifikowanie produktu leczniczego Polivy w ocenianym wskazaniu do nowej grupy limitowej. W Polsce obecnie nie jest objęty refundacją żaden produkt leczniczy, który ma to samo wskazanie i przeznaczenie oraz zbliżony mechanizm działania do wnioskowanej terapii, dlatego przyjęte założenie jest zgodne z zapisami art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji. Obecnie produkt leczniczy Polivy nie jest refundowany w Polsce.

Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Chłoniaki nieziarnicze (NHL, ang. non-Hodking lymphoma) to nowotwory tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych. Cechą charakterystyczną NHL jest rozrost klonalny komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, T lub naturalnych komórek cytotoksycznych (NK). Chłoniaki rozlane z dużych komórek B (DLBCL, ang. diffuse large B-cell lymphoma) to grupa nowotworów układu chłonnego wywodząca się z dojrzałych obwodowych limfocytów B, pochodzących z ośrodków rozmnażania.

Źródło: AWA OT.4331.38.2020

Etiologia większości DLBCL pozostaje niewyjaśniona. Istnieje wiele czynników o udowodnionym związku przyczynowym z zachorowaniem, w tym środowiskowe, infekcyjne, immunologiczne i jatrogenne. Większą zachorowalność na DLBCL obserwuje się u pracowników przemysłu chemicznego (gumowego oraz petrochemicznego), rolników (kontakt z herbicydami i pestycydami), a także wśród osób narażonych na kontakt z benzenem, azbestem oraz promieniowaniem jonizującym, a także u strażaków i osób mających częsty kontakt z farbami do włosów. Istnieje również związek między zakażeniami wirusowymi (wirusami HTLV-1, EBV, HIV, HHV-8, HCV), a występowaniem określonych podtypów chłoniaków nie-Hodgkina. Zakażenia bakteryjne i choroby autoimmunologiczne stanowią również ważne czynniki etiopatogenetyczne NHL rozwijających się w tkance limfatycznej błon śluzowych przewodu pokarmowego i gruczołów wydzielania zewnętrznego (ang. mucosa-associated lymphoid tissue – MALT), dróg oddechowych (ang. bronchus-associated

lymphoid tissue – BALT) i skóry (ang. skin-associated lymphoid tissue – SALT). Wśród bakteryjnych czynników etiologicznych MALT najczęściej będą to zakażenia *Helicobacter pylori*, w przypadku chłoniaków pozawęzłowych skórnych – *Borrelia burgdorferi*, jelitowych – *Campylobacter jejuni*, a okolicach oczodołu – *Chlamydia psittaci*. Do chorób autoimmunologicznych w przebiegu których powstają chłoniaki MALT zalicza się chorobę Hashimoto, zespół Sjorgena, toczeń rumieniowaty, RZS. Wrodzone lub nabyte niedobory odporności, w tym leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu narządu lub komórek krwiotwórczych zwiększają ryzyko zachorowania na NHL. Do grupy ryzyka zachorowania na NHL należą również osoby, które z powodu choroby nowotworowej zostały poddane chemioterapii, zwłaszcza w skojarzeniu z radioterapią.

Źródło: AWA OT.4331.38.2020, Szczekl k 2018

Mechanizmy patogenetyczne prowadzące do transformacji nowotworowej prawidłowych limfocytów B w DLBCL polegają na wystąpieniu niestabilności genetycznej z następowym zaburzeniem regulacji stopnia ekspresji onkogenów i/lub utratą funkcji nowotworowych genów supresorowych wskutek aberracji chromosomowych lub mutacji genów. Aberracje cytogenetyczne towarzyszące DLBCL to najczęściej translokacje onkogenów należących do różnych klas czynników transkrypcyjnych (BCL2, BCL6, MYC) w okolicy genowych *loci* dla łańcuchów lekkich i ciężkich immunoglobulin.

Źródło: Warzocha 2017

Rozpoznanie histopatologiczne DLBCL musi być w każdym przypadku uzupełnione oceną stopnia zaawansowania klinicznego choroby według skali Ann Arbor i czynników rokowniczych wchodzących w zakres Międzynarodowego Indeksu Progностycznego (IPI). Podstawowym narzędziem, od lat używanym do oceny stopnia zaawansowania klinicznego chorych na chłoniaka Hodgkina i chłoniaki nie-Hodgkina jest klasyfikacja Ann Arbor. W 2013 roku, podczas 12. Międzynarodowej Konferencji Chłoniaków Złośliwych w Lugano, sformułowano modyfikację tej klasyfikacji. W obecnej wersji klasyfikacja ta od 2014 roku funkcjonuje pod nazwą klasyfikacja Lugano.

Źródło: Lech-Marańda 2015, PTOK 2020

Tabela 6. Stopień zaawansowania klinicznego chłoniaków według klasyfikacji z Lugano

Stopień	Zmiany węzłowe	Zmiany pozawęzłowe (E)
Ograniczony		
I	Jeden węzeł chłonny lub grupa węzłów przyległych	Pojedyncza zmiana węzłowa bez zajęcia węzłów chłonnych
II	Dwie lub więcej grup węzłowych po tej samej stronie przepony	Stopień I lub II dla zmian węzłowych z ograniczonym umiejscowieniem pozawęzłowym przez ciągłość
Zaawansowany		
II masywny	Stopień II ze zmianą masywną	Nie dotyczy
III	Węzły po obu stronach przepony lub węzły powyżej przepony i zajęcie śledziony	Nie dotyczy
IV	Dodatkowe zajęcie narządu pozalimfatycznego niesąsiadującego z zajętymi węzłami chłonnymi	Nie dotyczy

Tabela 7. Międzynarodowy Indeks Progностyczny IPI - dla chorych z chłoniakami wielkokomórkowymi rozlanymi (DLCL)

Czynnik rokowniczy	Czynniki ryzyka
Wiek chorego	> 60 lat
Stan ogólny chorego wg kryteriów ECOG	≥ 2
Zaawansowanie kliniczne chłoniaka wg skali Ann Arbor	III/IV
Liczba pozawęzłowych lokalizacji chłoniaka	> 1
Aktywność LDH w surowicy	> normy
Grupy ryzyka	Liczba obciążających czynników
Niskiego	≤ 1

Pośrednio niskiego	2
Pośrednio wysokiego	3
Wysokiego	≥ 4
IPI dla chorych ≤ 60. rż. (aaIPI, age-adjusted IPI)	
Stan ogólny chorego wg kryteriów ECOG	≥ 2
Zaawansowanie kliniczne chłoniaka wg skali Ann Arbor	III/IV
Aktywność LDH w surowicy	> normy
Grupy ryzyka	Liczba obciążających czynników
Niskiego	≤ 1
Wysokiego	≥ 2

Skróty: ECOG - - skala oceny sprawności pacjenta, LDH - dehydrogenaza mleczanowa

Zaawansowanie chłoniaków fluorodeoksyglukozaowidnych (w tym DLBCL) ustala się na podstawie pozytonowej tomografii emisyjnej w połączeniu z tomografią komputerową (PET-CT). Trepanobiopsja szpiku kostnego jest wymagana jedynie w przypadkach negatywnego wyniku badania PET-CT lub niemożności jego przeprowadzenia.

Źródło: Warzocha 2017

Klasyfikacja

Różnorodność cech morfologicznych, genotypowych, biologicznych i klinicznych stała się podstawą do podziału DLBCL na jednostki histokliniczne, warianty morfologiczne, podtypy immunohistochemiczne i podgrupy molekularne.

Zgodnie z obowiązującą klasyfikacją nowotworów układu chłonnego według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. World Health Organization) z 2016 r. chłoniak rozlany z dużych komórek B stanowi podtyp nowotworów z dojrzałych komórek B (ang. mature B-cell neoplasms). W powyższej klasyfikacji wyróżniono następujące typy DLBCL:

- DLBCL bliżej nieokreślony (DLBCL NOS, ang. DLBCL not otherwise specified), którego nie można zakwalifikować jednoznacznie jako specyficznie przebiegającej pod względem klinicznym i histopatologicznym jednostki chorobowej:
 - typ z komórek B ośrodków rozmnażania (GCB-type, ang. germinal center B-cell type),
 - typ z aktywowanych komórek B (ABC-type, ang. activated B-cell type);
- pierwotny DLBCL ośrodkowego układu nerwowego (DLBCL CNS, ang. primary DLBCL of the central nervous system), o odrębnych cechach biologicznych związanych z immunologicznie uprzywilejowanym miejscem, w którym się rozwija (mózg, gałka oczna, jądra). Występuje u immunokompetentnych osób w starszym wieku, zwykle pod postacią nacieku śródmózgowego lub wewnątrzgałkowego;
- pierwotny skórny DLBCL typu kończynowego (PCDLBCL, ang. primary cutaneous DLBCL), który rozwija się w postaci szybko powiększających się guzów pozawęzłowych, najczęściej w obrębie skóry kończyn dolnych (85%) i w innych lokalizacjach (15%). Najczęściej występuje u kobiet w starszym wieku;
- DLBCL, EBV+ (EBV+ DLBCL), nie ma charakterystycznych cech morfologicznych i fenotypowych odróżniających go od DLBCL NOS, ale patogenetycznie jest związany z zakażeniem wirusem Ebstein-Barr (EBV). Rozpoznaje się go głównie u osób powyżej 50. roku życia, u których nie stwierdza się pierwotnych ani wtórnych niedoborów odporności, a jedynie postępującą niewydolność immunologiczną związaną z wiekiem. Około 70% przypadków tego chłoniaka przebiega z zajęciem narządów pozalimfatycznych (skóra, płuca, przewód pokarmowy), z powiększeniem węzłów chłonnych lub bez;
- DLBCL związany z przewlekłym zapaleniem (DLBCLCI, ang. DLBCL associated with chronic inflammation), rozwija się w jamach ciała u osób w podeszłym wieku, zwykle po trwającym wiele lat procesie zapalnym, na przykład w przebiegu gruźliczego zapalenia płuc i opłucnej.

Źródło: PTOK 2020, Szczeklik 2018, Warzocha 2017

Wnioskowany program lekowy ma obejmować jednostki chorobowe przypisane do kodów ICD-10 C83. Zgodnie z Rewizją Dziesiątą Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych z 2008 r. kod C83 obejmuje:

C83 Chłoniak nieziarniczny rozlany

- C83.0 Z małych komórek (rozlany)
- C83.1 Z małych komórek z wpuklonym jądrem (rozlany)
- C83.2 Mieszany z małych i dużych komórek (rozlany)
- C83.3 Z dużych komórek (rozlany)
- C83.4 Immunoblastyczny (rozlany)
- C83.5 Limfoblastyczny (rozlany)
- C83.6 Niezróznicowany (rozlany)
- C83.7 Guz Burkitta
- C83.8 Inne postacie rozlanych chłoniaków nieziarnicznych
- C83.9 Rozlany chłoniak nieziarniczny, nieokreślony

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%). Chłoniaki rozlane z dużych komórek B stanowią 30–40% chłoniaków nieziarnicznych (chłoniaków nie-Hodgkina).

W Europie częstość występowania DLBCL szacuje się na kilkanaście przypadków na 100 000 ogólnej populacji na rok i wzrasta ona z wiekiem – od 2/100 000 w wieku 20–24 lat, przez 45/100 000 w wieku 60–64 lat, do 112/100 000 w wieku 80–84 lat. Ponad 50% chorych na DLBCL ma ponad 65 lat. Wiek ten uznaje się za podeszły dla tej grupy nowotworów, gdyż po jego osiągnięciu chorzy zwykle nie mogą być kandydatami do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, ang. autologous hematopoietic stem cell transplantation). Przyjmuje się, że u około 20-30% chorych z DLBCL występuje nawrót choroby, a u 10-15% chorych występuje pierwotna oporność na leczenie.

Źródło: AWA OT.4331.38.2020, PTOK 2020

Według danych KRN w Polsce w 2018 r. na chłoniaki nieziarniczne rozlane (ICD-10: C83) zachorowało 1 495 dorosłych (tj. od 20 r.ż.). Surowy współczynnik zachorowalności wyniósł 5,16/100 tys. u mężczyzn i 4,59/100 tys. u kobiet. Zgony stwierdzono łącznie wśród 567 osób (291 mężczyzn i 276 kobiet, wsp. surowy na 100 tys. mieszkańców wyniósł odpowiednio 1,99 u mężczyzn i 1,72 u kobiet).

Rokowanie

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

Źródło: AWA OT.4331.38.2020, Szczekiel k 2018, Warzocha 2017

Populację docelową rozpatrywaną w ramach niniejszej analizy stanowią dorośli chorzy z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Nawrotowy DLBCL oznacza pojawienie się nowych zmian po uzyskaniu odpowiedzi na wcześniej stosowane leczenie, natomiast oporny DLBCL stwierdzany jest w przypadku braku uzyskania odpowiedzi na wcześniej stosowaną terapię.

Źródło: Lech-Marañda 2015

Większość nawrotów pojawia się w pierwszych 3 latach trwania choroby, tylko 10% występuje później niż 5 lat od zakończenia leczenia. Rokowania pacjentów z nawracającym/opornym na leczenie DLBCL są słabe. Po niepowodzeniu terapii pierwszej linii, główną kwestią przy określaniu metody leczenia w drugiej linii jest to,

czy pacjent jest kandydatem do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych. Jak wskazano powyżej wnioskowana populacja chorych obejmuje chorych którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Do przyczyn braku możliwości wykonania u chorego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych zalicza się m.in. podeszły wiek chorego, jego niekorzystny stan ogólny lub obecność chorób towarzyszących. Wyniki leczenia takich pacjentów, niekwalifikujących się do przeszczepienia (w tym pacjentów, u których doszło do nawrotu po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych), pozostają słabe, z medianą całkowitego przeżycia (OS) wynoszącą około 6 miesięcy. Należy zauważyć dodatkowo, że u chorych w podeszłym wieku stosowana intensywność dawki leków jest zwykle mniejsza niż u chorych młodszych, co także wpływa na rokowanie w tej grupie chorych.

Źródło: AWA OT.4331.38.2020, Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 016/2020, PTOK 2020

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W celu weryfikacji przedstawionych przez Wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej, Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu. Szczegółowe dane zawiera tabela poniżej.

Tabela 8. Liczebność populacji docelowej

Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło
Dorośli z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (stan ECOG 0-2, co najmniej 1 wcześniejsza linia leczenia)				
Prof. dr hab. n. med. Lidia Gil Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii	Około 400	Około 1400	200	Dane wg szacunków własnych
Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski Kierownik Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego, dyrektor Instytutu Narodowy Instytut Onkologii	500	1 541 (KRN 2020]	70%	Krajowy Rejestr Nowotworów 2020, dane z 2018 r. oraz szacunek własny

Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C83 Chłoniaki niezłośliwe rozlane; C83 wraz z podkodami; C83.3 Chłoniaki niezłośliwe rozlane z dużych komórek oraz C85.7 Inne określone postacie chłoniaka niezłośliwego za lata 2016 – 1 poł. 2020 według danych NFZ udostępnionych Agencji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Liczba pacjentów wg danych NFZ, u których postawiono rozpoznanie wg ICD-10: ICD-10: C83; C83 wraz z podkodami; C83.3 oraz C85.7 za lata 2016 – 1 poł. 2020

Pacjenci wg rozpoznania ICD-10:	2016	2017	2018	2019	2020 (1p)
C83 Chłoniaki niezłośliwe rozlane	6354	6 260	5 703	5 503	3 389
C83 wraz z podkodami	10885	10 880	10 640	10 537	7 241
C83.3 Chłoniaki niezłośliwe rozlane z dużych komórek	208	200	244	332	248
C85.7 Inne określone postacie chłoniaka niezłośliwego	4882	5 483	6 290	7 419	5 783

W 2019 roku liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.12 „Leczenie chorych na chłoniaki złośliwe (ICD- 10 C.82; C.83)” dla kodu C83 wraz z podkodami wynosiła 1 109. Ekstrahując dane z bazy NFZ udostępnionej Agencji przedstawiono także poszczególne liczby pacjentów leczonych wybranymi schematami chemioterapii. Ponadto z bazy danych NFZ uzyskano informacje na temat liczby pacjentów, u których wykonano allogeniczne lub autologiczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych. Szczegółowe dane z poszczególnych lat zawiera tabela poniżej.

Tabela 10. Liczba chorych względem kodu ICD-10 oraz zastosowanego leczenia w ramach katalogu B lub C – dane NFZ

Nazwa świadczenia	Kod ICD-10	Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) ≥18 r.ż., leczonych w ramach programu lekowego				
		2016	2017	2018	2019	2020(1p)
B.93 "P ksantron w leczeniu chłoniaków złośliwych (ICD-10 C83, C85)"	C83	0	0	1	3	0
	C83#	0	0	19	37	12
	C83.3	0	0	0	2	2
	C85.7	0	0	25	36	15
B.12 "Leczenie chorych na chłoniaki złośliwe (ICD-10 C82, C83)"	C83	80	185	139	145	60
	C83#	1 353	1 286	1 209	1 109	636
	C83.3	18	13	19	47	32
RITUXIMABUM (pozajelitowo (parenteral); 1 mg) w skojarzeniu* z BENDAMUSTINUM HYDROCHLORIDUM (pozajelitowo (parenteral); 1 mg) w ramach chemioterapii	C83	1	0	0	1	0
	C83#	10	10	3	9	5
	C83.3	1	0	0	1	0
	C85.7	377	443	480	552	319
CYTARABINUM (pozajelitowo (parenteral); 1 mg) w skojarzeniu** z CISPLATINUM (pozajelitowo (parenteral); 1 mg) w ramach chemioterapii	C83	6	4	4	0	1
	C83#	100	60	54	43	23
	C83.3	1	0	1	1	0
	C85.7	152	148	170	151	97
GEMCITABINUM (pozajelitowo (parenteral); 1 mg) w skojarzeniu*** z CISPLATINUM (pozajelitowo (parenteral); 1 mg) w ramach chemioterapii	C83	0	4	0	0	0
	C83#	10	18	15	9	3
	C83.3	0	2	0	0	1
	C85.7	11	11	13	21	17
GEMCITABINUM (pozajelitowo (parenteral); 1mg) w skojarzeniu**** z OXALIPLATINUM (pozajelitowo (parenteral); 1 mg) w ramach chemioterapii	C83	0	0	0	1	0
	C83#	2	0	0	1	0
	C83.3	0	0	0	0	0
	C85.7	0	0	0	1	2
GEMCITABINUM (pozajelitowo (parenteral); 1mg) w skojarzeniu**** z OXALIPLATINUM (pozajelitowo (parenteral); 1 mg) oraz z RITUXIMABUM (pozajelitowo (parenteral); 1 mg) w ramach chemioterapii	C83	0	0	0	2	2
	C83#	0	0	0	2	2
	C83.3	0	0	0	2	2
	C85.7	0	0	0	2	2
RITUXIMABUM (pozajelitowo (parenteral); 1 mg) lub RITUXIMABUM (podskórnie (subcutanea); 1 mg) w ramach programu lekowego 03.0001.312.02 - B.12 : Leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10: C82, C83)	C83	81	220	152	144	58
	C83#	1 448	1 405	1 287	1 131	652
	C83.3	23	18	21	48	33
PIXANTRONI DIMALEAS (pozajelitowo (parenteral); 1 mg) w ramach programu lekowego 03.0001.393.02 - B.93: piksantron w leczeniu chłoniaków złośliwych	C83	0	0	1	3	0
	C83#	0	0	19	37	12
	C83.3	0	0	0	2	2
	C85.7	0	0	25	36	15
Przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych	C83	1	1	0	1	0
	C83#	68	66	49	66	30
	C83.3	0	3	0	2	1
	C85.7	90	109	146	147	69
Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA	C83	0	0	0	0	0
	C83#	2	4	2	2	4
	C83.3	0	0	1	0	0
	C85.7	1	4	6	6	3
Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego	C83	1	1	1	1	1
	C83#	4	5	6	6	1
	C83.3	0	0	0	0	0
	C85.7	8	7	11	13	6

#C83 wraz z podkodami; *schemat BR- podanie leków ze schemtu w odstępie max. 4 dni; **schemat cytarabina + cisplatyna - podanie leków ze schemtu w odstępie max. 8 dni; *** schemat gemcytabina + cisplatyna - podanie leków ze schemtu w odstępie max. 10 dni; ****schemat GemOx/R-GemOx - podanie leków ze schematu w odstępie max. 4 dni; **1p** – dane dla pierwszego półrocza

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 07.04.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie miejsca w wytycznych ocenianej terapii oraz wskazanie komparatorów. Zastosowano następujące słowa kluczowe: „diffuse large B-cell lymphoma” / „DLBCL” / „guidelines”. Przeszukano następujące źródła:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) (<https://ptok.pl/>);
 - Polska Unia Onkologii (PUO) (<http://www.puo.pl/>);
- ogólnoeuropejskie:
 - European Society for Medical Oncology (ESMO) (<https://www.esmo.org/>);
 - European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (<https://www.eortc.org/>);
- amerykańskie:
 - National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (<https://www.nccn.org/>);
 - American Society of Hematology (ASH) (<https://www.hematology.org/>);
- brytyjskie:
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<https://www.nice.org.uk/>);
 - British Society for Haematology (BSH) (<https://b-s-h.org.uk/>);

Korzystano również z wyszukiwarki google. Na potrzeby niniejszego raportu opisano 5 najnowszych dokumentów: wytyczne PTOK z 2020 r., wytyczne europejskie ESMO z 2016 r. oraz z 2018 r. łącznie z aktualizacją z 2020 r. oraz wytyczne amerykańskie NCCN z 2021 r. W wytycznych brytyjskich NICE 2016 oraz BSH 2016, nie odniesiono się do populacji wnioskowanej.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Rekomendacje polskie	
PTOK 2020	<p>Zalecenia postępowania terapeutycznego w rozlanym chłoniaku z dużych komórek B.</p> <p><u>Zalecenia dotyczące opornej lub nawrotowej choroby:</u></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); • w przypadku lokoregionalnych nawrotów choroby, zwłaszcza będących zmianami PET(+) po zakończeniu leczenia ratunkowego, należy rozważyć przeprowadzenie okołotransplantacyjnej radioterapii (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 vedotin (...) zwłaszcza w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem. Odsetek uzyskiwanych CR u tak leczonych chorych wynosi około 40%, a mediany PFS i OS odpowiednio 9,5 i 13 miesięcy. Inną opcją terapeutyczną dla chorych z nawrotowym/opornym DLBCL, po wykazaniu nieskuteczności co najmniej dwóch linii wcześniejszego leczenia, może być piksantron — pochodna antracyklin</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>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 ki ku miesięcy.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Poziomy jakości dowodów naukowych:</u></p> <p><i>I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doborem 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>
Rekomendacje zagraniczne	
ESMO 2015/2018/2020	<p>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 z nawracającym i opornym DLBCL, którzy otrzymali odpowiednią terapię pierwszego rzutu zawierającą rytuksymab i antracykliny.</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 (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); • Jednakże 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 chemioterapii wysokodawkowej (II, 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 chemioterapii wysokodawkowej, mogą być leczeni tymi samymi lub innymi schematami terapii ratunkowej jak R-GemOx (rytuksymab, gemcytabina, oksaliplatyna) (III, B); • P ksantron 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>W przypadku pierwszego nawrotu lub progresji DLBCL u pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych zaleca się chemioterapię ratunkową opartą na związkach platyny i/lub gemcytabinie lub udział w badaniach klinicznych, w których ocenia się aktywność nowych leków. Natomiast w przypadku kolejnych nawrotów lub progresji przy niemożności przeprowadzenia przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych zaleca się udział w badaniach klinicznych lub terapię paliatywną.</p> <p>Zalecenia z 2018r. dotyczące postępowania z chłoniakami złośliwymi. Ograniczono się do opisu zaleceń dla pacjentów starszych z DLBCL w przypadku nawrotu choroby.</p> <p>W przypadku pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych macierzystych, zalecane jest stosowanie schematu R-DHAP, R-ESHAP lub R-ICE (w zmniejszonych dawkach), bądź schematu o mniejszej intensywności np. R-GemOx [IIIB]. Można również wybrać chemioterapię jednoskładnikową, taką jak bendamustyna [IIC] lub piksantron [I C].</p> <p>Ponadto u pacjentów z nawrotowym DLBCL powinno się rozważyć udział w badaniach klinicznych nad nowymi częściami, nowe metody immunoterapii lub strategii podtrzymujące (na podstawie ostatnich doniesień o lenalidomidzie). W przypadku pacjentów z pierwotnie oporną chorobą rokowanie jest bardzo złe. Dodatkowo w przypadku odpowiednich pacjentów rozważenie udziału w badaniach klinicznych nie jest możliwy.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Dostosowane zalecenia w związku z pandemią SARS-COV-2 (ESMO 2020).</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> <p><u>Konflikt interesów</u> – autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania</u> – brak informacji <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>Sila 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>
NCCN 2021	<p>Zalecenia dotyczą pacjentów z opornym/nawrotowym chłoniakiem z rozlanych komórek B, którzy nie kwalifikują się do procedury przeszczepienia.</p> <p>Wszystkie rekomendacje są oznaczone kategorią 2A, chyba, że zaznaczono inaczej.</p> <p>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. ○ CEPP (cyklofosfamid, etopozyd, winkrystyna, prednizon) ± rytuksymab ○ DA-EPOCH (dostosowana dawka, ang. dose-adjusted, DA; etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna) ± 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+ (ang. choroby CD30+) ○ bendamustyna ^d ± rytuksymab (2b) ○ ibrutyn ^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 progresją choroby po transplantacji lub po terapii CAR-T)</u></p> <p>Selinexor (tyko po co najmniej dwóch liniach leczenia ogólnoustrojowego) – zarejestrowany przez FDA.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak zewnętrznych źródeł finansowania pochodzących od przemysłu farmaceutycznego</p> <p><u>Sila zaleceń:</u></p> <p><i>1 - W oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji;</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>2A - W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji;</p> <p>2B - W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji;</p> <p>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; jako środek kardioprotekcyjny można dodać deksrazoksan</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> <p>^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</p> <p>^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.</p> <p>^f Nie jest jasne, czy tafasitamab będzie miał negatywny wpływ na skuteczność późniejszej terapii anty-CD19 CAR z limfocytami T.</p>

Skróty: allo-HSCT – allogeniczna transplantacja komórek macierzystych (ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplantation), anti-CD20 – przeciwciało monoklonalne anti-CD20 (rytuksymab), auto-HSCT – autologiczna transplantacja komórek macierzystych (ang. autologous hematopoietic stem cell transplantation), CAR-T – komórki T z chimerowym receptorem antygenowym (ang. chimeric antigen receptor), CD30+ – ekspersja cząsteczki będącej markerem powierzchniowym komórek Hodgkina i Reed-Sternberga, BEAM – schemat leczenia z zastosowaniem karmustyny, etopozydu, cytarabiny i melfalanu, CEOP – schemat leczenia z zastosowaniem cyklofosfamidu, etopozydu, winkrystyny, prednizonu, CEPP – schemat chemioterapii z zastosowaniem cyklofosfamidu, etopozydu, prednizonu, prokarbazyn, CR – odpowiedź całkowita (ang. complete response), DA-EPOCH – schemat leczenia z zastosowaniem dostosowanej dawki etopozydu, prednizonu, winkrystyny, cyklofosfamidu, doksorubicyny, DLBCL – chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. diffuse large B-cell lymphoma), ESMO – European Society for Medical Oncology, GCB – chłoniakach z profilem ekspresji genów komórek B ośrodków rozmnażania grudek chłonnych (ang. germinal centre B-cell), GDP – schemat leczenia z zastosowaniem gemcytabiny, deksametazonu, karboplatyny/cisplatyny, GemOX – schemat terapii z zastosowaniem gemcytabiny i oksaliplatyny, HGBL - chłoniaki z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (ang. High-Grade B-Cell Lymphomas), IFRT – radioterapia pól zajętych (ang. involved-field radiotherapy), i.v. – dożylnie (łac. intravenosa), NCCN – National Comprehensive Cancer Network, non-GCB DLBCL – typ chłoniaka rozlanego z dużych komórek B niebędący typem pochodzącym z komórek B ośrodków rozmnażania, OS – przeżycia całkowite (ang. overall survival), PET(+) – dodatni wynik pozytonowej tomografii emisyjnej, PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival), p.o. - doustnie (łac. per os), PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, R-CHOP – schemat chemioterapii z zastosowaniem rytuksymabu, cyklofosfamidu, doksorubicyny, winkrystyny i prednizonu, R-DHAP – schemat leczenia z zastosowaniem rytuksymabu, cisplatyny, deksametazonu, cytarabiny), R-GDP – schemat leczenia z zastosowaniem rytuksymabu, gemcytabiny, deksametazonu, karboplatyny/cisplatyny, R-GemOX – schemat terapii z zastosowaniem rytuksymabu, gemcytabiny i oksaliplatyny, R-ICE – schemat leczenia z zastosowaniem rytuksymabu, ifosfamidu, karboplatyny, etopozytu

W odnalezionych wytycznych opisujących postępowanie w leczeniu nawrotowego/opornego (R/R) chłoniaka rozlanego z dużych komórek B, terapia polatuzumabu wedotyny w skojarzeniu z rytuksymabem i bendamustyną rekomendowana jest przez amerykańskie NCCN 2021 oraz wskazana jako wartościowa w polskich wytycznych PTOK 2020. Europejskie wytyczne ESMO nie rekomendują terapii będącej przedmiotem oceny - należy jednak podkreślić, że wytyczne zostały opublikowane przed zarejestrowaniem polatuzumabu wedotyny przez EMA.

W polskich wytycznych PTOK 2020 nie przedstawiono rekomendowanych schematów chemioterapii możliwych do zastosowania w II linii leczenia nawrotowym/opornym (R/R) DLBCL. Jednakże wskazano, iż większość protokołów leczenia drugiej linii zawiera związki platyny i/lub ifosfamid. Zaleca się również, by leczenie ratunkowe zawierało przeciwciało anti-CD20 (rytuksymab). Ponadto przedstawiono informację, iż u chorych z R/R DLBCL, niekwalifikujących się do auto-HSCT, wartościową opcją terapeutyczną jest zastosowanie terapii będącej przedmiotem oceny, czyli polatuzumabu wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem. Po wykazaniu nieskuteczności co najmniej dwóch linii wcześniejszego leczenia, chorzy z R/R DLBCL mogą być leczeni piksantronem. U pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie II linii zalecany jest również udział w badaniach klinicznych nad nowymi cząsteczkami.

Wśród pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych w przypadku pierwszego nawrotu/progresji choroby wytyczne ESMO 2015 zalecają chemioterapię ratunkową opartą na związkach platyny i/lub gemcytabinie (R-GemOx), udział w badaniach klinicznych lub jeśli występują kolejne nawroty/progresja również leczenie paliatywne. Wytyczne wymieniają także piksantron, jednak w pierwszej kolejności zalecają włączanie pacjentów do badań klinicznych dla nowych leków. Zalecenia ESMO 2018 skupiające się na leczeniu osób starszych z DLBCL w przypadku nawrotu choroby wskazują, iż w przypadku pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych macierzystych, zalecane jest stosowanie schematów chemioterapii opartych na rytuksymabie (R-DHAP, R-ESHAP lub R-ICE) w zmniejszonej dawce,

bądź schematu R-GemOx. Rekomendowane są również chemioterapeutyki stosowane w monoterapii, tj. bendamustyna lub piksantron.

Amerykańskie wytyczne NCCN 2021 zalecają u pacjentów z R/R DLBCL udział w badaniach klinicznych, terapię II i kolejnych linii, paliatywną radioterapię lub najlepsze leczenie podtrzymujące. Wśród preferowanych terapii II i kolejnych linii, wytyczne wskazują na zastosowanie terapii będącej przedmiotem oceny, czyli polatuzumab wedotyny ± rytuksymab ± bendamustyna lub chemioterapię schematem gemcytabina i oksaliplatin ± rytuksymab. Jako alternatywę do preferowanych schematów, NCCN zaleca zastosowanie: CEPP; CEPP; DA-EPOCH; GDP; gemcytabina, winorelbina ± rytuksymab; rytuksymab w monoterapii; tafasytamab ± lenalidomid. Dodatkowo w leczeniu określonych przypadków, oprócz substancji leczniczych wcześniej wymienionych, można także stosować: brentuksymab wedotyny; bendamustynę ± rytuksymab; ibrutynib; lenalidomid ± rytuksymab. 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 terapii anty-CD19 komórkami CAR-T (jeśli nie była stosowana wcześniej), udział w badaniu klinicznym, alternatywną terapię II lub kolejnych linii, paliatywną radioterapię zajętego miejsca lub najlepsze leczenie wspomagające. W III i kolejnych liniach leczenia (wliczając pacjentów z progresją choroby po transplantacji lub po terapii CAR-T) rekomendowana jest terapia selineksorem.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do siedmiu ekspertów klinicznych i jednego stowarzyszenia pacjenckiego. Do dnia publikacji AWA otrzymano 3 opinie od ekspertów klinicznych, z czego dwie odpowiedzi, spełniały kryteria dot. konfliktów interesów oraz opinię stowarzyszenia pacjenckiego. Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 12. Opinie ekspertów klinicznych

Pytanie z formularza	Ekspert kliniczny	Odpowiedź
Istotny klinicznie punkt końcowy	Prof. dr hab. n. med. Lidia Gil*	<ul style="list-style-type: none"> • Remisja choroby (CR) • Remisja częściowa • Choroba stabilna i progresja choroby • Wydłużenie przeżycia całkowitego • Wydłużenie czasu do progresji
	Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski**	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie • Przeżycie wolne od progresji • Czas trwania remisji • Całkowita remisja • Częściowa remisja
Minimalna różnica odczuwalna przez chorego	Prof. dr hab. n. med. Lidia Gil*	<ul style="list-style-type: none"> • Bez dalszego leczenia, obserwacja • Kontynuacja leczenia, szansa uzyskania CR • Kontynuacja leczenia – immunoterapia, terapia komórkowa
	Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski**	<ul style="list-style-type: none"> • Częściowa remisja
Aktualnie stosowane technologie medyczne	Prof. dr hab. n. med. Lidia Gil*	<p>II linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rytuksymab+Bendamustyna – 10%, technologia najtańsza, terapia ratunkowa • DHAP+Rytuksymab – 50%, technologia najskuteczniejsza, standardowa terapia drugoliniowa • ICE+rytuksymab – 30%, standardowa terapia drugoliniowa • GDP+rytuksymab – 10%, terapia ratunkowa <p>III linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Piksantron – 30%, badania rejestracyjne • GDP – 15%, jedna z linii ratunkowych • DHAP – 10%, jedna z linii ratunkowych • ICE – 5%, jedna z linii ratunkowych • Bendamustyna – 10%, technologia najtańsza, jedna z linii ratunkowych • CART – 30%, technologia najskuteczniejsza, badanie rejestracyjne Yescarta i Kymriah <p>IV linia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Piksantron – 30%, badania rejestracyjne • CVP – 10%, terapia paliatywna • Chlorambucyl – 10%, terapia najtańsza, terapia paliatywna • CART – 20%, terapia najskuteczniejsza, badania rejestracyjne • Leczenie objawowe – 30%

		Uwagi: Chemioterapia stosowana w przypadku opornego/nawrotowego chłoniaka to tzw terapia ratunkowa. Istnieją różne schematy takiego leczenia, ich skuteczność jest porównywalna. Wybór pomiędzy schematami jest podyktowany stanem pacjenta, ale także polityką ośrodka. Terapia CART może być zastosowana u chorych nie kwalifikujących się do przeszczepienia.
	Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski**	<p>II linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rytuksymab+Bendamustyna – 10%, [9,11]; • (R) DHAP – 25%, [4, 10] • (R) ICE – 50%, technologia najtańsza, [4, 10] • (R) GDP – 10%, [8,10]; • CAR-T (axi-cel, tisa-cel, liso-cel) – 0-1%, technologia najskuteczniejsza, brak refundacji, [12]; • Tafasitamab-lenalidomide – 0-1%, brak refundacji, [13]; <p>III linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Piksantron – 20%, UPL Zał. B.93; • R-GemOx – 2%, [7] • Selinexor – 0-1%, brak refundacji, [14] • ESHAP – 5%, [4]; • EPOCH – 3%, [4, 11]; • IVAC – 5%, [4]; • CODOX-M – 5%, [4]; <p>IV linia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Badania kliniczne – 7%; <p>Uwagi: W IV linii leczenia nie ma specjalnych rekomendacji. O ile nie są dostępne badania kliniczne, stosowane są programy chemioterapii uprzednio nie wykorzystane w leczeniu.</p>
Sposób dawkowania bendamustyny i rytuksymabu w terapii skojarzonej w warunkach praktyki klinicznej w Polsce w ocenianym wskazaniu	Prof. dr hab. n. med. Lidia Gil*	<ul style="list-style-type: none"> • Bendamustyna 90 mg/m² dzień 1.i 2. 6 cykli • Rytuksymab 375 mg/m² iv 6 cykli
	Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski**	<ul style="list-style-type: none"> • Bendamustyna 90 mg/m² dzień 1.i 2., do 6 cykli • Rytuksymab 375 mg/m² iv dzień 1., do 6 cykli <p>Uwagi: Program rzadko stosowany w Polsce w tym wskazaniu.</p>
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	Prof. dr hab. n. med. Lidia Gil*	<ul style="list-style-type: none"> • Ograniczona trwałość odpowiedzi • Ograniczona skuteczność chemioterapii ratunkowej powyżej drugiej – zgodnie z badaniem SCHOLAR1 remisja całkowita jest uzyskiwana zaledwie przez 7% chorych, a dwuletnie przeżycie osiąga 12% pacjentów • Toksyczność
	Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski**	<ul style="list-style-type: none"> • Ograniczona skuteczność.
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	Prof. dr hab. n. med. Lidia Gil*	<ul style="list-style-type: none"> • Program lekowy dla polatuzumabu • Dostępność terapii CART • Dostęp (szeroki) do badań klinicznych w tym wskazaniu
	Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski**	<ul style="list-style-type: none"> • Umożliwienie dostępności wysoce skutecznych terapii innowacyjnych, jak immunoterapia komórkowa CAR-T, polatuzumab, tafasitamab, selinexor.
Jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii	Prof. dr hab. n. med. Lidia Gil*	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie koszty terapii • Właściwa kwalifikacja do leczenia
	Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski**	<ul style="list-style-type: none"> • Problematyczne jest stosowanie łączne z bendamustyną i rytuksymabem, ponieważ rytuksymab był już stosowany u chorych spełniających kryteria kwalifikacji, a bendamustyna charakteryzuje się niewielką aktywnością wobec DLBCL, a ponadto, może zmniejszać szanse zebrania funkcjonalnych limfocytów T w razie zakwalifikowania pacjenta do immunoterapii komórkowej CAR-T ze względu na głęboką limfopenię jako działanie niepożądane tego leku.
Jakie są możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	Prof. dr hab. n. med. Lidia Gil*	Kwalifikacja niezgodna z CHPL – np. chorych, którzy potencjalnie powinni skorzystać z autoSCT
	Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski**	Odpowiedź prof. Walewskiego jako uwaga do proponowanego programu lekowego do części „kryterium kwalifikacji”;
Czy istnieją subpopulacje pacjentów, które mogą bardziej skorzystać / nie skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	Prof. dr hab. n. med. Lidia Gil*	<p><u>Mogą bardziej skorzystać:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zgodnie z rejestracją korzystają chorzy z opornością i lub opornym nawrotem choroby • Może służyć jako terapia pomostowa do CART (terapia CART może być zastosowana w przypadku przeciwwskazań do przeszczepienia) <p><u>Nie korzystają:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Chorzy z dużym ryzykiem powikłań neurologicznych – polineuropatii. W tej grupie nie będzie możliwe zastosowanie pełnego leczenia w rekomendowanych dawkach

	Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski**	Nie/ Nie;
Dowody naukowe (badania lub rejestry kliniczne, opracowania wtórne jak przeglądy systematyczne, raporty oceny technologii medycznych, wytyczne praktyki klinicznej itp.), które powinny zostać uwzględnione w niniejszym procesie	Prof. dr hab. n. med. Lidia Gil*	<ul style="list-style-type: none"> • Sehn et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. JCO 2019 • Lu et al. Exposure-safety and exposure-efficacy analysis of polatuzumab vedotin in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. Leuk&Lymo 2020 • Betts et al. US cost-effectiveness of polatuzumab vedotin, bendamustine and rituximab in diffuse large B-cell lymphoma. Future Med 2020 • Doniesienia konferencji ASH 2020
	Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski**	<ul style="list-style-type: none"> • 1. Sehn LH et al.: 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. Blood 2020; 136 (Supplement 1): 17–19, abstr. 626; https://doi.org/10.1182/blood-2020-137078 • 2. Wojciechowska U, Didkowska J, Michałek I, Olasek P, Ciuba A: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2018 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów, Warszawa 2020, http://onkologia.org.pl/raporty/. • 3. Crump M, Neelapu SS, Farooq U et al.: Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. Blood 2017; 130 (16):1800-1808. • 4. Little RF, Gutierrez M, Wilson WH: Non-Hodgkin's Lymphoma. In: Rodgers GP, Young NS (eds.): Bethesda Handbook of Clinical Hematology. Lippincott Williams & Wilkins 2005, pp. 210-213. • 5. NCCN Guidelines version 2.2021 Diffuse Large B-cell Lymphoma. 02/16/21 • 6. Sehn LH, Salles G: Diffuse large B-cell lymphoma. N Eng J Med 2021; 384: 842-58. • 7. Mounier N et al.: Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma Study Association trial. Haematologica 2013; 98(11): 1726-1731. • 8. Crump M et al.: Randomized Comparison of Gemcitabine, Dexamethasone, and Cisplatin Versus Dexamethasone, Cytarabine, and Cisplatin Chemotherapy Before Autologous Stem-Cell Transplantation for Relapsed and Refractory Aggressive Lymphomas: NCIC-CTG LY.12. J Clin Oncol 2014; 32:3490-3496. • 9. Vacirca JL et al.: Bendamustine combined with rituximab for patients with relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. Ann Hematol 2014; 93:403–409. • 10. Gisselbrecht C, Van Den Neste E: How I manage patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma. British Journal of Haematology, 2018, 182, 633–643. • 11. Ionescu-Iltu R et al.: Second-line rituximab–bendamustine versus rituximab–gemcitabine–oxaliplatin in diffuse large B-cell lymphoma in the real world. J. Comp. Eff. Res. 2019; 8(13), 1067–1075. • 12. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA et al.: Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1–2 trial. Lancet Oncol 2019; 20 (1): 31-42. • 13. Salles G, Duell J, Barca EG et al.: Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol 2020; 21: 978–88. • 14. Kalakonda N et al.: Selinexor in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (SADAL): a single-arm, multinational, multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Haematol 2020; 7: e511–22.
Długoterminowe wyniki przeżycia pacjentów z DLBCL po terapii produktem Polivy w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem.	Prof. dr hab. n. med. Lidia Gil*	Doniesienia z konferencji ASH 2020: Sehn et al. Polatuzumab Vedotin plus Bendamustine and Rituximab in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma: updated results of phase Ib/II Randomized Study and Preliminary Results of a Single Arm Extension. Abstract 3020
	Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski**	W grudniu 2020 r. na zjeździe ASH przedstawiono aktualizację wyników badania GO29365 (Sehn LH et al.: Blood 2020; 136 (Supplement 1): 17–19, abstr. 626; https://doi.org/10.1182/blood-2020-137078). Mediana obserwacji chorych leczonych z zastosowaniem polatuzumabu i BR w ramach części randomizowanej badania wyniosła 48,9 miesięcy, a w części przedłużonej nierandomizowanej – 15,2 miesiąca. Częstość obiektywnych odpowiedzi w całej grupie Pola-BR (n=152) wyniosła 42,1%, częstość CR – 40,1%. Mediana czasu trwania odpowiedzi (95% CI) wyniosła 10,3 (8,6, 14,6) miesięcy. Dwuletnie przeżycie wolne od progresji (PFS) wyniosło 28,4%, a 2 letnie przeżycie całkowite – 38,2% w grupie pacjentów randomizowanych do leczenia Pola- BR (n=40).

* Konsultant Wojewódzki dziedzinie hematologii

**Kierownik Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego, dyrektor Instytutu Narodowy Instytut Onkologii

Opinia pani Elżbiety Wojciechowskiej-Lampki, Prezes Stowarzyszenia Wspierającego Chorych na Chłoniaki „Sowie Oczy”:

1. Najbardziej dotkliwe objawy z punktu widzenia chorego.

„U około 10% chorych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B o mniejszej złośliwości, dochodzi do transformacji nowotworowej w chłoniaka agresywnego. Objawy kliniczne różnorodne. Od nazywanych systemowymi: gorączka, utrata wagi, nocne poty, po szczegółowe związane z lokalizacją chłoniaka, oraz inne współtowarzyszące np. niedokrwistość, małopłytkowość, pancytopenia. U ponad 50% mamy do czynienia z powiększeniem węzłów chłonnych, często uogólnionym, pakiety w/chłonnych często progresują, stają się bolesne, uciskają na struktury okoliczne. W przypadku zajęcia w/chłonnych np, śródpiersia obserwujemy kaszel, nawracające infekcje, duszność aż po zespoły żyły głównej górnej będące zagrożeniem życia (górną z poszerzeniem żył szyjnych, zaczerwienieniem, obrzękiem twarzy.). Wielokrotnie w badaniu standardowym radiologicznym klatki piersiowej obserwujemy płyn w opłucnej czy osierdziu. W przypadku lokalizacji podprzeponowej: bóle brzucha związane są z powiększonymi węzłami chłonnymi, powiększoną śledzioną lub wątrobą. Zajęcie szpiku może wywołać niedokrwistość, małopłytkowość czy leukopenię. W przypadku lokalizacji pozawęzłowej występują bóle, krwawienia, niedrożność, zajęcie przewodu pokarmowego. W przypadku lokalizacji w zakresie orogardła powiększenie migdałków, zaburzenia połykania. W przypadkach zmian skórnych: od guzków do masywnego zajęcia obszarów skórnych. Jedną z postaci pierwotnych a często wtórnych tegoż rozpoznania: zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (OUN): bóle, zawroty głowy, zaburzenia równowagi, depresja, ubytki neurologiczne: zaburzenia mowy, porażenia nerwów obwodowych. Ta lokalizacja jest rokowniczo niepomysłna, często pacjent jest praktycznie w stanie sprawności 3/4 według skali ECOG. Różnorodność objawów, w tym wielokrotnie stanów zagrożenia życia powiązanych jest z lokalizacją choroby oraz współistnieniem innych chorób.”

2. Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia.

„Uznawanym standardem leczenia w pierwszej linii jest immunochemioterapia R-CHOP-21 (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon), która u ponad 60% chorych uzyskuje długotrwałe przeżycie całkowite wolne od choroby. Oczywiście jej skuteczność zależy od wielu czynników: wiek, stopień zaawansowania, stan ogólny pacjenta, liczba okolic pozawęzłowych (niekorzystnymi lokalizacjami są tu m.in.: przewód pokarmowy, płuca, szpik, OUN, wątroba) czy inne. Opieramy się w ocenie czynników niekorzystnych na Międzynarodowym Wskaźniku Rokowniczym (IPI). Całkowite 5-letnie przeżycie pacjentów w zależności od IPI to: od 30% do 90%. Schemat ten dla pierwszej linii leczenia dostępny jest w ramach programu lekowego. Oczywiście w przypadku problemów możemy modyfikować leczenie poprzez zastosowanie np. obinutuzumab, ibrutynib, bortezomib, lenalidomid, dodanie do RCHOP etopozydu, zastąpienie doksorubicyny – Myocetem (liposomalna doksorubicyna) itp. Niektóre z tych leków nie są jednak dostępne w tym wskazaniu w linii pierwszej, ale największym wyzwaniem jest chłoniak nawrotowy i oporny. Każde kolejne leczenie (kolejna linia) jest niestety mniej efektywna, do dyspozycji mamy mnogość schematów (połączeń różnych leków), niestety ich efektywność jest porównywalna (odpowiedź na leczenie 25-40%, długoletnie przeżycie w chorobie opornej 20% chorych). Oczywiście mamy do dyspozycji procedury mieloablacyjnej chemioterapii z przeszczepieniem własnych komórek macierzystych szpiku (chorzy poniżej 70 roku życia, którzy odpowiedzieli całkowitą remisją na drugą linię leczenia), tym zaś schematem kierujemy się w momencie konsolidacji uzyskanej remisji choroby. Należy też zaznaczyć, że procedurę w/w możemy zastosować u części pacjentów z wysokim IPI, po pierwszej linii leczenia, jednak nie jest to postępowanie standardowe. Zielonym światłem stało się wprowadzenie programu lekowego i zastosowanie piksantronu, ale choć zmodyfikowany program, często nie może być zastosowany z przyczyn internistycznych. W najgorszej sytuacji są pacjenci starsi, w stanie ogólnym złym, obciążeni internistycznie, z chorobą oporną i po wielu liniach leczenia. Dla nich nie ma zbyt dużo do zaproponowania. Pewną opcją mogą być badania kliniczne z nowo testowanymi lekami czy schematami, ale niestety wielu z nich nie możemy zakwalifikować ze względu na restrykcyjne, twarde kryteria zarówno włączenia, jak i wyłączenia. Zatem perspektywą pozostają nowe terapie w tym opiniowany polatuzumab vedotyny.”

3. Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu.

„Rozwiązaniem szybkim mogłoby być uwolnienie z programów takowych niektórych leków np. piksantronu, lenalidomidu, wprowadzenie ich do katalogów (jak poprzednio bortezomibu), wprowadzenie do leczenia opornych postaci, nawrotowych leków dostępnych leków zgodnie z wiedzą i doświadczeniem ośrodka (trzeba jednakże wprowadzić tu listę ośrodków referencyjnych, które zajmują się terapią chłoniaka i mają nie tylko możliwość, ale doświadczenie i efekty w leczeniu. Oczywiście opcją jest tu szybka reakcja na wnioski RDTL z możliwościami podjęcia leczenia w bardzo krótkim czasie, skrócenie biurokracji przetargowej na leki onkologiczne, większa dostępność do leczenia autologicznymi przeciwciałami chimerowymi anty-CD19 (CAR-T).

Na dziś wiemy, że 35-40% chorych z oporną czy nawrotową postacią chłoniaka z rozlanych dużych komórek B uzyskuje długotrwałą remisję choroby przy zastosowaniu tej terapii. Sama zaś terapia również obarczona jest powikłaniami i wymaga doświadczenia ośrodka w jej prowadzeniu. Oczywiście perspektywą byłoby szybkie wprowadzenie do leczenia przeciwciała bispecyficzne, inhibitory EZH2, czy wnioskowego leku.”

4. Odnośnie których aspektów choroby pacjenci oczekują poprawy po zastosowaniu nowej technologii.

„Oczekujemy kolejnego narzędzia nowoczesnego dla pacjentów z postacią nawrotowa i oporna, skojarzony z dostępnymi lekami np. bendemustyną (B) i rytuksymabem (R) lub obinutuzumabem (G) – według pracy z Journal of Clinical Oncology Volume 38, Issue 2 155: (Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma Laurie H. Sehn, MD, MPH1; Alex F. Herrera, MD2; Christopher R. Flowers, MD, MSc3; Manali K, Kamdar, MD, MBBS4; Andrew McMillan, PhD5; Mark Hertzberg, MBBS, PhD6; Sari tAssouline, MDCM, MSc7; Tae Min, Kim, MD8; Won Seog, Kim, MD, PhD9; Muhit Ozcan, MD10; Jamie Hirata, PharmD11; Elicia Penuel, PhD11; Ji Cheng Joseph N. Paulson, PhD11; Ji Cheng, PhD12; Grace Ku, MD11; and Matthew J. Matasar, MD13)

W przypadku tej terapii chcielibyśmy u pacjentów większej obiektywnej odpowiedzi już przy pierwszej ocenie w PET CT, znaczącej redukcji progresji choroby oraz redukcji ryzyka progresji, (czyli PFS), istotnego wzrostu OS (przeżycia całkowitego) ze znaczną redukcją ryzyka zgonu pacjenta. Oczywiście jest, że, jako organizacja pacjencka oczekujemy, iż opiniowany lek wprowadzony zostałby do leczenia od np. 2 linii leczenia – biorąc pod uwagę, jak wcześniej informowaliśmy, o zmniejszającej się skuteczności terapii w każdej następnej linii leczenia. Każdy z naszych pacjentów oczekuje jednak, aby poprawa odpowiedzi na leczenie była niezależna od ilości linii leczenia, oporności i trwała zdecydowanie dłużej, oczywiście zamknięta w pewnym panelu bezpieczeństwa stosowanego leczenia.”

5. Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.

„Zdajemy sobie sprawę, iż wprowadzenie nowego programu terapeutycznego (co do treści wskazanych zapisów nie mamy uwag) oraz doświadczenie ośrodków leczących ograniczy liczbę pacjentów do 25-30 rocznie. Dostępność innowacyjnej terapii autologicznymi przeciwciałami chimerowymi anty-CD19 (CAR-T), jako alternatywy do tej terapii niestety dla polskich pacjentów jest nadal bardzo niska.”

6. Inne uwagi.

„W ostatnim okresie czasu, jako Stowarzyszenie, zauważamy znaczny postęp w dostępności w leczeniu onkohematologicznym, ale niestety nadal jesteśmy daleko za innymi w tej dziedzinie i nie tylko, w onkologii. Czas jest trudny, pandemia powoduje dodatkowe zaangażowanie finansowe, ale niestety chorzy w tym chłoniacy, nie mogą poczekać na czasy lepsze. Każde wprowadzenie nawet w wąskim zakresie dla kolejnych pacjentów nadziei jest dla nas zielonym światłem w tunelu w walce z podstępą chorobą.”

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- 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 nieziarniczny 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 nieziarniczego rozlanego ICD-10: C83: siarczan bleomycyny, karboplatyna, chlorambucyl, cisplatyna, kladrybina, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna, epirubicyna, etopozyd, fludarabina,

gemcytabina³, hydroksykarbamid, ifosfamid, melfalan, merkaptopuryna, metotreksat, pegasparaza, tiotepa, tioguanina, winkrystyna, pleryksafor oraz mitoksantron.

W ramach katalogu C bendamustyna⁴ jest refundowana we wskazaniu chłoniak nieziarniczy rozlany dla podkodów: C83.0, C83.1, C83.2, C83.8 i C83.9.

W ramach katalogu C busulfan jest refundowany we wskazaniu chłoniak nieziarniczy rozlany dla podkodów: C83.7.

W ramach katalogu C rytuksymab jest refundowany we wskazaniu chłoniak nieziarniczy rozlany dla podkodów: C83.0, C83.1, C83.2, C83.3, C83.4, C83.5, C83.6, C83.7, C83.8, C83.9.

- w ramach refundacji aptecznej we wskazaniu „nowotwory złośliwe”: m.in. busulfan, prednizon, prednizolon, metylprednizolon, deksametazon.

Ponadto zgodnie z załącznikiem nr 1 do Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz.U. 2016 poz. 694) objęty finansowaniem jest również autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych, allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych oraz radioterapia – terapie wymieniane przez wytyczne jako stosowane w DLBCL, jednak oceniana technologia jest wskazana u pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę

Przy wyborze technologii alternatywnych, Wnioskodawca zaznaczył, że w leczeniu chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych nie ma ustanowionego jednego standardu postępowania. Zalecane jest stosowanie schematów chemioterapii wielolekowej. U niektórych chorych można rozważyć zastosowanie chemioterapeutyków w monoterapii. Wnioskodawca na podstawie wytycznych klinicznych wskazał zalecane obecnie następujące opcje terapeutyczne:

- aksykabtagen cyloleucel lub tisagenlecleucel (w III linii leczenia, jeśli nie stosowano uprzednio) – u chorych wykazujących częściową odpowiedź na leczenie, nawrót choroby lub progresję choroby;
- bendamustyna ± rytuksymab;
- bendamustyna ± rytuksymab ± polatuzumab wedotyny (opcja wskazana m.in. w wytycznych *PUO 2020* u chorych z nawrotowym/opornym DLBCL, niekwalifikujących się do auto-HSCT);
- brentuksymab wedotyny (postać CD30+);
- CEOP (cyklofosfamid, etopozyd, winkrystyna, prednizon) ± rytuksymab;
- CEPP (cyklofosfamid, etopozyd, prednizon, prokarbazyna) ± rytuksymab – podanie doustne i dożylnie;
- DA-EPOCH (dostosowana dawka etopozylu, prednizonu, winkrystyny, cyklofosfamidu i doksorubicyny) ± rytuksymab;
- DHAP (deksametazon, cytarabina, cisplatyna) ± rytuksymab;
- ESHAP (etopozyd, metylprednizolon, cytarabina, cisplatyna) + rytuksymab – starsi chorzy;
- GDP (gemcytabina, deksametazon, cisplatyna) ± rytuksymab;
- gemcytabina, winorelbina ± rytuksymab;
- GemOx (oksaliplatyna, gemcytabina) ± rytuksymab;
- (gemcytabina, deksametazon, karboplatyna) ± rytuksymab;
- ibrutynib (DLBCL inny niż GCB);
- ICE (etopozyd, karboplatyna, ifosfamid) ± rytuksymab;

³ W przypadku pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe.

⁴ W przypadku powolnego przebiegu chłoniaka nieziarniczego i wystąpienia: a) oporności na rytuksymab lub b) wznowy lub progresji choroby po upływie 6 miesięcy od zakończenia leczenia poprzedniej linii lub c) przeciwwskazań do podawania schematów leczenia zawierających antracykliny – leczenie I linii. W przypadku chłoniaków z komórek płaszczą i wystąpienia: a) wznowy lub progresji choroby po upływie 6 miesięcy od zakończenia leczenia poprzedniej linii lub b) przeciwwskazań do podawania schematów leczenia zawierających antracykliny – leczenie I linii

- lenalidomid ± rytuksymab (DLBCL inny niż GCB);
- MEP (mitomycyna C, etopozyd, cisplatylna);
- piksantron – w wytycznych ESMO wskazano, że wykazuje obniżoną kardiotoxycyżność u chorych stosujących uprzednio inne terapie;
- rytuksymab;
- selineksor (w III linii leczenia).

Wnioskodawca analizując rekomendacje kliniczne oraz terapie finansowane ze środków publicznych w Polsce wskazał, że komparatorem dla polatuzumabu wedotyny w rozpatrywanej populacji docelowej nie powinny być:

- pleryksafor – lek finansowany jest u chorych u których planowane jest wykonanie autologicznego przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych;
- oksaliplatyna w 2018 roku uzyskała pozytywną opinie Rady Przejrzystości odnośnie finansowania we wskazaniach pozarejestacyjnych m.in. w chłoniaku rozlanym z dużych komórek B – DLBCL [AOTMiT 2017]. Obecnie oksaliplatyna nie jest jednak finansowana w Polsce w leczeniu chorych na DLBCL;
- aksykabtagen cyloleucel, tisagenlecleucel, brentuksymab wedotyny, winorelbina, ibrutynib, lenalidomid i mitomycyna C – leki te obecnie nie są finansowane w Polsce w leczeniu DLBCL.

Dodatkowo, Analitycy Agencji weryfikując rekomendacje kliniczne i aktualne obwieszczenie MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wskazują, iż komparatorem dla polatuzumabu wedotyny w rozpatrywanej populacji docelowej nie powinny być:

- prokarbazyna i selineksor – leki te obecnie nie są finansowane w Polsce w leczeniu DLBCL.

W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się Wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz Agencji.

Tabela 13. Zestawienie komparatorów wybranych przez Wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie Wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<ul style="list-style-type: none"> • <u>Bendamustyna w skojarzeniu z rytuksymabem</u>, • GDP± rytuksymab, • DHAP ± rytuksymab, • ICE ± rytuksymab, • ESHAP, • Bendamustyna w monoterapii, • CVP • Piksantron 		<p>Wybór zasadny</p> <p>Komentarz dot. wyboru komparatora przedstawiono pod tabelą</p>

Komentarz analityków Agencji:

W analizie klinicznej przedstawiono wyniki porównania POL+BR vs BR (porównanie bezpośrednie na podstawie badania GO29365) i porównanie POL+BR vs PIX (porównanie pośrednie z zastosowaniem techniki MAIC). W analizie ekonomicznej porównano POL+BR vs BR. Natomiast w AWB przyjęto, iż POL+BR będzie przejmował udziały BR

Można wskazać, że głównym komparatorem, spójnym w dla trzech analiz (AKL, AE i AWB) jest schemat BR.

Warto dodać, że liczba uprzednio stosowanych linii leczenia przeciw chłoniakowi wśród pacjentów biorących udział w badaniu GO29365 to: 2 (1; 7) i 2 (1; 5) [mediana (zakres)] odpowiednio w grupie stosującej POL+BR i stosującej BR.

Opinie ekspertów klinicznych

Wg opinii ekspertów klinicznych, do których Agencja wystąpiła o opinię, obecnie:

- w II linii leczenia u pacjentów w ocenianym wskazaniu stosowane jest (odsetek pacjentów stosujących):
 - BR (10%), DHAP+R (50%), ICE+R (30%), GDP+R (10%) [Prof. dr hab. n. med. Lidia Gil];
 - (R)ICE (50%), (R)DHAP (25%), (R)GDP (10%), BR (10%), CAR-T (0-1%), Tafasitamab-lenalidomid (0-1%) [Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski];
- w III linii leczenia u pacjentów w ocenianym wskazaniu stosowane jest (odsetek pacjentów stosujących):
 - PIX (30%), GDP (15%), DHAP (10%), ICE (5%), B (10%), CAR-T (30%) [Prof. dr hab. n. med. Lidia Gil];
 - PIX (20%), R-GemOX (2%), Selinexor (0-1%), ESHAP (5%), EPOCH (3%), IVAC (5%), CODOX-M (5%) [Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski];
- w IV linii leczenia u pacjentów w ocenianym wskazaniu stosowane jest (odsetek pacjentów stosujących):
 - PIX (30%), CVP (10%), chlorambucyl (10%), CAR-T (20%) i leczenie objawowe (30%) [Prof. dr hab. n. med. Lidia Gil];
 - Badania kliniczne (7%) [Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski].

Warto dodać, że eksperci ankietowani przez Agencję wskazali na możliwość stosowania wielu różnych opcji terapeutycznych dla wymienionych trzech linii leczenia R/R DLBCL. Uzyskane odpowiedzi są zgodne tylko w pewnym stopniu.

Finansowanie

Zgodnie z danymi przedstawionymi w rozdziale 3.5. AWA „Refundowane technologie medyczne” uznano, że wybrane przez Wnioskodawcę komparatory są finansowane w Polsce w ocenianym wskazaniu.

Wytyczne kliniczne

W wytycznych klinicznych przedstawionych w rozdziale 3.4.1. „Rekomendacje i wytyczne kliniczne”, schemat BR jest wymieniany jako schemat użyteczny w określonych przypadkach w amerykańskich wytycznych NCCN 2021. W pozostałych wytycznych schemat BR nie jest wymieniany.

W polskich wytycznych PTOK 2020 nie przedstawiono rekomendowanych schematów chemioterapii możliwych do zastosowania w II linii leczenia nawrotowym/opornym (R/R) DLBCL. Jednakże wskazano, iż większość protokołów leczenia drugiej linii zawiera związki platyny i/lub ifosfamid. Zaleca się również, by leczenie ratunkowe zawierało przeciwciało anti-CD20 (rytuksymab). Ponadto przedstawiono informację, iż u chorych z R/R DLBCL, niekwalifikujących się do auto-HSCT, wartościową opcją terapeutyczną jest zastosowanie terapii będącej przedmiotem oceny, czyli polatuzumabu wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem. Po wykazaniu nieskuteczności co najmniej dwóch linii wcześniejszego leczenia, chorzy z R/R DLBCL mogą być leczeni

piksantronem. U pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie II linii zalecany jest również udział w badaniach klinicznych nad nowymi cząsteczkami.

Wytyczne ESMO 2015 zalecają chemioterapię ratunkową opartą na związkach platyny i/lub gemcytabinie (R-GemOx), udział w badaniach klinicznych lub jeśli występują kolejne nawroty/progresja również leczenie paliatywne. Wytyczne wymieniają także piksantron, jednak w pierwszej kolejności zalecają włączanie pacjentów do badań klinicznych dla nowych leków. Zalecenia ESMO 2018 skupiające się na leczeniu osób starszych z DLBCL w przypadku nawrotu choroby wskazują, iż w przypadku pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych macierzystych, zalecane jest stosowanie schematów chemioterapii opartych na rytuksymabie (R-DHAP, R-ESHAP lub R-ICE) w zmniejszonej dawce, bądź schematu R-GemOx. Rekomendowane są również chemioterapeutyki stosowane w monoterapii, tj. bendamustyna lub piksantron.

Amerykańskie wytyczne NCCN 2021 zalecają u pacjentów z R/R DLBCL udział w badaniach klinicznych, terapię II i kolejnych linii, paliatywną radioterapię lub najlepsze leczenie podtrzymujące. Wśród preferowanych terapii II i kolejnych linii, wytyczne wskazują na zastosowanie terapii będącej przedmiotem oceny, czyli polatuzumab vedotyny ± rytuksymab ± bendamustyna lub chemioterapię schematem gemcytabina i oksaliplatyna ± rytuksymab.

Porównanie pośrednie

Dane z porównania bezpośredniego dla wnioskowanej interwencji są dostępne wyłącznie na podstawie badania GO29365, gdzie komparatorem dla schematu POL+BR był schemat BR.

Wnioskodawca w odpowiedzi na pismo ws. wymagań minimalnych, w którym Agencja wskazała na możliwość stosowania PIX we wnioskowanej populacji, przedstawił wyniki porównania pośredniego z zastosowaniem techniki MAIC dla porównania POL+BR vs PIX. Należy pamiętać o ograniczonej wiarygodności porównania pośredniego względem porównania bezpośredniego.

Możliwość wykonania porównania pośredniego dla innych stosowanych terapii w omawianym wskazaniu jest ograniczona. Autorzy raportu EUnetHTA wskazują, iż wykonanie porównania pośredniego z innymi komparatorami określonymi w planie projektu za pomocą wspólnego komparatora (komparatora pośredniego) nie było wykonalne. Także autorzy przeglądu systematycznego Thuresson 2020 podkreślają niedobór opublikowanych randomizowanych badań klinicznych możliwych do wykorzystania w celu porównania skuteczności opcji terapeutycznych w R/R DLBCL, a także wskazują na braki w standardzie leczenia danej choroby.

Należy wskazać, że zgodnie z rozporządzeniem ws. wymagań minimalnych wybór komparatora (tj. schematu BR) należy uznać za zasadny. Jest to schemat wymieniany jako schemat użyteczny w określonych przypadkach w amerykańskich wytycznych NCCN 2021, finansowany w Polsce oraz wymieniany przez ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję, jako jedna z opcji terapeutycznych stosowanych w II linii leczenia R/R DLBCL. Brak jest ustalonego standardu postępowania w omawianej grupie chorych. Wykonanie porównań pośrednich z pozostałymi możliwymi do zastosowania terapii w omawianym wskazaniu wiązałaby się z dużą niepewnością. Interpretując wyniki analiz przedstawionych w AWA należy mieć na uwadze omówione powyżej uwagi.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną Wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez Wnioskodawcę była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii preparatu Polivy (POL, polatuzumab wedotyny) stosowanego w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem u dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.

Wnioskodawca podzielił kryteria włączenia na trzy części:

- etap I dotyczący przeszukania baz głównych w celu identyfikacji badań pierwotnych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora) oraz opracowań wtórnych;
- etap II dotyczący przeszukania baz dodatkowych. W ramach podetapu IIa Wnioskodawca przeszukał stronę EMA pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań pierwotnych włączonych do analizy, natomiast w ramach podetapu IIb zostały przeszukane przez Wnioskodawcę bazy dodatkowe pod kątem uzupełniającej analizy bezpieczeństwa ocenianej interwencji;
- etap III dotyczący przeszukania baz głównych w celu identyfikacji badań umożliwiających wykonanie porównania pośredniego skuteczności i/lub bezpieczeństwa terapii POL+BR vs piksantron (PIX) lub zestawienie wyników w przypadku braku możliwości wykonania porównania pośredniego (na podstawie badania jednoramiennego lub pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną dla piksantronu). Podetap III przeprowadzono w ramach uzupełnienia AKL zgodnie z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.8.2021.MPo.3 ws. wymagań minimalnych.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji jakie przyjął Wnioskodawca do przeglądu systematycznego. Kryteria selekcji z etapu II znajdują się w AKL Wnioskodawcy w rozdz. 3.1.5.

Tabela 14. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Etap I – bazy główne			
Populacja	Dorośli chorzy z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.	Niezgodna z kryteriami włączenia.	Populacja szersza niż wnioskowana z uwagi na istniejące kryteria wyłączenia z programu lekowego. Populacja zgodna z ChPL Polivy
Interwencja	<u>Polatuzumab wedotyny stosowany w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem</u> Zgodnie z ChPL Polivy, 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. Lek 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/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. <u>Sposób podawania</u> Produkt leczniczy Polivy wymaga rozpuszczenia i rozcieńczenia przy zachowaniu zasad aseptyki, pod nadzorem fachowego personelu medycznego. Produkt Polivy należy podawać w infuzji dożyłnej przez oddzielną linię infuzyjną wyposażoną w jałowy,	Inna niż wymieniona.	Zgodnie z ChPL Polivy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	niepirogenny, wbudowany lub dołączany filtr o niskim stopniu wiązania z białkami (o średnicy porów 0,2 lub 0,22 mikrometra) i cewnik. Produktu leczniczego Polivy nie wolno podawać w krótkim wstrzyknięciu dożylnym lub bolusie.		
Komparatory	Bendamustyna stosowana w skojarzeniu z rytuksymabem (najczęściej stosowana opcja terapeutyczna), GDP (schemat chemioterapii obejmujący gemcytabinę, deksametazon i cisplatinę) ± rytuksymab, DHAP (schemat chemioterapii obejmujący deksametazon, cytarabinę i cisplatinę) ± rytuksymab, ICE (schemat chemioterapii obejmujący ifosfamid, karboplatinę i etopozyd) ± rytuksymab, ESHAP (schemat chemioterapii obejmujący etopozyd, metylprednizolon, cytarabinę i cisplatinę), bendamustyna w monoterapii, CVP (schemat chemioterapii obejmujący cyklofosfamid, winkrystynę, prednizon), piksantron.	Niezgodny z założonymi	Komentarz dotyczący doboru komparatorów przez Wnioskodawcę znajduje się w rozdziale 3.6.
	W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i co najmniej 1 ze wskazanych komparatorów, włączane będą badania randomizowane z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie (zapewnienie możliwie najszerszego zakresu wspólnych referencji do ewentualnego porównania pośredniego).	n/d	Brak uwag
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d	Brak uwag
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby; • przeżycie całkowite; • odpowiedź na leczenie; • jakość życia; • profil bezpieczeństwa (m.in. zdarzenia niepożądane). 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki	<p>Oceniano zarówno istotne klinicznie punkty końcowe jak i surogaty.</p> <p>Wybrane punkty końcowe są zgodne z głównymi celami leczenia określonymi w aktualnych polskich i zagranicznych wytycznych klinicznych.</p> <p>Eksperti kliniczni w swoich opiniach również wymienili wskazywane punkty końcowe jako istotne klinicznie (AWA rozdz. 3.4.2)</p>
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe	Brak uwag.
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)		
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)		
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ⁶)		
	Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych z populacji docelowej w grupie.	Niezgodne z założonymi	
	Publ kacje pełnotekstowe lub abstrakty konferencyjne. Komentarz Wnioskodawcy: Abstrakty konferencyjne będą włączane do analizy tylko, jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy		
Publ kacje w językach: polskim i angielskim	Publ kacje w językach innych niż polski lub angielski.		

⁶ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Etap III – bazy główne, wyszukiwanie dla piksantronu			
Populacja	Dorośli chorzy z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych	Niezgodna z kryteriami włączenia.	Zgodnie z obowiązującym programem lekowym (B.93), piksantron stosuje się u dorosłych pacjentów, przy udokumentowanym niepowodzeniu 2-giej lub 3-ciej linii chemioterapii (lek może być zastosowany tylko w 3 lub 4 linii leczenia)
Interwencja	Piksantron. Zalecana dawka piksantronu wynosi 50 mg/m ² pow. ciała w postaci infuzji dożylną podawaną w 1., 8. oraz 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu – przez nie więcej niż 6 cykli. Piksantron jest przeznaczony do podawania w powolnym wlewie dożylnym (trwającym co najmniej 60 minut) za pomocą zestawu do infuzji wyposażonego w filtr, wyłącznie po uprzednim rozpuszczeniu w 5 ml 0,9% roztworu chlorku sodu (9 mg/ml) do wstrzykiwań i po dalszym rozcieńczeniu w 0,9% roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań do ostatecznej objętości 250 ml. Dawkowanie piksantronu kontynuuje się lub modyfikuje (dawkę leku lub rytm podawania w cyklu) na podstawie obserwacji klinicznych i wyników badań laboratoryjnych, zgodnie z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego.	Inna niż wymieniona.	Brak uwag
Komparator	BR (porównanie pośrednie przez wspólną referencję z randomizowanego badania GO29365).	Inna niż wymieniona.	Brak uwag
	Dowolny w przypadku badań z grupą kontrolną (gdy wykonanie porównania pośredniego przez wspólną referencję nie będzie możliwe).	n/d	
	Brak w przypadku badań jednoramiennych.	n/d	
Punkty końcowe	Punkty końcowe zbieżne z punktami końcowymi analizowanymi w badaniu odnalezionym w I etapie przeglądu m.in.: <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby; • przeżycie całkowite; • odpowiedź na leczenie; • profil bezpieczeństwa (m.in. zdarzenia niepożądane). 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. lub niezgodne z założeniami.	Brak uwag
Metodyka	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną.	Badania wtórne, opracowania poglądowe, opisy przypadków, badania obserwacyjne	Brak uwag
	Badania eksperymentalne jednoramienne.		
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.	
	Publikacje pełnotekstowe.	Abstrakty konferencyjne.	

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez Wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, dokonano przeszukania baz Medline przez Pubmed, EMBASE (przez Embase) oraz The Cochrane Library. Wnioskodawca zastosował strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do interwencji badanej (polatuzumab wedotyny). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. Przy wyszukiwaniu w The Cochrane Library nie wprowadzono tego ograniczenia, ponieważ baza ta zawiera już pokategoryzowane publikacje pod względem metodyki. W żadnej z baz nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów.

Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLWMIpB i WHO UMC zastosowano strategię, wykorzystując nazwę substancji czynnej oraz nazwę handlową interwencji badanej. Dokonano także przeszukiwania

w rejestrach badań klinicznych: badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla ocenianej technologii.

W etapie III zastosowano strategię zawierającą terminy odnoszące się do komparatora (piksantron). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań (badania pierwotne). Na tym etapie analizy podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki CENTRAL.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie Wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo dla ocenianej interwencji i komparatora w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukiwanie zostało wykonane przez dwóch analityków w co najmniej 3 bazach informacji medycznych).

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego włączono jedno badanie otwarte fazy Ib/II, w którym w ramach randomizowanej fazy (tj. II) badania przeprowadzono porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa polatuzumabu wedotyny stosowanego w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (POL+BR) względem BR u dorosłych pacjentów z nawrotowym/opornym (R/R) rozlanym chłoniakiem z dużych komórek B (DLBCL), którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych – badanie GO29365 (Sehn 2019, abstrakt Sehn 2019a, raport EMA 2019).

Wnioskodawca odnalazł również jeden przegląd systematyczny (EUnetHTA 2020), z którego uwzględniono dodatkowe dane z badania GO29365 przedstawione w ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa. Wynik z powyższej publikacji zostało skrótkowo przedstawione w rozdziałach 4.2.2.1 oraz 4.2.2.2 niniejszej AWA.

Analitycy Agencji dodatkowo w ramach aktualizacji wyszukiwania odnaleźli przegląd systematyczny Thuresson 2020, którego celem była identyfikacja aktualnych dowodów klinicznych dotyczących opcji farmakologicznych w populacji chorych z R/R DLBCL, którzy nie kwalifikują się do SCT, abstrakt konferencyjny dotyczący badania GO29365 z danymi pochodzącymi z dłuższego czasu obserwacji (Sehn 2020) oraz trzy badania obserwacyjne (Dimou 2021, Segman 2021 i Smith 2021) opisujące doświadczenia z praktyki klinicznej. W ramach uzupełnienia wymagań minimalnych Wnioskodawca uzupełnił AKL o dane z powyższych publikacji. Wyniki zostały skrótkowo przedstawione w rozdziałach 4.2.2.1 oraz 4.2.2.2. niniejszej AWA.

W ramach uzupełnienia wymagań minimalnych Wnioskodawca przedstawił wyniki porównania pośredniego dla POL+BR vs PIX z zastosowaniem techniki MAIC (ang. matching-adjusted indirect comparison). Porównanie opierało się na badaniu GO29365 dla POL+BR oraz badaniu PIX301 dla PIX [Pettengell 2012]. Porównanie POL+BR względem PIX z wykorzystaniem techniki MAIC zrealizowano po dostosowaniu wyników o możliwe czynniki zakłócające. Wyniki analizy MAIC zostały przedstawione w rozdziale 4.2.2.1. niniejszej AWA.

W ramach uzupełnienia w ramach wymagań minimalnych Wnioskodawca przedstawił także wyniki z ramienia G i kohorty H z badania GO29365, w których chorzy otrzymywali liofilizowany preparat polatuzumabu wedotyny (przeznaczony do wprowadzenia do obrotu).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

W poniższej tabeli zaprezentowano charakterystykę badania głównego GO29365 dotyczącego stosowania polatuzumabu wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem wśród pacjentów z nawrotowym/opornym rozlanym chłoniakiem z dużych komórek B, niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Dodatkowo przedstawiono charakterystykę badania PIX301 dla piksantronu, na podstawie którego przeprowadzono porównanie pośrednie z zastosowaniem techniki MAIC.

Szersza charakterystyka badania pierwotnego włączonego do głównej analizy oraz badania PIX301 znajduje się w rozdz. 7.10.1. oraz 7.3.2. AKL Wnioskodawcy.

Tabela 15. Charakterystyka badania włączonego do analizy głównej Wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
GO29365 (Sehn 2019, Sehn 2019a, EMA 2019, Sehn 2020)	Typ badania: Wieloośrodkowe (54 ośrodków w 7 krajach), międzynarodowe, eksperymentalne badanie fazy Ib/II, typu open-label	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 r.ż.; 	Punkty końcowe pierwszorzędowe: <ul style="list-style-type: none"> częstość występowania odpowiedzi całkowitej (CR) po zakończeniu terapii (tj. 6- 8 tygodni po podaniu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>NCT02257567 <u>Źródło finansowania:</u> Hoffmann-La Roche</p>	<p>Faza II randomizowana: POL+BR vs BR (ramię C vs D) Dodatkowa faza, w której oceniano nową formułę POL (postać liofilizowana) + BR (ramię G i H): Badanie dotyczyło zarówno chorych na DLBCL, jak i na chłoniaka grudkowego, jednak w publikacji Sehn 2019 uwzględniono wyłącznie dane dla chorych na DLBCL. Biorąc pod uwagę kryteria włączenia do niniejszej analizy, w AWA uwzględniono dane wyłącznie dla chorych na DLBCL dla fazy II randomizowanej badania (porównanie POL+BR vs BR) oraz dostępne dane z ramienia G i H (postać liofilizowana polatuzumabu). Interwencja: Polatuzumab wedotyny dożylnie (w ramieniu G i H w formie liofilizowanej) w dawce 1,8 mg/kg w dzień 2. cyklu 1. i w dniu 1. w kolejnych cyklach + bendamustyna dożylnie w dawce 90 mg/m² w dzień 2. i 3. cyklu 1. i w dniu 1. i 2. w kolejnych cyklach + rytuksymab dożylnie w dawce 375 mg/m² w dniu 1. każdego cyklu Stosowano maksymalnie sześć 21-dniowych cykli. Komparator: Bendamustyna dożylnie w dawce 90 mg/m² w dzień 2. i 3. cyklu 1. i w dniu 1. i 2. w kolejnych cyklach + rytuksymab dożylnie w dawce 375 mg/m² w dniu 1. każdego cyklu Leczenie wspomagające (zgodnie z protokołem badania): chorzy mogli kontynuować stosowanie doustnych leków</p>	<ul style="list-style-type: none"> potwierdzony w biopsji nawrotowy/oporny DLBCL⁸; za wyjątkiem chłoniaka ulegającego transformacji; co najmniej 1 wcześniejsza linia leczenia⁹; stan sprawności w skali ECOG wynoszący 0-2; neuropatia obwodowa w stopniu ≤1.; chorzy niekwalifikujący się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych wg opinii lekarza lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. <p>Zgodnie z protokołem badania m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> w przypadku chorych stosujących uprzednio bendamustynę, czas trwania odpowiedzi na leczenie musi wynosić >1 rok (dot. chorych, u których wystąpił nawrót choroby po wcześniejszym stosowanym schemacie leczenia); oczekiwana długość życia wynosząca co najmniej 24 tyg.; odpowiednie parametry hematologiczne (hemoglobina ≥9 g/dl, całkowita liczba neutrofilii ≥1,5 x 10⁹/l, liczba płytek krwi ≥75 x 10⁹/l), z wykluczeniem przypadków, gdy nieprawidłowości w powyższych parametrach spowodowane są chorobą podstawową, taką jak rozległe zajęcie szpiku kostnego lub hipersplenizm wtórny do zajęcia śledziony przez chłoniaka w ocenie badacza; stosowanie skutecznej metody antykoncepcyjnej. <p>Kryteria wykluczenia (zgodnie z protokołem badania):</p> <ul style="list-style-type: none"> stwierdzone w przeszłości reakcje alergiczne/anafilaktyczne na humanizowane/mysie przeciwciała monoklonalne; przeciwwskazania do stosowania bendamustyny, rytuksymabu lub obinutuzumabu; stwierdzona w przeszłości nadwrażliwość na mannitol; wcześniejsze zastosowanie dowolnych przeciwciał monoklonalnych, radioimmunokoniugatów lub koniugatów 	<p>leku w 1. dniu 6. cyklu lub po podaniu ostatniej dawki leku w badaniu ocenianej przez niezależny komitet oceniający (IRC). Odpowiedź określano na podstawie wyników badania PET-CT z użyciem 18F-fluorodeoksyglukozy i oceniano przy użyciu modyfikowanych kryteriów odpowiedzi wg klasyfikacji Lugano z 2014 r.</p> <p>Punkty końcowe drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) na końcu terapii oznaczała występowanie odpowiedzi całkowitej lub częściowej. Ocena była wykonywana przez IRC; najlepsza odpowiedź na leczenie oceniano jako najlepszą odpowiedź odnotowaną w czasie trwania badania, ocenianą przez badacza lub IRC; czas trwania odpowiedzi na leczenie w ocenie IRC; przeżycie wolne od progresji choroby w ocenie IRC; profil bezpieczeństwa (w tym ocena nasilenia objawów neuropatii obwodowej oceniana w skali TINAS na podstawie wyników zgłoszeń pacjentów (ang. patient reports outcome, PRO). <p>Punkty końcowe eksploracyjne:</p> <ul style="list-style-type: none"> czas trwania odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza; czas przeżycia wolnego od progresji choroby w ocenie badacza; przeżycie całkowite.

⁸ *tj. (zgodnie z protokołem badania):

- chorzy, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych w II linii leczenia, z progresją choroby lub brakiem odpowiedzi (choroba stabilna) trwającym <6 miesięcy od czasu rozpoczęcia pierwszej terapii;
- chorzy, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych w II linii leczenia, z nawrotem choroby po początkowej odpowiedzi trwającej ≥6 miesięcy od czasu rozpoczęcia pierwszej terapii;
- chorzy, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych w III lub dalszej linii leczenia, z progresją choroby lub brakiem odpowiedzi (choroba stabilna) trwającym <6 miesięcy od rozpoczęcia poprzedniej terapii;
- chorzy, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych w III lub dalszej linii leczenia, z nawrotem choroby po początkowej odpowiedzi trwającej ≥6 miesięcy od rozpoczęcia wcześniejszej terapii

⁹ W publikacji EMA 2019 wskazano:

- chorzy niekwalifikujący się do przeszczepienia komórek macierzystych w II linii leczenia, z progresją choroby lub brakiem odpowiedzi na leczenie (choroba stabilna przez <6 miesięcy od rozpoczęcia początkowej terapii (II linia, oporność);
- chorzy niekwalifikujący się do przeszczepienia komórek macierzystych w II linii leczenia, z nawrotem choroby po odpowiedzi na terapię początkową w czasie ≥6 miesięcy od rozpoczęcia pierwszej terapii (II linia, nawrót);
- chorzy niekwalifikujący się do przeszczepienia komórek macierzystych w ≥III linii leczenia, z progresją choroby lub brakiem odpowiedzi na leczenie (choroba stabilna przez <6 miesięcy od rozpoczęcia wcześniejszej terapii (≥III linia, oporność);
- chorzy niekwalifikujący się do przeszczepienia komórek macierzystych w ≥III linii leczenia, z nawrotem choroby po odpowiedzi na terapię początkową w czasie ≥6 miesięcy od rozpoczęcia wcześniejszej terapii (≥III linia, nawrót)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>antykonceptyjnych, hormonalnej terapii zastępczej lub innej terapii podtrzymującej</p> <p>Analiza danych:</p> <p>Wyniki dla populacji ITT,</p> <ul style="list-style-type: none"> populacja ITT obejmowała wszystkich chorych losowo przydzielonych do danej grupy w momencie randomizacji lub – w przypadku chorych niepoddanych randomizacji – na początku badania; do populacji ITT włączono wszystkich chorych z DLBCL określonym przez badacza/ośrodek badawczy (po 40 chorych w obu grupach w fazie II randomizowanej); populacja uwzględniona w analizie bezpieczeństwa obejmowała chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku (po 39 chorych w obu grupach w fazie II randomizowanej). <p>Okres obserwacji:</p> <p>Mediana czasu obserwacji w fazie II randomizowanej wyniosła 22,3 mies. (Sehn 2019) i 30 mies. (Sehn 2019a) oraz 42,9 mies. (Sehn 2020)</p> <p>Dla postaci liofilizatu przedstawiono dane dla 3 dat odcięcia⁷;</p>	<p>lek-przeciwciężło przez 5 okresów półtrwania lub przez 4 tygodnie, w zależności od tego, który czas był dłuższy, przed cyklem 1. w dniu 1.;</p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie za pomocą radioterapii, chemioterapii, immunoterapii, terapii immunosupresyjnej lub stosowanie dowolnego badanego leku w celu terapii raka w ciągu 2 tygodni przed 1. dniem cyklu 1.; obecne stosowanie kortykosteroidów w dawce odpowiadającej >30 mg prednizonu na dobę lub równoważnej w celach innych niż kontrola objawów chłoniaka; leczenie terapią CAR-T w czasie 100 dni przed 1. dniem w 1. cyklu leczenia; przeszczepienie autologiczne w czasie 100 dni przed 1. dniem w 1. cyklu leczenia; przeszczepienie allogeniczne w wywiadzie; kwalifikacja do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych; chłoniak grudkowy stopnia 3b; transformacja choroby indolentnej w DLBCL; chłoniak ośrodkowego układu nerwowego; neuropatia > 1. stopnia; Dowody na znaczące, niekontrolowane współistniejące choroby, które mogą wpływać na zgodność z protokołem lub interpretację wyników, w tym poważne choroby układu krążenia (takie jak choroba serca klasy III lub IV według New York Heart Association, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy, niestabilne zaburzenia rytmu lub niestabilne dławica piersiowa) lub poważna choroba płuc (w tym obturacyjna choroba płuc i skurcz oskrzeli w wywiadzie); stwierdzone w przeszłości inne nowotwory złośliwe lub obecnie istotne, niekontrolowane współistniejące choroby, które mogą mieć wpływ na zgodność z protokołem lub interpretację wyników; znane aktywne zakażenia bakteryjne, wirusowe, grzybicze, grzybiczo-bakteryjne, pasożytnicze lub inne (z wyjątkiem zakażeń grzybiczych macierzy paznokcia) stwierdzone podczas rekrutacji do badania lub dowolny inny poważny epizod lub zakażenie wymagające leczenia dożylnymi antybiotykami lub wymagające hospitalizacji) w czasie 4 tygodni przed cyklem 1. w dniu 1.; podejrzanie lub obecność utajonej gruźlicy; pozytywny wynik testów na obecność wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C; stwierdzone w przeszłości zakażenie wirusem HIV; stwierdzone zakażenie ludzkim wirusem białaczki T-komórkowej 1 (HTLV-1); 	<ul style="list-style-type: none"> czas przeżycia wolnego od wystąpienia zdarzenia w ocenie badacza.

⁷ 12 listopada 2018 roku, z medianą okresu obserwacji 6 miesięcy (ramię G); 15 marca 2019 roku, z medianą okresu obserwacji 8,4 miesięcy (ramię G);

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • szczepienie żywą szczepionką w czasie 28 dni przed rozpoczęciem leczenia; • niedawna poważna operacja (w ciągu 6 tygodni przed rozpoczęciem cyklu 1. w dniu 1.) inna niż z powodu postawionej diagnozy; • kobiety w ciąży lub karmiące piersią lub zamierzające zajść w ciążę w ciągu roku od podania ostatniej dawki badanego leku w kohorcie z zastosowaniem rytuksymabu; • wsze kie inne choroby, zaburzenia metaboliczne, wyniki badań fizykalnych lub wyn ki badań laboratoryjnych dających uzasadnione podejrzenie choroby lub stanu, który stanowi przeciwwskazanie do zastosowania badanego leku lub może wpływać na interpretację wyników lub narażać chorego na wysokie ryzyko powikłań leczenia; • ASpAT or AIAT >2,5 × GGN • bilirubina całkowita ≥1,5 × GGN. • Kreatynina >1,5 x GGN lub klirens kreatyniny <40 ml/min; • INR lub PT >4,5 x GGN przy braku terapeutycznego leczenia przeciwzakrzepowego; • PTT lub aPTT >1,5 x GGN przy braku antygoagulantu tocznia. <p>Liczba pacjentów: Grupa interwencji: POL+BR, N= 40 (39 otrzymało lek) Grupa komparatora: BR, N= 40 (39 otrzymało lek) Dodatkowa faza II: POL+BR (postać liofilizowana), N= 106 (ramię G+H)</p>	
<p>PIX301 (Pettengell 2012) NCT00088530 <u>Źródło finansowania:</u> Cell Therapeutics, Inc.;</p>	<p>Typ badania: Wieloośrodkowe (66 ośrodków), międzynarodowe, randomizowane, eksperymentalne badanie fazy III, typu open-label</p> <p>Interwencja badana: piksantron (dimaleinian piksantronu) i.v. 85 mg/m² (50 mg/m² p ksantronu) w 1., 8. i 15. dniu 28-dniowego cyklu (maks.6 cykli). Możliwa była jedna redukcja dawki PIX u chorych, u których wystąpiła neutropenia.</p> <p>Interwencja kontrolna: monoterapia według uznania lekarza zgonie ze standardowym postępowaniem terapeutyczny (maks. 6 cykli)</p> <p>Leczenie wspomagające: leki immunostymulujące</p> <p>Analiza danych: Wyn ki dla populacji ITT obejmującej wszystkich chorych zrandomizowanych do badania: 70 chorych losowo przydzielonych do grupy piksantronu i 70 chorych przydzielonych do grupy komparatora; wyniki dotyczące bezpieczeństwa</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 r.ż.; • potwierdzony histologicznie agresywny chłoniak niezaiarnicy (<i>de novo</i> lub transformowany z postaci indolentnej) zgodnie ze zaktualizowaną klasyfikacją REAL (ang. Revised European-American Lymphoma) oraz z klasyfikacją WHO; • nawrót choroby po co najmniej 2 liniach chemioterapii, włączając co najmniej 1 standardowy schemat oparty na antracyklinach, na który odpowiedź trwała ≥24 tygodnie; • wcześniejsza terapia rytuksymabem (w krajach, w których dostępna jest terapia rytuksymabem; u chorych z ekspresją CD20); • nawrotowy chłoniak niezaiarnicy po przeszczepie komórek macierzystych; • przewidywana długość życia ≥3 miesiące; • stan sprawności w skali ECOG 0-2; • ≥1 mierzalna zmiana w CT lub MRI, na podstawie której można ocenić odpowiedź na leczenie; • frakcja wyrzutowa lewej komory serca (LVEF) ≥ 50%; • prawidłowe funkcjonowanie szpiku kostnego oraz narządów wewnętrznych; <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • uprzednie stosowanie doksorubicyny w skumulowanej dawce (lub ekwiwalentu) wynoszącej więcej niż 450 mg/m²; 	<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie MAIC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź całkowita (CR) • Przeżycie całkowite (OS)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>przedstawiono dla populacji mITT, obejmującej chorych, którym podano ≥ 1 dawkę badanego leku;</p> <p>Okres obserwacji: 18 miesięcy od zakończenia ostatniego cyklu leczenia (do 6 mies. terapii + 18 mies. follow-up);</p> <p>Data odcięcia danych dla analizy na koniec leczenia: 30 września 2008;</p> <p>Data ostatniej oceny uzupełniającej: 16 luty 2010 r.</p>	<ul style="list-style-type: none"> nieprawidłowości sercowo-naczyniowe 3. lub 4. stopnia wg klasyfikacji NYHA; przetrwiała toksyczność w wyn ku poprzedniej chemioterapii; histologicznie potwierdzony chłoniak Burkitta, białaczka limfoblastyczna, chłoniak z komórek płaszczka, chłoniak z aktywnym zajęciem centralnego układu nerwowego lub chłoniak w przebiegu HIV 	

Charakterystyka punktów końcowych z badania GO29365

Odpowiedź na leczenie po zakończeniu terapii (CR) – częstość występowania odpowiedzi całkowitej (CR) po zakończeniu terapii, oceniana przez niezależny komitet oceniający, stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu. Odpowiedź tą określano na podstawie pomiarów wykonywanych za pomocą pozytonowej tomografii emisyjnej połączonej z tomografią komputerową z użyciem 18F-fluorodeoksyglukozy i ocenianych przy użyciu zmodyfikowanych kryteriów odpowiedzi według klasyfikacji Lugano po zakończeniu terapii tj. 6-8 tygodni po podaniu leku w 1. dniu cyklu 6. lub po podaniu ostatniej dawki leku w badaniu). W przypadku braku wykonania skanów u chorego, komitet uznawał dane dla takiego chorego za zaginione lub nieocenione, a chory ten był traktowany jako osoba, u której nie odnotowano odpowiedzi na leczenie.

Drugorzędowym punktem końcowym była ocena częstości występowania odpowiedzi całkowitej po zakończeniu terapii dokonywana przez badacza.

Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) na końcu terapii oznaczała wystąpienie odpowiedzi całkowitej lub częściowej. Ocena była wykonywana przez niezależny komitet oceniający.

Najlepszą odpowiedź na leczenie (BOR) oceniano jako najlepszą odpowiedź odnotowaną w czasie trwania badania, ocenianą przez badacza lub niezależny komitet oceniający (drugorzędowy punkt końcowy). Odpowiedź na leczenie oceniano za pomocą tomografii komputerowej, pozytonowej tomografii emisyjnej połączonej z tomografią komputerową i badania szpiku kostnego (jeśli było to wymagane w celu potwierdzenia odpowiedzi całkowitej).

Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) zdefiniowano jako czas od daty pierwszego wystąpienia udokumentowanej odpowiedzi całkowitej lub częściowej do daty wystąpienia progresji choroby, nawrotu choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny (w zależności od tego co wystąpiło jako pierwsze; jeśli u chorego nie stwierdzono zgonu ani progresji choroby przed zakończeniem badania, dane dla czasu trwania odpowiedzi na leczenie zostały cenzurowane dla daty odpowiadającej dniu, w którym wykonano ostatnią ocenę guza). DOR oceniano przez badacza (eksploracyjny punkt końcowy) lub przez IRC (drugorzędowy punkt końcowy).

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) definiowany jako czas od daty randomizacji do daty wystąpienia progresji choroby, nawrotu choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej, oceniany przez badacza oraz IRC. PFS oceniano zgodnie z oceną badacza (eksploracyjny punkt końcowy) lub niezależnego komitetu oceniającego (drugorzędowy punkt końcowy).

Przeżycie całkowite (OS) oceniano jako eksploracyjny punkt końcowy i zdefiniowano jako czas od daty randomizacji do daty wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny. Dane dla chorych, u których nie odnotowano zgonu zostały cenzurowane dla daty odpowiadającej dniu, w którym chory jeszcze żył.

Czas przeżycia wolnego od wystąpienia zdarzenia (EFS) oceniano w ramach eksploracyjnych punktów końcowych na podstawie badania PET-TK lub TK – ocena badacza.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

BADANIE GO29365

Badanie GO29365 to eksperymentalne badanie fazy Ib/II, otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe. Badanie składało się z następujących faz:

- wstępnej fazy Ib, w której oceniano bezpieczeństwo u 6 chorych stosujących POL+BR i 6 chorych stosujących POL+BG (bendamustyna w skojarzeniu z obinutuzumabem);
- fazy II podtrzymania dawki – obejmującej kohortę 20 chorych leczonych POL+BG (pierwotnie włączono 21 chorych);
- fazy II randomizowanej – obejmującej kohortę 80 chorych (po 40 chorych z grupy POL+BR i grupy BR);
- dodatkowej fazy II w której oceniano nową formułację POL (postać liofilizowaną) + BR (ramię G oraz H).

Badanie dotyczyło zarówno chorych na DLBCL, jak i na chłoniaka grudkowego, jednak w publikacji Sehn 2019 uwzględniono wyłącznie dane dla chorych na DLBCL. Biorąc pod uwagę kryteria włączenia do niniejszej analizy, w raporcie uwzględniono dane wyłącznie dla chorych na DLBCL dla fazy II randomizowanej badania (porównanie POL+BR vs BR) oraz dostępne dane z ramienia G i H. W fazie II zastosowano randomizację w stosunku 1:1 z zastosowaniem permutowanych bloków, chorych stratyfikowano względem czasu trwania odpowiedzi na ostatnią uprzednio stosowaną terapię (≤ 12 mies. vs > 12 mies.) oraz obciążenia choroby (wysokie vs niskie), z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej/systemu internetowego.

Wnioskodawca przeprowadził ocenę jakości fazy II randomizowanej badania GO29365 wg skali Jadad z wynikiem 3 punktów na 5 możliwych (nie przyznano punktu za brak zaślepienia oraz brak opisu zaślepienia).

Wnioskodawca dokonał także oceny wiarygodności randomizowanej fazy II badania GO29365 przeprowadzanej zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Ocena Wnioskodawcy wykazała, że próba cechuje się niskim ryzykiem błędu systematycznego związanym z losowym przydziałem do grup, utajnieniem kodu randomizacji oraz wykluczeniem. Niemożliwe do określenia błędy systematyczne związane były z zaślepieniem próby, oceną punktów końcowych oraz raportowaniem. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Ocena randomizowanej fazy II j badania GO29365 przeprowadzona przez Wnioskodawcę przy użyciu Cochrane Handbook wg Wnioskodawcy

Domena	Badanie GO29365 (Sehn 2019)	Ocena ryzyka błędu
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. selection bias)		
Losowy przydział do grup (ang. random sequence generation)	Randomizacja w stosunku 1:1 z zastosowaniem permutowanych bloków. Chorych stratyfikowano względem czasu trwania odpowiedzi na ostatnią uprzednio zastosowaną terapię (≤ 12 mies. vs > 12 mies.) oraz obciążenia choroby (wysokie vs niskie), z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej/systemu internetowego	Niskie ryzyko błędu
Utajnienie kodu randomizacji (ang. allocation concealment)	Randomizację przeprowadzono z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej/systemu internetowego.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. performance bias)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Brak zaślepienia. Jednak należy podkreślić, iż z <u>etycznego punktu widzenia metodyka ta ma zastosowanie w wielu badaniach prowadzonych wśród chorych onkologicznych</u> i nie wpływa na uzyskane wyniki dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak PFS, OS czy odpowiedź na leczenie	Niemożliwe do określenia w przypadku oceny badacza; niskie w przypadku oceny przez niezależny komitet oceniający
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. detection bias)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Brak zaślepienia. Jednak należy podkreślić, iż z <u>etycznego punktu widzenia metodyka ta ma zastosowanie w wielu badaniach prowadzonych wśród chorych onkologicznych</u> i nie wpływa na uzyskane wyniki dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak PFS, OS czy odpowiedź na leczenie Co więcej, należy zauważyć, iż punkty końcowe (w tym PFS, odpowiedź na leczenie) <u>były oceniane zarówno przez badacza jak i przez niezależny komitet oceniający.</u>	Niemożliwe do określenia w przypadku oceny badacza; niskie w przypadku oceny przez niezależny komitet oceniający

Domena	Badanie GO29365 (Sehn 2019)	Ocena ryzyka błędu
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Analizę przeprowadzono dla populacji ITT (populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem) oraz – dla części punktów końcowych – dla populacji AT (populacja obejmująca chorych, którym podano co najmniej 1 dawkę leku). Utrata chorych z badania oraz przyczyny ich utraty zostały przedstawione.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		
Wybiórcze raportowanie	W protokole badania wskazano założenie raportowania przez chorych danych dotyczących neuropatii obwodowej. Ostatecznie zbierano te dane ale nie zastosowano instrumentu raportowania wyników przez chorych (PRO) z uwagi na niedostateczną walidację kwestionariusza.	Ryzyko niemożliwe do określenia
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		
Inne źródła błędów	Brak.	Niskie ryzyko błędu.

Komentarz analityka Agencji: Autorzy raportu EUnetHTA wskazują, na wysokie całkowite ryzyko błędu systematycznego dotyczące badania, ponieważ badanie GO29365 było badaniem otwartym i nie było wolne od potencjalnych źródeł błędu poza randomizacją, ukryciem przydziału do grup lub selektywnym raportowaniem wyników. Ryzyko błędu systematycznego dotyczące wyników zostało również ocenione jako wysokie dla wszystkich dostępnych wyników.

Poniżej przedstawiono ocenę ryzyka błędu systematycznego badania GO29365 wg zaleceń Cochrane Collaboration przeprowadzoną na podstawie oceny polatuzumabu wedotyny przeprowadzoną przez NICE¹⁰. Główne ryzyko błędu systematycznego wynika z braku zastosowania podwójnego zaślepienia w badaniu.

Tabela 17. 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 jak i uczestnicy byli świadomi przypisanej interwencji
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

Wnioskodawca przeprowadził również ocenę jakości pozostałych publikacji włączonych do analizy klinicznej:

- przeglądów systematycznych (EUnetHTA 2020 oraz Thuresson 2020) w skali AMSTAR 2;
- badania pierwotnego PIX301 (badanie RCT) wykorzystanego w porównaniu pośrednim z wykorzystaniem techniki MAIC w skali Jadad;
- obserwacyjnych badań jednoramiennych (Dimou 2021, Segman 2021, Smith 2021) w skali NICE.

Wyniki oceny jakości powyższych publikacji zostały przedstawione w AKL Wnioskodawcy (rozdz. 3.1.6.2., 7.3.2. oraz 7.9).

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy

Wyniki włączonego do AKL badania GO29365 zostały przedstawione w formie tabelarycznej oraz opisowej. Przy opracowywaniu wyników Wnioskodawca korzystał z programów RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016. Dla wyników o charakterze dychotomicznym obliczano parametr względny iloraz szans (ang. odds ratio, OR) i parametr bezwzględny RD (różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Dodatkowo, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych

¹⁰ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta649/documents/committee-papers> [dostęp: 05.02.2021 r.]

w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metoda Peto (PetoOR). Ponadto, obliczano parametr NNT, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru NNH. Do oceny istotności statystycznej różnic między grupami w częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźnik RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0.

Z powodu braku odpowiednich badań bezpośrednio porównujących skuteczność POL stosowanego w skojarzeniu z bendamustyną oraz rytuksymabem względem piksantronu w rozpatrywanej populacji docelowej, przeprowadzono porównanie wyników odnalezionych badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowanie populacji (MAIC, ang. matching-adjusted indirect comparison). W analizie klinicznej Wnioskodawca przedstawił analizę MAIC opierając się na badaniu GO29365 dla POL+BR oraz badaniu PIX301 dla piksantronu. Indywidualne charakterystyki chorych z badania GO29365 wykorzystano w celu dopasowania względem charakterystyki danych chorych raportowanych na początku badania w badaniu PIX301. Po dopasowaniu populacji wykonano ważenie, a wyniki przedstawiono dla bardziej zrównoważonych pod względem charakterystyki populacji.

Jak wskazuje Wnioskodawca, podane parametry HR (współczynnik ryzyka, ang. hazard ratio) zostały zaczerpnięte z publikacji badania.

Ograniczenia analizy klinicznej według Wnioskodawcy (rozdział 4 AKL Wnioskodawcy):

- „część wyników badania GO29365 (publikacja Sehn 2019) nie została opublikowana w formie pełnotekstowej publikacji, dlatego też w ramach analizy przedstawiono uzupełniające dane m.in. przedstawione w abstrakcie konferencyjnym Sehn 2019a, Sehn 2020 czy w dokumencie EMA 2019”;
- „w analizie skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji uwzględniono dane z fazy II randomizowanej badania GO29365, w którym brała udział niezbyt duża liczba chorych (zwłaszcza w przypadku danych w podgrupach chorych, część wyników przedstawiono dla niewielkiej liczby chorych). Należy mieć jednak na uwadze, iż jest to badanie fazy Ib/II, oraz że, jak podkreślono w Analizie problemu decyzyjnego, DLBCL spełnia kryteria choroby rzadkiej. Badanie włączone do analizy stanowi najlepsze dostępne źródło danych dla analizowanej populacji chorych. Dodatkowo należy zauważyć iż w raporcie uwzględniono dostępne dane dla chorych z ramienia G i H (POL w postaci liofilizatu). Możliwość odnośzenia wyników z ramienia G i H do wyników z ramienia C jest jednak ograniczona z uwagi na różnice w okresie obserwacji i charakterystyce początkowej chorych”;
- „populacja docelowa rozpatrywana w ramach niniejszej analizy obejmuje chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, stosujących uprzednio co najmniej 1 linię leczenia. W badaniu GO29365 mediana liczby wcześniejszych terapii wyniosła 2 (przy czym około 29% (n = 23) chorych otrzymało wcześniej jedną terapię), a u około 80% chorych występowała choroba oporna na ostatnią wcześniej zastosowaną terapię. Mając na uwadze, że we populacja docelowa we wskazaniu rejestracyjnym jest heterogeniczna i nie dotyczy tylko jednej linii leczenia należy uznać, że wyniki badania są reprezentatywne. Co więcej w raporcie przedstawiono także wyniki w podgrupach chorych”;
- „w badaniu GO29365 nie zastosowano zaślepienia, co potencjalnie może stanowić ograniczenie analizy, gdyż zwiększa ryzyko wystąpienia błędu systematycznego związanego z późniejszą oceną punktów końcowych (ang. detection bias). Natomiast brak zastosowania zaślepienia jest typowym podejściem stosowanym w badaniach klinicznych przeprowadzanych wśród chorych z nowotworami i jest uzasadnione ze względów etycznych [FDA 2018a]. Ponadto, w przypadku oceny większości punktów końcowych, m.in. PFS, OS czy odpowiedź na leczenie, zastosowanie metody podwójnie ślepej próby nie jest konieczne do uzyskania wiarygodnych wyników, gdyż uzyskane wyniki nie zależą od subiektywnej oceny chorego. Co więcej, w badaniu punkty końcowe (w tym PFS, odpowiedź na leczenie) były oceniane zarówno przez badacza jak i przez niezależny komitet oceniający”;
- „analiza wyników dot. przeżycia całkowitego czy przeżycia wolnego od progresji choroby może być ograniczona m.in. ze względu na umiarkowaną liczebność chorych biorących udział w badaniu GO29365, która może wpłynąć na wielkość uzyskanego efektu. Jednakże zgodnie z opinią FDA, zaobserwowane różnice między POL+BR a BR w uzyskaniu odpowiedzi na leczenie czy czasie trwania tej odpowiedzi są klinicznie istotne i wskazują na korzyści płynące z zastosowania badanej interwencji. Wyniki te uznano za wystarczające do wydania zezwolenia na dopuszczenie leku Polivy® do obrotu w ramach programu Accelerated Approval na podstawie punktów końcowych takich jak: częstość występowania odpowiedzi całkowitej na końcu terapii, częstość występowania najlepszej odpowiedzi na leczenie i czas trwania odpowiedzi na leczenie, ocenionych według niezależnego komitetu oceniającego [FDA 2019a]”;

- „część danych uwzględnionych w raporcie analizowano w publikacji włączonej do analizy w ramach analizy post-hoc (np. analiza w podgrupach)”;
- „w badaniu GO29365 nie prowadzono bezpośredniej oceny wpływu stosowanego leczenia na jakość życia chorych związaną ze stanem zdrowia, ale należy zauważyć iż oceniano w badaniu m.in. progresję choroby która wpływa na jakość życia chorych. Wyniki uzyskane w ramach niniejszej analizy wskazują, iż terapię POL+BR charakteryzuje wysoka skuteczność kliniczna wyrażona w postaci wysokiego odsetka chorych z odpowiedzią na leczenie, wydłużenia czasu trwania odpowiedzi na leczenie, a także czasu przeżycia wolnego od progresji choroby i czasu przeżycia całkowitego. Biorąc pod uwagę powyższe wyniki oraz korzystny profil bezpieczeństwa leku, można wnioskować, iż zastosowanie badanej interwencji może wydłużyć czas do wystąpienia pogorszenia jakości życia z powodu progresji choroby lub wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem /zdarzeń niepożądanych”;
- „w protokole badania wskazano założenie raportowania przez chorych danych dotyczących neuropatii obwodowej. Ostatecznie zbierano te dane ale nie zastosowano instrumentu raportowania wyników przez chorych (PRO) z uwagi na niedostateczną walidację kwestionariusza”;
- „w badaniu GO29365 odnotowano rozbieżności między danymi zaprezentowanymi na Fig. A1 w publikacji Sehn 2019 a danymi z Fig. S1. Przyczyna rozbieżności jest nieznaną. W raporcie uwzględniono dane z Fig. A1”;
- „w badaniu GO29365 nie przedstawiono dokładnych informacji na temat przyjętej hipotezy (superiority czy non-inferiority)”;
- „do analizy włączono 3 badania obserwacyjne. Badania te posiadają ograniczenia tj.: populacja nie odpowiada ściśle kryteriom dla populacji docelowej rozpatrywanej w ramach niniejszego wniosku (np. w badaniach mogli uczestniczyć również chorzy z populacji innej docelowa¹¹, brak jest jednoznacznych informacji wskazujących jaki odsetek chorych w badaniach stanowili chorzy niekwalifikujący się do przeszczepienia¹²) czy zastosowanej interwencji (nie wszyscy chorzy stosowali terapię POL+BR – np. w badaniu Segman 2021 32 chorych otrzymało terapię POL+B±R, w tym 28 chorych stosowało POL+BR, a 4 POL+B natomiast w badaniu Smith 2021 terapia POL+BR w standardowej dawce (bendamustyna w dawce 90 mg/m² w dniu 1. i 2.) była najczęstszym schematem początkowym (70% chorych). Dawka bendamustyny została zmniejszona u 9 (13,0%) lub pominięta u 12 (17,4%) chorych w momencie rozpoczęcia leczenia. Z uwagi na fakt iż wskazane badania są jednoramienne na ich podstawie nie jest możliwa porównawcza ocena skuteczności i bezpieczeństwa POL+BR względem wybranych komparatorów. Mimo ograniczeń, wskazane badania zostały uwzględnione w AKL gdyż stanowią najlepsze dostępne źródło danych dotyczących praktycznej skuteczności i bezpieczeństwa POL+BR u dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B”.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- w raporcie EUnetHTA wskazano, że znaczenie komparatora użytego w randomizowanym etapie badania GO29365 jest dyskusyjne. Skojarzenie bendamustyny z rytuksymabem nie jest zarejestrowane ani zalecane w europejskich wytycznych dla populacji objętej badaniem. W Europie BR jest najczęściej stosowana u pacjentów w bardzo podeszłym wieku i/lub powolnym postaciach chłoniaków. Autorzy raportu EUnetHTA zwracają uwagę, że o przydatności BR jako komparatora należy zdecydować na szczeblu krajowym. Szczegółową dyskusję na powyższy temat przedstawiono w rozdz. 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”;
- Analiza kliniczna Wnioskodawcy opiera się głównie na wynikach fazy randomizowanej badania GO29365, w którym część punktów końcowych była punktami eksploracyjnymi, tj. PFS, DOR i EFS w ocenie badacza oraz OS. Ze względu na brak postawionej hipotezy statystycznej w badaniu, należy powyższe

¹¹ w badaniu *Dimou 2021* w ramach analizy bezpieczeństwa oceniano też dane dla chorych z chłoniakiem innym niż DLBCL (chorzy DLBCL stanowili około 85%), w badaniu *Segman 2021* uczestniczyli też chorzy z transformowanym chłoniakiem (28%), a w badaniu *Smith 2021* mogli występować chłoniak Burkitta (3%), chłoniak pierwotny śródpiersia (1%), chłoniak niezziarniczny, podtyp indolentny/transformowany (17%). Dodatkowo należy zauważyć iż w badaniu *Dimou 2021* tyko 2 chorych stosowało uprzednio tyko 1 linię leczenia a z badania *Segman 2021* wykluczano takich chorych. W badaniu *Dimou 2021* u około 20% chorych stan sprawności wynosił >2, w badaniu *Segman 2021* stan sprawności ECOG ≥2 odnotowano u około 53% chorych.

¹² Wg informacji wskazanych w badaniu *Dimou 2021* chorzy w badaniu otrzymywali POL w ramach programu dostępu humanitarnego (u chorych po ≥2 liniach leczenia w wywiadzie (N=58)) lub otrzymywali POL dostępny komercyjnie (u chorych niekwalifikujących się do przeszczepienia (N=3)). Badanie *Segman 2021* dotyczy chorych z Izraela, natomiast badanie *Smith 2021* chorych ze Stanów Zjednoczonych, gdzie populacja rejestracyjna leku Polivy obejmuje chorych po dwóch liniach leczenia, bez wymogu niekwalifikowania się do przeszczepienia [w badaniu *Smith 2021* 36% chorych przerwało terapię POL by otrzymać CAR-T lub ASCT]

wyniki interpretować z ostrożnością (niekontrolowane prawdopodobieństwo popełnienia błędu pierwszego rodzaju);

- populacje w ramionach fazy randomizowanej badania GO29365 były niezrównoważone pod względem rokowania. Rozkład głównego powodu niekwalifikowania się do SCT był różny w obu ramionach: więcej pacjentów nie kwalifikowało się do SCT z powodu wieku w grupie BR [47,5% (BR) vs 32,5% (POL+BR)], mniej pacjentów w grupie BR miało wcześniejsze niepowodzenie przeszczepienia [15,0% (BR) vs 25,0% (POL+BR)] lub wykazywało niewystarczającą odpowiedź na terapię ratunkową [22,5% (BR) vs 30,0% (POL+BR)] w porównaniu do grupy stosującej POL+BR. Dodatkowo, pacjenci z grupy BR mieli cięższy stan wyjściowy, na co wskazuje wyższy odsetek pacjentów z dużą masą guza [37,5% (BR) vs 25,0% (POL+BR)] i wysoki wynik IPI pomiędzy 4-5 [42,5% (BR) vs 22,5% (POL+BR)]. Powyższe rozbieżności w rokowaniu mogły faworyzować populacje pacjentów z ramienia POL+BR;
- Do analizy porównawczej POL+BR vs PIX zostały zaczerpnięte dane z badania PIX301, które było badaniem randomizowanych. Wnioskodawca w ramach oceny jakości badań przedstawił ocenę badania w skali Jadad. Zgodnie z wytycznymi HTA AOTMiT badania prospektywne, randomizowane z grupą kontrolną należy oceniać za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration;
- Wnioskodawca w uzupełnieniu analizy klinicznej w odpowiedzi na wymagania minimalne dołączył dane dotyczące ramienia G i H badania GO29365, w którym pacjentom podawano polatuzumab vedotyny w postaci liofilizatu (forma dopuszczona do obrotu) w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem. Część danych pochodzi z nieopublikowanego źródła (od podmiotu odpowiedzialnego), tym samym doniesienia te nie podlegały ocenie peer review.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Populacja wnioskowana to dorośli pacjenci z nawrotowym/opornym rozlanym chłoniakiem z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, w stanie ogólnym wg skali ECOG ≤ 2 .

Wyniki analizy klinicznej pochodzą z publikacji Sehn 2019, dotyczącej badania GO29365, wieloośrodkowego, otwartego badania, z randomizowaną II fazą porównującą skuteczność i bezpieczeństwo polatuzumabu vedotyny stosowanego w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (POL+BR) względem BR. W raporcie Wnioskodawcy uwzględniono dodatkowe dane przedstawione w abstrakcie konferencyjnym Sehn 2019a, Sehn 2020 oraz w dokumencie EMA 2019. W ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa uwzględniono także dodatkowe dane przedstawione do badania GO29365 w przeglądzie EUnetHTA 2020.

W przedstawionej pełnotekstowej publikacji Sehn 2019, mediana czasu obserwacji (ang. follow-up) w randomizowanej fazie badania wynosiła 22,3 mies. W abstrakcie konferencyjnym Sehn 2019a przedstawiono dane dla dłuższego okresu obserwacji chorych tj. dla 30 miesięcy, a w abstrakcie Sehn 2020 mediana czasu obserwacji wynosiła 42,9 miesięcy.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Ocena skuteczności POL+BR względem BR na podstawie randomizowanej fazy badania GO29365

W analizie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- odpowiedź na leczenie po zakończeniu terapii (ang. end of treatment);
- najlepszą odpowiedź na leczenie;
- czas trwania odpowiedzi na leczenie;
- przeżycie wolne od progresji choroby;
- przeżycie całkowite;
- przeżycie wolne od wystąpienia zdarzenia.

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranego komparatora Wnioskodawca porównał uwzględniając następujące parametry: iloraz szans (OR) oraz różnicę ryzyka (RD) wraz z 95% przedziałami ufności dla wyników o charakterze dychotomicznym. Ponadto, jak wskazuje Wnioskodawca, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą Peto (Peto OR). Gdy parametr RD był istotny statystycznie, Wnioskodawca obliczał parametr NNT (dla wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji wyznaczano parametr NNH). Wnioskodawca zastosował konserwatywne podejście do analizy i wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaakrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

W poniższym rozdziale zostaną przedstawione wybrane wyniki ocenione przez niezależny komitet oceniający i badacza dla populacji ITT badania GO29365. Wyniki istotne statystycznie zostały wyróżnione pogrubioną czcionką. Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w rozdz. 3.6. AKL Wnioskodawcy.

Odpowiedź na leczenie po zakończeniu terapii

Częstość występowania odpowiedzi całkowitej po zakończeniu terapii, ocenianej przez niezależny komitet oceniający, stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu. Ten punkt końcowy został także oceniony przez badacza (jako drugorzędowy punkt końcowy). Wyniki zostały przedstawione dla populacji ITT z mediany czasu obserwacji wynoszącej 22.3 miesięcy. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności badania GO29365 – odpowiedź na leczenie po zakończeniu terapii (mediana czasu obserwacji 22,3 miesięcy)

Punkt końcowy	Podgrupa	POL+BR n/N (%)	BR n/N (%)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
Odpowiedź na leczenie po zakończeniu terapii- ocena wg IRC (populacja ITT)								
Obiektywna odpowiedź na leczenie*	Ogółem	18/40 (45,0)	7/40 (17,5)	3,86 (1,38; 10,76)	0,28 (0,08; 0,47)	4 (3; 13)	TAK	
Odpowiedź całkowita* (pierwszorzędowy punkt końcowy)		16/40 (40,0)	7/40 (17,5)	3,14 (1,12; 8,82)	0,23 (0,03; 0,42)	5 (3; 34)	TAK	
Odpowiedź częściowa*		2/40 (5,0)	0/40 (0,0)	7,58 (0,47; 123,37)	0,05 (-0,03; 0,13)	nd	NIE	
Choroba stabilna*		6/40 (15,0)	1/40 (2,5)	6,88 (0,79; 60,06)	0,13 (0,004; 0,25)	8 (4; 250)	TAK	
Progresja choroby*		8/40 (20,0)	10/40 (25,0)	0,75 (0,26; 2,15)	-0,05 (-0,23; 0,13)	nd	NIE	
Brak danych lub dane niemożliwe do oceny*		8/40 (20,0)	22/40 (55,0)	0,20 (0,08; 0,55)	-0,35 (-0,55; -0,15)	3 (2; 7)	TAK	
Odpowiedź całkowita**	Liczba wcześniejszych linii leczenia	1	7/11 (63,6)	2/12 (16,7)	8,75 (1,24; 61,68)	0,47 (0,12; 0,82)	3 (2; 9)	TAK
		2	4/11 (36,4)	2/9 (22,2)	2,00 (0,27; 14,70)	0,14 (-0,25; 0,53)	nd	NIE
		≥ 2	9/29 (31,0)	5/28 (17,9)	2,07 (0,60; 7,20)	0,13 (-0,09; 0,35)	nd	NIE
		≥ 3	5/18 (27,8)	3/19 (15,8)	2,05 (0,41; 10,24)	0,12 (-0,14; 0,38)	nd	NIE
Odpowiedź na leczenie po zakończeniu terapii- ocena wg badacza (populacja ITT)								
Obiektywna odpowiedź na leczenie*	Ogółem	19/40 (47,5)	7/40 (17,5)	4,27 (1,53; 11,89)	0,30 (0,11; 0,49)	4 (3; 10)	TAK	
Odpowiedź całkowita*		17/40 (42,5)	6/40 (15,0)	4,19 (1,44; 12,22)	0,28 (0,09; 0,46)	4 (3; 10)	TAK	
Odpowiedź częściowa*		2/40 (5,0)	1/40 (2,5)	2,05 (0,18; 23,59)	0,03 (-0,06; 0,11)	nd	NIE	
Choroba stabilna*		1/40 (2,5)	0/40 (0,0)	7,39 (0,15; 372,38)	0,03 (-0,04; 0,09)	nd	NIE	
Progresja choroby*		12/40 (30,0)	26/40 (65,0)	0,23 (0,09; 0,59)	-0,35 (-0,55; -0,15)	3 (2; 7)	TAK	
Brak danych lub dane niemożliwe do oceny*		8/40 (20,0)	7/40 (17,5)	1,18 (0,38; 3,63)	0,03 (-0,15; 0,20)	nd	NIE	
Odpowiedź całkowita**	Liczba wcześniejszych linii leczenia	1	7/11 (63,6)	1/12 (8,3)	19,25 (1,77; 209,55)	0,55 (0,23; 0,88)	2 (2; 5)	TAK
		2	5/11 (45,5)	2/9 (22,2)	2,92 (0,41; 20,90)	0,23 (-0,17; 0,63)	nd	NIE
		≥ 2	10/29 (34,5)	5/28 (17,9)	2,42 (0,71; 8,31)	0,17 (-0,06; 0,39)	nd	NIE
		≥ 3	5/18 (27,8)	3/19 (15,8)	2,05 (0,41; 10,24)	0,12 (-0,14; 0,38)	nd	NIE

IS- istotność statystyczna, nd- nie dotyczy

* na podstawie publikacji Sehn 2019

** na podstawie EMA 2019

Według danych przedstawionych w publikacji Sehn 2019, w przypadku oceny częstości występowania odpowiedzi całkowitej po zakończeniu terapii, ocenianej przez niezależny komitet, wykazano znamienne statystycznie przewagę POL+BR (odpowiedź wystąpiła u 40,0% chorych) względem BR (odpowiedź wystąpiła

u 17,5% chorych). Również ocena odpowiedzi całkowitej według badacza potwierdza powyższe wnioski (odpowiednio 42,5% vs 15,0% chorych). W analizie podgrup pacjentów z uwzględnieniem wcześniejszych linii leczenia, wykazano różnice statystycznie istotne dla pacjentów po I linii leczenia, natomiast u pacjentów ≤ 2 linii leczenia, różnice w odpowiedzi całkowitej nie były istotne statystycznie.

Istotną statystycznie przewagę grupy badanej nad kontrolną zaobserwowano w populacji ogólnej, także w przypadku oceny obiektywnej odpowiedzi na leczenie przez niezależny komitet oceniający (odpowiednio 45,0% vs 17,5% chorych) i badacza (47,5% vs 17,5% chorych), choroby stabilnej ocenianej przez niezależny komitet oceniający (15,0% vs 2,5%) oraz progresji choroby ocenianej przez badacza (30,0% vs 65,0%).

Jak wskazują autorzy badania, różnice w ocenie częstości występowania progresji choroby między niezależnym komitetem a badaczem (w grupie POL+BR wg oceny IRC vs badacza stwierdzono progresję odpowiednio u 20% vs 30% pacjentów, natomiast w grupie komparatora u 25% vs 65% pacjentów) były głównie spowodowane faktem, iż ocena progresji choroby wykonywana przez badaczy nie była prowadzona na podstawie skanów potwierdzających progresję choroby – skany te były niezbędne w przypadku oceny przez niezależny komitet. Dane dla chorych bez wykonanych skanów były uznane za brakujące/nieemożliwe do oceny w opinii niezależnego komitetu.

Najlepsza odpowiedź na leczenie

Najlepszą odpowiedź na leczenie oceniano w badaniu jako najlepszą odpowiedź odnotowaną w czasie trwania badania, ocenianą przez badacza lub niezależny komitet oceniający (drugorzędowy punkt końcowy). Szczegółowe wyniki na podstawie publikacji Sehn 2019 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności badania GO29365 – najlepsza odpowiedź na leczenie po zakończeniu terapii (mediana czasu obserwacji 22,3 miesiący)

Punkt końcowy	POL+BR N= 40; n (%)	BR N= 40; n (%)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
Najlepsza odpowiedź na leczenie – ocena wg IRC (populacja ITT)						
Obiektywna odpowiedź na leczenie	25 (62,5)	10 (25,0)	5,00 (1,91; 13,06)	0,38 (0,17; 0,58)	3 (2; 6)	TAK
Odpowiedź całkowita	20 (50,0)	9 (22,5)	3,44 (1,31; 9,06)	0,28 (0,07; 0,48)	4 (3; 15)	TAK
Odpowiedź częściowa	5 (12,5)	1 (2,5)	5,57 (0,62; 50,03)	0,10 (-0,01; 0,21)	nd	NIE
Choroba stabilna	5 (12,5)	9 (22,5)	0,49 (0,15; 1,63)	-0,10 (-0,27; 0,07)	nd	NIE
Progresja choroby	6 (15,0)	8 (20,0)	0,71 (0,22; 2,26)	-0,05 (-0,22; 0,12)	nd	NIE
Brak danych lub dane niemożliwe do oceny	4 (10,0)	13 (32,5)	0,23 (0,07; 0,79)	-0,23 (-0,40; -0,05)	5 (3; 20)	TAK
Najlepsza odpowiedź na leczenie – ocena wg badacza (populacja ITT)						
Obiektywna odpowiedź na leczenie	28 (70,0)	13 (32,5)	4,85 (1,88; 12,48)	0,37 (0,17; 0,58)	3 (2; 6)	TAK
Odpowiedź całkowita	23 (57,5)	8 (20,0)	5,41 (2,00; 14,66)	0,37 (0,18; 0,57)	3 (2; 6)	TAK
Odpowiedź częściowa	5 (12,5)	5 (12,5)	1,00 (0,27; 3,76)	0,00 (-0,14; 0,14)	nd	NIE
Choroba stabilna	1 (2,5)	2 (5,0)	0,49 (0,04; 5,60)	-0,03 (-0,11; 0,06)	nd	NIE
Progresja choroby	7 (17,5)	22 (55,0)	0,17 (0,06; 0,48)	-0,38 (-0,57; -0,18)	3 (2; 6)	TAK
Brak danych lub dane niemożliwe do oceny	4 (10,0)	3 (7,5)	1,37 (0,29; 6,56)	0,03 (-0,10; 0,15)	nd	NIE

Obiektywna i całkowita odpowiedź na leczenie, oceniane w ramach najlepszej odpowiedzi na leczenie wystąpiły u znamienne statystycznie wyższego odsetka chorych z grupy badanej niż kontrolnej niezależnie od podmiotu

dokonującego oceny (niezależny komitet oceniający vs badacz). Progresja choroby wg oceny IRC występowała w badaniu rzadziej w grupie otrzymującej POL+BR niż w grupie otrzymującej BR, jednak różnica między grupami nie była istotna statystycznie. W ocenie badacza progresja choroby również występowała rzadziej w grupie badanej względem grupy kontrolnej i był to wynik istotny statystycznie.

Jak wskazują autorzy publikacji Sehn 2019, rozbieżności w ocenie progresji choroby między niezależnym komitetem oceniającym a badaczem (w grupie POL+BR wg oceny IRC vs badacza stwierdzono progresję odpowiednio u 15% vs 17,5% pacjentów, natomiast w grupie komparatora u 20% vs 55% pacjentów) wynikały głównie z oceny przez badacza progresji klinicznej bez skanów potwierdzających wyniki, które były wymagane do oceny przez niezależny komitet. Dane dla takich chorych zostały uznane przez niezależny komitet jako brakujące/nieemożliwe do oceny.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie

Wyniki mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie zostały przedstawione dla dwóch median czasu obserwacji, tj. 22,3 mies. (na podstawie publikacji Sehn 2019) oraz 30 mies. (na podstawie abstraktu konf. Sehn 2019a) w populacji ITT.

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności badania GO29365 – czas trwania odpowiedzi na leczenie

Mediana czasu obserwacji	POL+BR		BR		HR (95% CI)	IS
	Mediana (95% CI) [mies]	N	Mediana (95% CI) [mies]	N		
Czas trwania odpowiedzi na leczenie – ocena wg IRC* (populacja ITT)						
22,3 miesiące	12,6 (7,2; n/o)	13 ^A	7,7 (4,0; 18,9)	8 ^A	0,47 (0,19; 1,14)	NIE
Czas trwania odpowiedzi na leczenie – ocena wg badacza** (populacja ITT)						
22,3 miesiące	10,3 (5,6; n/o)	17 ^A	4,1 (2,6; 12,7)	11 ^A	0,44 (0,20; 0,95)	TAK
Czas trwania odpowiedzi na leczenie u chorych wykazujących odpowiedź						
30 miesiące	12,7 (5,8; 27,9)	28	4,1 (2,6; 12,7)	13	0,42 (0,19; 0,91)	TAK
Czas trwania odpowiedzi na leczenie u chorych wykazujących potwierdzoną odpowiedź						
30 miesiące	27,9 (10,3; n/o)	19 ^A	12,7 (7,7; n/o)	7 ^B	0,44 (0,14; 1,32)	NIE

n/o- nie odnotowano

* czas trwania odpowiedzi na leczenie w ocenie IRC był w badaniu drugorzędowym punktem końcowym

** czas trwania odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza był w badaniu eksploracyjnym punktem końcowym

A - w tym u 9 (47,4%) chorych nie odnotowano progresji choroby dla daty odcięcia danych – u 8 chorych występowała odpowiedź całkowita a u 1 chorego odpowiedź częściowa (ocena na podstawie zmodyfikowanych kryteriów Lugano, obniżona z CR z powodu braku biopsji szp kości). Jak wskazują autorzy abstraktu konferencyjnego, wśród tych 9 chorych, u 8 występowała odpowiedź trwająca od >22 do >34 mies. (u 1 chorego zastosowano konsolidację z przeszczepieniem allogenicznym) a 1 chorego utracono przedwcześnie z badania – odpowiedź u tego chorego utrzymywała się 14,5 mies.

B- w tym u 2 (28,6%) chorych odnotowano utrzymanie odpowiedzi na leczenie, u obu chorych zastosowano terapię konsolidacyjną (u 1 radioterapię a u drugiego przeszczepienie allogeniczne komórek macierzystych)

^Achorzy u których wystąpiła odpowiedź na leczenie

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie w populacji ITT (mediana czasu obserwacji 22,3 mies.) była dłuższa w grupie badanej niż kontrolnej niezależnie od tego kto dokonywał oceny (badacz czy komitet oceniający), jednakże zniżej statystycznie różnicę odnotowano między grupami tylko w przypadku oceny według badacza (HR= 0,44; [95% CI: 0,20; 0,95]). Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była dłuższa w przypadku oceny dokonanej przez niezależny komitet niż przez badacza zarówno w grupie POL+BR, jak i w grupie BR, co, jak wskazuje Wnioskodawca, autorzy badania tłumaczą przede wszystkim opóźnieniem w uzyskaniu skanów potwierdzających wyniki lub brakiem wykonanych skanów wymaganych przez niezależny komitet po stwierdzeniu progresji klinicznej przez badacza.

W abstrakcie konferencyjnym Sehn 2019a przedstawiono dane dla badania GO29365 dla dłuższej mediany okresu obserwacji chorych tj. dla 30 miesięcy. Według danych przedstawionych w tym abstrakcie mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie u chorych wykazujących odpowiedź i u chorych wykazujących potwierdzoną odpowiedź na leczenie była dłuższa w grupie badanej (mediana wynosiła odpowiednio 12,7 i 27,9 mies.) niż w kontrolnej (mediana wynosiła odpowiednio 4,1 i 12,7 mies.). Różnica między grupami dla mediany czasu

trwania odpowiedzi na leczenie u chorych wykazujących odpowiedź była istotna statystycznie (HR= 0,42 [95% CI: 0,19; 0,91]), natomiast różnica mediany czasu trwania odpowiedzi u chorych wykazujących potwierdzoną odpowiedź nie była znamienne statystycznie.

Przeżycie wolne od progresji choroby.

PFS definiowano w badaniu jako czas od daty randomizacji do daty wystąpienia progresji choroby, nawrotu choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej. Oceny dokonywał zarówno niezależny komitet oceniający (drugorzędowy punkt końcowy) jak i badacz (eksploracyjny punkt końcowy). W poniższej tabeli zestawiono dostępne wyniki z trzech okresów obserwacji, tj. 22,3 miesiące (Sehn 2019, EMA 2019, EUnetHTA 2020), 30 miesięcy (Sehn 2019a) i z 42,9 miesiące (Sehn 2020).

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności badania GO29365 – przeżycie wolne od progresji choroby

Mediana czasu obserwacji	Podgrupa		POL+BR		BR		HR (95% CI)	IS#
			Mediana (95% CI) [mies]	N	Mediana (95% CI) [mies]	N		
Przeżycie wolne od progresji choroby – ocena wg IRC (populacja ITT)								
42,9 miesięcy	Ogółem		9,2 (6,0; 13,0)	40	3,7 (2,1; 4,5)	40	0,4 (0,2; 0,7)	TAK
22,3 miesiące	Ogółem		9,5 (6,2; 13,9)	40	3,7 (2,1; 4,5)	40	0,36 (0,21; 0,63)**#	TAK p<0,001
	Wiek	<65 r.ż.	7,4 (b/d)	17	3,2 (bd)	14	0,43 (0,18; 1,06)	NIE
		≥65 r.ż.	11,9 (b/d)	23	3,7 (bd)	26	0,36 (0,18; 0,72)	TAK
	Stan sprawności w skali ECOG ⁺	≥2	2,5 (b/d)	6	0,9 (bd)	8	0,39 (0,10; 1,51)	NIE
		0 lub 1	10,4 (b/d)	33	3,8 (bd)	31	0,39 (0,21; 0,71)	TAK
	Liczba wcześniejszych linii leczenia	1	13,6 (10,4; n/o)	11	4,7 (1,9; 5,8)	12	0,22 (0,04; 1,18)	NIE
		2	6,2 (1,5; n/o)	11	3,8 (0,4; 10,0)	9	0,38 (0,12; 1,19)	NIE
		≥2	7,4 (b/d)	29	3,2 (bd)	28	0,37 (0,19; 0,71)**#	TAK
≥3		9,0 (2,6; 13,9) ^{ΔΔ}	18	3,2 (0,9; 4,1)	19	0,36 (0,16; 0,80)	TAK	
Przeżycie wolne od progresji choroby – ocena wg badacza (populacja ITT)								
30,0 miesięcy	Ogółem		7,5 (4,9; 17,0)	40	2,0 (1,5; 3,7)	40	0,33 (0,20; 0,56)	TAK
22,3 miesiące	Ogółem		7,6 (6,0; 17,0)	40	2,0 (1,5; 3,7)	40	0,34 (0,20; 0,57)***	TAK p<0,001
	Wiek	<65 r.ż.	6,3 (bd)	17	2,0 (bd)	14	0,43 (0,19; 0,99)	TAK
		≥65 r.ż.	10,8 (bd)	23	2,1 (bd)	26	0,33 (0,17; 0,65)	TAK
	Stan sprawności w skali ECOG na początku badania	≥2	2,3 (bd)	6	0,9 (bd)	8	0,39 (0,10; 1,51)	NIE
		0 lub 1	7,7 (bd)	33	2,1 (bd)	31	0,39 (0,22; 0,69)	TAK
	Liczba wcześniejszych linii leczenia	1	n/o (10,4; n/o)	11	3,9 (1,4; 5,1)	12	0,18 (0,04; 0,93)	TAK
		2	6,7 (1,4; 19,0)	11	1,9 (0,5; 2,8)	9	0,40 (0,14; 1,11)	NIE
≥2		bd	29	bd	28	bd	bd	

Mediana czasu obserwacji	Podgrupa		POL+BR		BR		HR (95% CI)	IS#
			Mediana (95% CI) [mies]	N	Mediana (95% CI) [mies]	N		
		≥3	6,3 (2,6; 11,5)	18	2,0 (1,5; 3,1)	19	0,32 (0,15; 0,70)	TAK

n/o- nie odnotowano

bd- brak danych

Wskaźniki 9.-, 12.- i 18.- miesięcznego przeżycia wolnego od zdarzenia zostały przedstawiono w tab. 10 AKL Wnioskodawcy.

*istotność statystyczna określona na podstawie p-wartości przedstawionych przez autorów badania lub na podstawie 95% CI

**analiza z zastosowaniem wielokrotnej regresji Cox'a po dopasowaniu względem potencjalnych czynników prognostycznych i charakterystyki chorych z początku badania wykazała wielkość efektu w zakresie od 0,37 (95% CI: 0,21; 0,66; p<0,001) do 0,40 (95% CI: 0,23; 0,70; p=0,001)

***analiza z zastosowaniem wielokrotnej regresji Cox'a po dopasowaniu względem potencjalnych czynników prognostycznych i charakterystyki chorych z początku badania wykazała wielkość efektu w zakresie od 0,34 (95% CI: 0,20; 0,58; p<0,001) do 0,38 (95% CI: 0,22; 0,64; p<0,001)

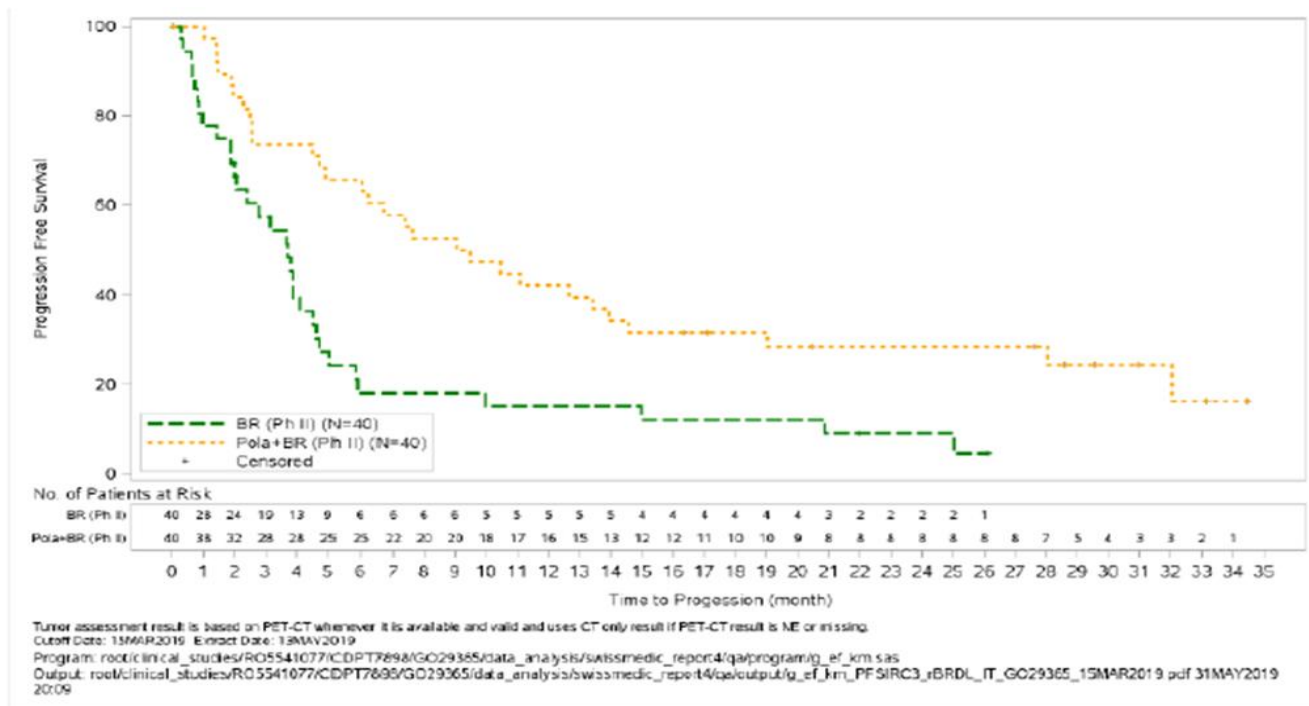
#na figurze A1B wskazano 0,38 (0,22; 0,66) – przyczyna rozbieżności jest nieznaną

##analiza stratyfikowana; niestratyfikowana analiza – HR (95% CI) wyniósł 0,42 (0,22; 0,78)

Według danych przedstawionych w publikacji Sehn 2019, dla mediany okresu obserwacji, który wynosił 22,3 miesiące odnotowano istotne statystycznie wydłużenie czasu PFS w grupie POL+BR względem grupy kontrolnej, zarówno w ocenie niezależnego komitetu, jak i w ocenie badacza. W ocenie niezależnego komitetu mediana PFS w populacji ogólnej wynosiła 9,5 mies. w grupie badanej i 3,7 mies. w grupie kontrolnej. Różnica median czasu przeżycia wolnego od progresji w ocenie IRC wyniosła 5,8 miesiące z istotnym statystycznie parametrem HR= 0,36 (95% CI: 0,21; 0,63).

W abstrakcie konferencyjnym Sehn 2019a przedstawiono dane dla dłuższej mediany okresu obserwacji chorych tj. dla 30 miesięcy. Według danych przedstawionych w tym abstrakcie w populacji ogólnej mediana PFS wynosiła w ocenie badacza 7,5 miesiące w grupie badanej i 2,0 mies. w grupie kontrolnej, HR wyniósł 0,33 (95%CI: 0,20; 0,56) i był to wynik istotny statystycznie.

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) z najdłuższej mediany okresu obserwacji, tj. 42,9 mies. (Sehn 2020) wyniosła 9,2 mies. (95% CI: 6,0; 13,0) w grupie badanej w porównaniu do 3,7 mies. (95%CI: 2,1; 4,5) w grupie kontrolnej z istotnym statystycznie parametrem HR= 0,4 (95%CI: 0,2; 0,7).



Rysunek 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS w ocenie IRC z 30-miesięcznej mediany okresu obserwacji [EMA 2019]

Przeżycie całkowite

OS zdefiniowano w badaniu jako czas od daty randomizacji do daty wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny i był to eksploracyjny punkt końcowy. W poniższej tabeli zestawiono dostępne wyniki z trzech okresów obserwacji, tj. 22,3 mies. (Sehn 2019, EMA 2019, EUnetHTA 2020), 30 mies. (Sehn 2019a) i z 42,9 mies. (Sehn 2020).

Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności badania GO29365 – przeżycie całkowite

Mediana czasu obserwacji	Podgrupa		POL+BR		BR		HR (95% CI)	IS*
			Mediana (95% CI) [mies]	N	Mediana (95% CI) [mies]	N		
Przeżycie całkowite (populacja ITT)								
42,9 miesięcy	Ogółem		12,4 (9,0; 32,0)	40	4,7 (3,7; 8,3)	40	0,4 (0,2; 0,7)	TAK
30 miesięcy			12,4 (9,0; 32,0)	40	4,7 (3,7; 8,3)	40	0,41 (0,24; 0,71)	TAK
22,3 miesięcy			12,4 (9,0; n/o)	40	4,7 (3,7; 8,3)	40	0,42 (0,24; 0,75)***	TAK P=0,002
22,3 miesięcy	Wiek	<65 r.ż.	10,6 (bd)	17	3,8 (bd)	14	0,47 (0,19; 1,19)	NIE
		≥65 r.ż.	13,9 (bd)	23	5,1 (bd)	26	0,39 (0,19; 0,79)	TAK
22,3 miesięcy	Stan sprawności w skali ECOG na początku badania	≥2	2,6 (bd)	6	1,6 (bd)	8	0,39 (0,10; 1,51)	NIE
		0 lub 1	13,9 (bd)	33	5,3 (bd)	31	0,43 (0,23; 0,80)	TAK
	Liczba wcześniejszych linii leczenia	1	n/o (10,5; n/o)	11	5,9 (4,7; 8,4)	12	0,29 (0,05; 1,64)	NIE
		2	8,9 (6,2; n/o)	11	6,0 (3,7; 18,3)	9	0,46 (0,14; 1,47)	NIE
		≥2	11,5 (bd)	29	3,8 (b/d)	28	0,40 (0,20; 0,79)^^^	TAK
		≥3	12,4 (6,2; n/o)	18	3,7 (2,4; 5,3)	19	0,37 (0,16; 0,85)	TAK

n/o- nie odnotowano

bd- brak danych

Wskaźniki 9.-, 12.- i 18.- miesięcznego przeżycia wolnego od zdarzenia zostały przedstawione w tab. 11 AKL Wnioskodawcy.

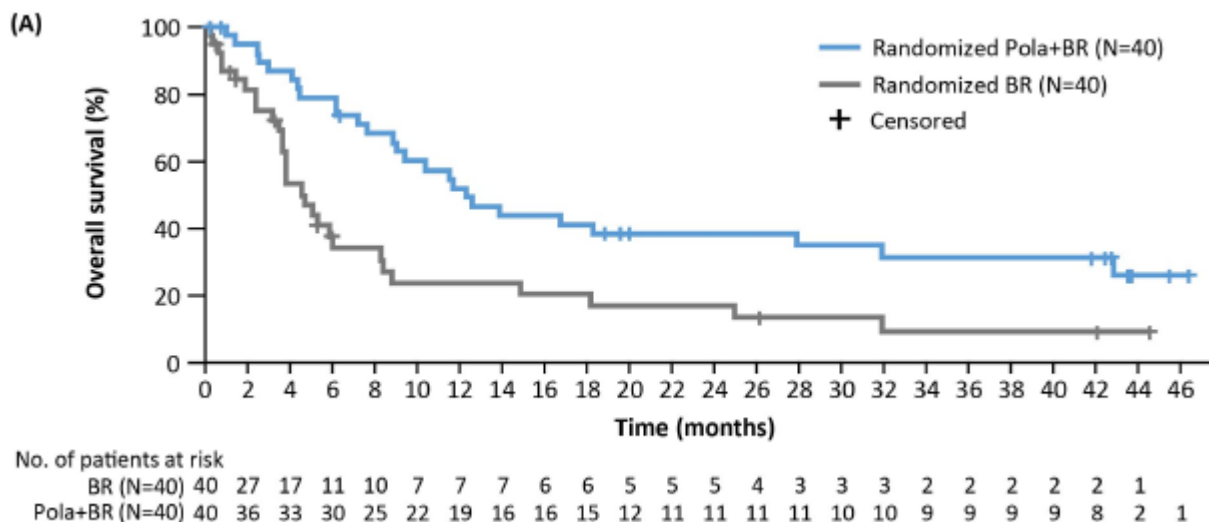
*istotność statystyczna określona na podstawie p-wartości przedstawionych przez autorów badania lub na podstawie 95% CI

***analiza z zastosowaniem wielokrotnej regresji Cox'a po dopasowaniu względem potencjalnych czynników prognostycznych i charakterystyki chorych z początku badania wykazała wielkość efektu w zakresie od 0,43 (95% CI: 0,24; 0,78; p=0,005) do 0,46 (95% CI: 0,26; 0,82; p=0,008)

^^^ stratyfikowana analiza; niestratyfikowana analiza – HR (95% CI) wynosił 0,47 (0,25; 0,89)

Zgodnie z danymi przedstawionymi w publikacji Sehn 2019, dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 22,3 miesięcy, mediana czasu przeżycia była dłuższa w grupie badanej w porównaniu do kontrolnej i wynosiła odpowiednio 12,4 mies. do 4,7 mies.. Współczynnik ryzyka wyniósł 0,42 (95%CI: 0,24; 0,75) i był to wynik istotny statystycznie. Wyniki te, zostały potwierdzone w abstrakcie konferencyjnym Sehn 2020, przy medianę czasu obserwacji wynoszącej 42,9 mies., mediana OS w grupie chorych stosujących POL+BR wyniosła 12,4 mies., a w grupie pacjentów stosujących BR 4,7 mies., ze znamionym statystycznie HR równym 0,4 (95%CI: 0,2; 0,7).

Na poniższym rysunku przedstawiono krzywą Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego z 42,9-miesięcznego okresu obserwacji.



Rysunek 2 Krzywa Kaplana-Meiera dla OS z 42,9 mies. mediany okresu obserwacji [Sehn 2020]

Czas przeżycia wolnego od zdarzenia

Zgodnie z danymi z publikacji EMA 2019, czas przeżycia wolnego od zdarzenia (event-free survival, EFS) w ocenie badacza (eksploracyjny punkt końcowy) na podstawie PET-CT lub CT, był dłuższy w grupie badanej niż kontrolnej i wynosił odpowiednio 6,4 mies. oraz 2 mies., z HR= 0,3 (95%CI: 0,18; 0,50), był to wynik znamieny statystycznie

Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności badania GO29365 – czas przeżycia wolnego od zdarzenia

Mediana czasu obserwacji	POL+BR		BR		HR (95% CI)	IS*
	Mediana (95% CI) [mies]	N	Mediana (95% CI) [mies]	N		
czas przeżycia wolny od zdarzenia- ocena wg badacza (populacja ITT)						
22,3 miesiące.	6,4 (4,0; 11,1)	29 [^]	2,0 (1,5; 3,1)	38 [^]	0,30 (0,18; 0,50)	TAK

[^]liczba chorych ze zdarzeniem

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W niniejszym rozdziale przedstawiono najważniejsze informacje dotyczące bezpieczeństwa terapii produktem leczniczym Polivy w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem oraz komparatorem czyli terapią dwuskładnikową (bendamustyna + rytuksymab). Szczegółowe dane znajdują się w materiałach Wnioskodawcy AKL rozdział 3.7.

Ocenie poddano następujące punkty końcowe:

- przyczyny przerwania leczenia;
- zdarzenia niepożądane związane z lekiem prowadzące do zgonu;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane;
- transfuzje;
- leczenie wspomagające.

Przyczyny przerwania leczenia

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące udziału pacjentów i przyczyn przerwania leczenia na podstawie publikacji EMA 2019.

Tabela 24. Wyniki analizy bezpieczeństwa badania GO29365 – przyczyny przerwania leczenia (mediana czasu obserwacji 22,3 miesiący)

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+BR (40)	39	1*	18	11	Śmierć (n= 23) Wycofanie zgody (n=11)
BR (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+BR 22,3 (95%CI [20,5;23,1])

Zdarzenia niepożądane związane z lekiem prowadzące do zgonu

W badaniu GO29365, zdarzenia niepożądane związane z lekiem prowadzące do zgonu ogółem odnotowano u 5,1% chorych w grupie badanej i 2,6% chorych w grupie kontrolnej. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Tabela 25. Wyniki analizy bezpieczeństwa badania GO29365 – zdarzenia niepożądane związane z lekiem prowadzące do zgonu (mediana czasu obserwacji 22,3 miesiący)

Punkt końcowy	POL+BR N= 39 n (%)	BR N= 39 n (%)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
Zdarzenia niepożądane związane z lekiem prowadzące do zgonu ogółem	2 (5,1)*	1 (2,6)**	2,05 (0,18; 23,63)	0,03 (-0,06; 0,11)	NIE

*w tym 1 przypadek 1 przypadek opryszczkowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych u 72-letniej chorej, która ukończyła 6 cykli leczenia
1 przypadek obrzęku płuc u 56-letniego mężczyzny

**wstrząs septyczny

Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu

W poniższej tabelce zestawiono dane dotyczące występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu w badaniu GO29365

Tabela 26. Wyniki analizy bezpieczeństwa badania GO29365 – zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu (mediana czasu obserwacji 22,3 miesiący)

Punkt końcowy	POL+BR N= 39 n (%)	BR N= 39 n (%)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu ogółem	9 (23,1)	11 (28,2)	0,76 (0,28; 2,12)	-0,05 (-0,24; 0,14)	NIE
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu, które wystąpiły w czasie 35 dni od rozpoczęcia leczenia	3 (7,7)*	4 (10,3)**	0,73 (0,15; 3,50)	-0,03 (-0,15; 0,10)	NIE
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu, które wystąpiły w czasie okresu obserwacji [^]	6 (15,4)**	7 (17,9) ^{^^}	0,83 (0,25; 2,74)	-0,03 (-0,19; 0,14)	NIE
Zakażenia prowadzące do zgonu	4 (10,3)	4 (10,3)	1,00 (0,23; 4,32)	0,00 (-0,13; 0,13)	NIE

*zapalenie płuc, krwioplucie, obrzęk płucny

**wstrząs dystrybucyjny (progresja choroby), zapalenie płuc (progresja choroby), niewydolność nerek (progresja choroby), krwotok śródczaszkowy (progresja choroby), opryszczkowe zapalenie mózgu i posocznica

[^]włącznie ze zdarzeniami, które wystąpiły w ramach progresji choroby

^{^^}dysfunkcja wielu narządów (u 2 chorych; oba w ramach progresji choroby), krwotok mózgowy (progresja choroby), leukoencefalopatia (progresja choroby), posocznica (progresja choroby), niewydolność serca i zgon z nieznaną przyczyną

Ciężkie zdarzenia niepożądane

W poniżej tabeli zaprezentowano dane dotyczące występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem oraz z podziałem wg klasyfikacji MedDRA, których wystąpienie obserwowano w badaniu GO29365. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u 64,1% chorych w grupie badanej i u 61,5% chorych w grupie kontrolnej. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Tabela 27. Wyniki analizy bezpieczeństwa badania GO29365 – ciężkie zdarzenia niepożądane (mediana czasu obserwacji 22,3 miesięcy)

Punkt końcowy	POL+BR N= 39 n (%)	BR N= 39 n (%)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
Ciężkie zdarzenia niepożądane					
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	25 (64,1)	24 (61,5)	1,12 (0,45; 2,80)	0,03 (-0,19; 0,24)	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	11 (28,2)	12 (30,8)	0,88 (0,33; 2,34)	-0,03 (-0,23; 0,18)	NIE
Zapalenie płuc	3 (7,7)	3 (7,7)	1,00 (0,19; 5,29)	0,00 (-0,12; 0,12)	NIE
Sepsa	2 (5,1)	2 (5,1)	1,00 (0,13; 7,48)	0,00 (-0,10; 0,10)	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					
Zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem	6 (15,4)	5 (12,8)	1,24 (0,34; 4,45)	0,03 (-0,13; 0,18)	NIE
Gorączka neutropeniczną	4 (10,3)	4 (10,3)	1,00 (0,23; 4,32)	0,00 (-0,13; 0,13)	NIE
Niedokrwistość	2 (5,1)	1 (2,6)	2,05 (0,18; 23,63)	0,03 (-0,06; 0,11)	NIE
Trombocytopenia	2 (5,1)	1 (2,6)	2,05 (0,18; 23,63)	0,03 (-0,06; 0,11)	NIE
Neutropenia	1 (2,6)	2 (5,1)	0,49 (0,04; 5,60)	-0,03 (-0,11; 0,06)	NIE
Zaburzenia układu nerwowego					
Zaburzenia układu nerwowego ogółem	2 (5,1)	3 (7,7)	0,65 (0,10; 4,11)	-0,03 (-0,13; 0,08)	NIE
Zaburzenia serca					
Zaburzenia serca ogółem	1 (2,6)	2 (5,1)	0,49 (0,04; 5,60)	-0,03 (-0,11; 0,06)	NIE
Zaburzenia naczyniowe					
Zaburzenia naczyniowe ogółem	2 (5,1)	0 (0,0)	7,59 (0,47; 123,51)	0,05 (-0,03; 0,13)	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem	3 (7,7)	2 (5,1)	1,54 (0,24; 9,78)	0,03 (-0,08; 0,13)	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit					
Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	6 (15,4)	5 (12,8)	1,00 (0,23; 4,32)	0,00 (-0,13; 0,13)	NIE
Krwotok z wrzodu dwunastnicy	2 (5,1)	0 (0,0)	7,59 (0,47; 123,51)	0,05 (-0,03; 0,13)	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem	4 (10,3)	4 (10,3)	1,00 (0,23; 4,32)	0,00 (-0,13; 0,13)	NIE

Punkt końcowy	POL+BR N= 39 n (%)	BR N= 39 n (%)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
Gorączka	4 (10,3)	0 (0,0)	8,01 (1,09; 59,17)	0,10 (-0,001; 0,21)	NIE
Niewydolność wielonarządowa	0 (0,0)	2 (5,1)	0,13 (0,01; 2,15)	-0,05 (-0,13; 0,03)	NIE
Badania diagnostyczne					
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych	2 (5,1)	1 (2,6)	2,05 (0,18; 23,63)	0,03 (-0,06; 0,11)	NIE

Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły w badaniu u wszystkich chorych w grupie badanej i u 97% chorych w grupie kontrolnej. Zdarzenia niepożądane o 3-4. stopniu nasilenia wystąpiły w obu grupach, odpowiednio u 85% w grupie badanej i u około 72% pacjentów w grupie kontrolnej. Różnice w powyższych wynikach nie były istotne statystycznie.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania leczenia ogółem wystąpiły w badaniu u 33,3% chorych z grupy badanej i 10,3% chorych z grupy kontrolnej. Różnica między grupami była istotna statystycznie (na korzyść grupy kontrolnej).

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia w grupie POL+BR należały niedokrwistość (53,8%), neutropenia (53,8%), trombocytopenia (48,7%) i neuropatia obwodowa (43,6%), natomiast w grupie BR były to nudności (41,0%), neutropenia (38,5%) i zmęczenie (35,9%). Różnice między grupami istotne statystycznie wykazano w przypadku niedokrwistości i neuropatii obwodowej o dowolnym stopniu nasilenia.

Istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej obserwowano niedokrwistość o dowolnym stopniu nasilenia (53,8% vs 25,6% chorych), zaburzenia układu nerwowego ogółem o dowolnym stopniu nasilenia (51,3% vs 28,2%), limfopenię o dowolnym i 3.-4. stopniu nasilenia (12,8% vs 0,0%), neuropatię obwodową o dowolnym stopniu nasilenia (43,6% vs 7,7%), obwodową neuropatię czuciową o dowolnym stopniu nasilenia (15,4% vs 0,0%) i zaburzenia naczyniowe ogółem o ≥ 3 . stopniu nasilenia (15,4% vs 0,0%).

W poniższej tabeli przedstawione zostały dane dotyczące zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły ogółem, AEs prowadzące do zaprzestania leczenia oraz AEs (ang. adverse events) ≥ 3 . stopnia, występujące w 22,3 miesięcznym okresie obserwacji na podstawie publikacji: Sehn 2019 oraz EUnetHTA 2020. Tabela ze szczegółowymi danymi dotyczącymi zdarzeń niepożądanych niezależnie od stopnia nasilenia znajduje się w rozdz. 3.7.3. AKL Wnioskodawcy.

Tabela 28. Wyniki analizy bezpieczeństwa badania GO29365 – zdarzenia niepożądane (mediana czasu obserwacji 22,3 miesięcy)

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	POL+BR N= 39 n (%)	BR N= 39 n (%)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
Zdarzenia niepożądane							
Zdarzenia niepożądane ogółem	Dowolny	39 (100,0)	38 (97,4)	3,08 (0,12; 77,91)	0,03 (-0,04; 0,09)	nd	NIE
	3.- 4	33 (84,6)	28 (71,8) [#]	2,16 (0,71; 6,59)	0,13 (-0,05; 0,31)	nd	NIE
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania leczenia	Dowolny	13 (33,3)	4 (10,3) [^]	4,38 (1,28; 14,97)	0,23 (0,05; 0,41)	4 (2; 20)	TAK
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania stosowania bendamustyny		13 (33,3)	6 (15,4)	2,75 (0,92; 8,22)	0,18 (-0,01; 0,37)	nd	NIE
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania stosowania rytuksymabu		12 (30,8)	6 (15,4)	2,44 (0,81; 7,37)	0,15 (-0,03; 0,34)	nd	NIE

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	POL+BR N= 39 n (%)	BR N= 39 n (%)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze							
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	3- 4.	9 (23,1)	8 (20,5)	1,16 (0,40; 3,41)	0,03 (-0,16; 0,21)	nd	NIE
	≥3.	11 (28,2)	12 (30,8)	0,88 (0,33; 2,34)	-0,03 (-0,23; 0,18)	nd	NIE
Zapalenie płuc	≥3.	3 (7,7)	1 (2,6)	3,17 (0,31; 31,86)	0,05 (-0,05; 0,15)	nd	NIE
Sepsa	≥3.	2 (5,1)	2 (5,1)	1,00 (0,13; 7,48)	0,00 (-0,10; 0,10)	nd	NIE
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)							
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	≥3.	1 (2,6)	2 (5,1)	0,49 (0,04; 5,60)	-0,03 (-0,11; 0,06)	nd	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego							
Zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem	≥3.	28 (71,8)	22 (56,4)	1,97 (0,77; 5,04)	0,15 (-0,06; 0,36)	nd	NIE
Niedokrwistość	Dowolny	21 (53,8)	10 (25,6)	3,38 (1,30; 8,80)	0,28 (0,07; 0,49)	3 (2; 14)	TAK
	3- 4.	11 (28,2)	7 (17,9)	1,80 (0,61; 5,26)	0,10 (-0,08; 0,29)	nd	NIE
Neutropenia	3- 4.	18 (46,2)	13 (33,3)	1,71 (0,69; 4,29)	0,13 (-0,09; 0,34)	nd	NIE
Trombocytopenia	3- 4.	16 (41,0)	9 (23,1)	2,32 (0,87; 6,18)	0,18 (-0,02; 0,38)	nd	NIE
Limfopenia	Dowolny	5 (12,8)	0 (0; 0)	8,24 (1,36; 49,90)	0,13 (0,02; 0,24)	7 (4; 50)	TAK
	3- 4.	5 (12,8)	0 (0,0)	8,24 (1,36; 49,90)	0,13 (0,02; 0,24)	7 (4; 50)	TAK
Gorączka neutropeniczna	3- 4.	4 (10,3)	5 (12,8)	0,78 (0,19; 3,14)	-0,03 (-0,17; 0,12)	nd	NIE
Leukopenia	≥3.	3 (7,7)	3 (7,7)	1,00 (0,19; 5,29)	0,00 (-0,12; 0,12)	nd	NIE
Pancytopenia	≥3.	2 (5,1)	0 (0,0)	7,59 (0,47; 123,51)	0,05 (-0,03; 0,13)	nd	NIE
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania							
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem	≥3.	4 (10,3)	2 (5,1)	2,11 (0,36; 12,28)	0,05 (-0,07; 0,17)	nd	NIE
Zmniejszenie łaknienia	3- 4.	1 (2,6)	0 (0,0)	7,39 (0,15; 372,38)	0,03 (-0,04; 0,09)	nd	NIE
Hipokaliemia	≥3.	3 (7,7)	1 (2,6)	3,17 (0,31; 31,86)	0,05 (-0,05; 0,15)	nd	NIE
Zaburzenia układu nerwowego							
Zaburzenia układu nerwowego ogółem	Dowolny	20 (51,3)	11 (28,2)	2,68 (1,05; 6,85)	0,23 (0,02; 0,44)	4 (2; 50)	TAK
	≥3.	3 (7,7)	4 (10,3)	0,73 (0,15; 3,50)	-0,03 (-0,15; 0,10)	nd	NIE
Neuropatia obwodowa*	Dowolny	17 (43,6)**	3 (7,7)	9,27 (2,44; 35,31)	0,36 (0,18; 0,54)	2 (1; 5)	TAK
	3- 4.	0 (0,0)	0 (0,0)	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	nd	NIE
Obwodowa neuropatia czuciowa	Dowolny	6 (15,4)	0 (0,0)	8,49 (1,62; 44,43)	0,15 (0,03; 0,27)	6 (3; 33)	TAK
Zaburzenia serca							
Zaburzenia serca	≥3.	1 (2,6)	2 (5,1)	0,49 (0,04; 5,60)	-0,03 (-0,11; 0,06)	nd	NIE

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	POL+BR N= 39 n (%)	BR N= 39 n (%)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
Zaburzenia naczyniowe							
Zaburzenia naczyniowe ogółem	≥3.	6 (15,4)	0 (0,0)	8,49 (1,62; 44,43)	0,15 (0,03; 0,27)	6 (3; 33)	TAK
Nadciśnienie	≥3.	2 (5,1)	0 (0,0)	7,59 (0,47; 123,51)	0,05 (-0,03; 0,13)	nd	NIE
Niedociśnienie	≥3.	2 (5,1)	0 (0,0)	7,59 (0,47; 123,51)	0,05 (-0,03; 0,13)	nd	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit							
Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	≥3.	9 (23,1)	5 (12,8)	2,04 (0,62; 6,76)	0,10 (-0,07; 0,27)	nd	NIE
Biegunka	3.- 4.	1 (2,6)	1 (2,6)	1,00 (0,06; 16,58)	0,00 (-0,07; 0,07)	nd	NIE
	≥3.	1 (2,6)	2 (5,1)	0,49 (0,04; 5,60)	-0,03 (-0,11; 0,06)	nd	NIE
Nudności	3.- 4.	0 (0,0)	0 (0,0)	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	nd	NIE
Zaparcie	3.- 4.	0 (0,0)	1 (2,6)	0,14 (0,003; 6,82)	-0,03 (-0,09; 0,04)	nd	NIE
Ból brzucha	≥3.	2 (5,1)	1 (2,6)	2,05 (0,18; 23,63)	0,03 (-0,06; 0,11)	nd	NIE
Krwotok z wrzodu dwunastnicy	≥3.	2 (5,1)	0 (0,0)	7,59 (0,47; 123,51)	0,05 (-0,03; 0,13)	nd	NIE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej							
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem	≥3.	1 (2,6)	4 (10,3)	0,23 (0,02; 2,16)	-0,08 (-0,18; 0,03)	nd	NIE
Wysypka	≥3.	0 (0,0)	3 (7,7)	0,13 (0,01; 1,27)	-0,08 (-0,17; 0,02)	nd	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania							
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem	≥3.	2 (5,1)	5 (12,8)	0,37 (0,07; 2,02)	-0,08 (-0,20; 0,05)	nd	NIE
Zmęczenie	3.- 4.	1 (2,6)	1 (2,6)	1,00 (0,06; 16,58)	0,00 (-0,07; 0,07)	nd	NIE
Gorączka	3.- 4.	1 (2,6)	0 (0,0)	7,39 (0,15; 372,38)	0,03 (-0,04; 0,09)	nd	NIE
Niewydolność wielonarządowa	≥3.	0 (0,0)	2 (5,1)	0,13 (0,01; 2,15)	-0,05 (-0,13; 0,03)	nd	NIE
Badania diagnostyczne							
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych ogółem	≥3.	5 (12,8)	6 (15,4)	0,81 (0,22; 2,91)	-0,03 (-0,18; 0,13)	nd	NIE
Obniżenie liczby limfocytów	≥3.	1 (2,6)	3 (7,7)	0,32 (0,03; 3,18)	-0,05 (-0,15; 0,05)	nd	NIE
Obniżenie liczby białych krwinek	≥3.	1 (2,6)	4 (10,3)	0,23 (0,02; 2,16)	-0,08 (-0,18; 0,03)	nd	NIE

*w tym: obwodowa neuropatia ruchowa, obwodowa neuropatia czuciowa, zmniejszone wyczuwanie w brzoju, hipoestezja, parestezja (w tym u 11 (28,2%) chorych neuropatia obwodowa miała 1. stopień nasilenia, a u 6 (15,4%) 2. stopień nasilenia; neuropatia obwodowa ustąpiła u 10 (58,8%) chorych i uległa poprawie u 1 (5,9%) chorego w klinicznym punkcie odcięcia danych; neuropatia obwodowa była jedynym powodem zmniejszenia dawki polatuzumabu wedotyny, które odnotowano u 2 (5,1%) chorych (oba zdarzenia miały 2. stopień nasilenia); w obu przypadkach zdarzenie to ustąpiło)

**w tym u 11 (28,2%) chorych neuropatia obwodowa miała 1. stopień nasilenia, a u 6 (15,4%) 2. stopień nasilenia; neuropatia obwodowa ustąpiła u 10 (58,8%) chorych i uległa poprawie u 1 (5,9%) chorego w klinicznym punkcie odcięcia danych; neuropatia obwodowa była jedynym powodem zmniejszenia dawki polatuzumabu wedotyny, które odnotowano u 2 (5,1%) chorych (oba zdarzenia miały 2. stopień nasilenia); w obu przypadkach zdarzenie to ustąpiło

^w raporcie EUnetHTA 2020 wskazano 6 (15,4%); przyczyna rozbieżności jest nieznana

#w tabeli A3 w publikacji Sehn 2019 wskazano 29 (74,4%)

Transfuzje

Transfuzję krwinek czerwonych przeprowadzono u 25,6% chorych z grupy badanej oraz u 20,5% w grupie kontrolnej, różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie. Natomiast konieczność przeprowadzenia transfuzji płytek krwi dotyczyła 15,4% pacjentów w obu grupach.

Tabela 29. Wyniki analizy bezpieczeństwa badania GO29365 – transfuzje (mediana czasu obserwacji 22,3 miesięcy)

Punkt końcowy	POL+BR N= 39 n (%)	BR N= 39 n (%)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
Ciężkie zdarzenia niepożądane					
Transfuzja czerwonych krwinek	10 (25,6)	8 (20,5)	1,34 (0,46; 3,85)	0,05 (-0,14; 0,24)	NIE
Transfuzja płytek krwi	6 (15,4)	6 (15,4)	1,00 (0,29; 3,42)	0,00 (-0,16; 0,16)	NIE

Leczenie wspomagające

W badaniu GO29365 chorzy mogli stosować określone leczenie wspomagające, m.in. GCSF w celu leczenia i profilaktyki neutropenii. Zastosowanie GCSF było dozwolone za zgodą badacza. W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 30. Wyniki analizy bezpieczeństwa badania GO29365 – leczenie wspomagające (mediana czasu obserwacji 22,3 miesięcy)

Punkt końcowy	POL+BR N= 39 n (%)	BR N= 39 n (%)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
Leczenie wspomagające					
Zastosowanie ≥ 1 dawki GCSF	28 (71,8)	24 (61,5)	1,59 (0,62; 4,11)	0,10 (-0,11; 0,31)	NIE

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł**4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa**

Wnioskodawca w odpowiedzi na pismo OT.4231.8.2021.MPo.3 dołączył do analizy dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa. Do analizy ostatecznie włączono:

- przegląd systematyczny: Thuresson 2021 oraz EUnetHTA 2020, uzupełnione o dodatkowe informacje zidentyfikowane przez Analityków Agencji;
- analizę porównawczą z zastosowaniem metody MAIC porównującą wyniki dla polatuzumabu wedotyny z badania GO29365 z wynikami dla piksantronu z badania PIX301;
- wyniki pochodzące z dodanej do głównego badania, kohort (ramię G i H), w których pacjenci otrzymywali preparat polatuzumabu wedotyny w postaci liofilizatu. Dane dotyczące tych kohort pochodzą z dokumentu EMA 2019, publikacji w postaci abstraktu konferencyjnego Sehn 2020 oraz z danych pozyskanych od podmiotu odpowiedzialnego;
- trzy badania obserwacyjne: Dimou 2021, Segman 2021 oraz Smith 2021.

OPRACOWANIA WTÓRNE**EUnetHTA 2020**Cel

Celem oceny EUnetHTA było porównanie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa polatuzumabu + BR z odpowiednimi komparatorami w docelowych populacjach pacjentów. Ocenę oparto na dokumentacji przedłożonej przez podmiot odpowiedzialny, firmę Roche. Ponadto metody analizy i syntezy danych zastosowane przez podmiot odpowiedzialny zostały sprawdzone pod kątem zgodności z wymogami dokumentacji przedłożonej i obowiązującymi wytycznymi EUnetHTA oraz ocenione pod kątem mocy dowodów naukowych. W raporcie zdefiniowano dwa schematy PICO do oceny, jeden (PICO 1a) obejmujący pacjentów po niepowodzeniu terapii pierwszego rzutu i drugi (PICO 1b) obejmujący pacjentów po niepowodzeniu dwóch lub więcej linii leczenia.

Opis schematów PICO przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 31. Schemat PICO zdefiniowany w przeglądzie EUnetHTA dla leku Polivy

Parametr	Kryteria	
	PICO 1a	PICO 1b
Populacja	Dorośli pacjenci z nawrotowym/opornym rozlanym chłoniakiem z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do HSCT, po niepowodzeniu terapii I rzutu	Dorośli pacjenci z nawrotowym/opornym rozlanym chłoniakiem z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do HSCT, po niepowodzeniu II lub więcej linii leczenia
Interwencja	Polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (w zatwierdzonej formie)	
Komparator	<p>Leczenie przeciwnowotworowe według wyboru lekarza (odpowiednio schematy zatwierdzone przez organ regulujący lub zalecenie w wytycznych klinicznych opartych na dowodach) z uwzględnieniem wcześniejszej terapii i charakterystyki pacjentów. Schematy leczenia mogą obejmować:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schematy oparte na platynie i/lub gemcytabinie (jak GemOx) • Schematy oparte na platynie (takie jak ICE lub DHAP+/-R) bez kondycjonującej chemioterapii do przeszczepu (w razie potrzeby ze zmniejszoną dawką) • Połączenie rytuksymabu i bendamustyny (szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku lub u pacjentów z chorobami współistniejącymi) <p>Przyjmuje się, że pacjenci po immunoterapii pierwszego rzutu leczenia są na ogół z intencją leczniczą. Dlatego opieka paliatywna lub BSC nie są uważane za właściwe jako komparator.</p>	<p>Terapia według wyboru lekarza (odpowiednio schematy zatwierdzone przez organ regulacyjny lub zalecane w wytycznych klinicznych opartych na dowodach naukowych) z uwzględnieniem wcześniejszej terapii i charakterystyki pacjentów. Po niepowodzeniu dwóch lub więcej terapii komparator może obejmować:</p> <ul style="list-style-type: none"> • aksykabtagen cyloleucel • tisagenlecleucel • p ksantron • Połączenie rytuksymabu i bendamustyny (szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów z chorobami współistniejącymi) • Najlepsza opieka wspomagająca (BSC) odnosi się do terapii, która zapewnia pacjentowi możliwie najlepsze, indywidualnie zoptymalizowane leczenie wspomagające w celu złagodzenia objawów i poprawy jakości życia
Punkty końcowe	<p>Kluczowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Śmiertelność • Jakość życia związana ze stanem zdrowia • Zdarzenia niepożądane (AE, SAE, AE według CTCAE, AE skutkujące przerwaniem leczenia (odpowiednio ogólnie i według SOCs i PT) • Objawy (np. objawy z grupy B lub zmęczenie) <p>Pozostałe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Czas przeżycia wolny od progresji (PFS) • Pełna odpowiedź • Liczba pacjentów z przeciwciałami przeciwko polatuzumabowi wedotyny 	

AE- zdarzenia niepożądane, ang. adverse events; SAE- poważne zdarzenia niepożądane, ang. serious adverse events; CTCAE- wspólne kryteria terminologiczne dotyczące zdarzeń niepożądanych, ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events; SOC- systemów układów i narządów, ang. System Organ Class, PT- preferowane nazwy, ang. preferred terms;

Metodyka

W ocenie uwzględniono jedno badanie (GO29365). Badanie było otwartym, równoległym, grupowym badaniem fazy Ib/II. Badanie zawierało randomizowany etap II fazy (ramię POL+BR i ramię BR) porównujący polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z BR z samym BR u pacjentów z R/R DLBCL. Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek całkowitej odpowiedzi określony przez niezależny komitet oceniający (IRC) podczas oceny odpowiedzi pierwotnej (6-8 tygodni po 1 dniu 6 cyklu lub ostatniej dawce badanego leku), z pełną odpowiedzią zidentyfikowaną na podstawie pozytonowej tomografii emisyjnej z tomografią komputerową (PET-CT, według zmodyfikowanych kryteriów z Lugano). Drugorzędowe lub eksploracyjne punkty końcowe obejmowały czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS), określony przez IRC i przeżycie całkowite (OS). W badaniu nie zebrano danych dotyczących jakości życia związanej ze stanem zdrowia (HRQoL). Projekt badania jest uważany za eksploracyjny, ponieważ w protokole nie określono z góry hipotezy o wyższości lub równoważności.

Ogólnie rzecz biorąc, w dokumentacji przedłożonej dostępne były wyniki dla dwóch różnych dat odcięcia: pierwsza z 30 kwietnia 2018 r., rok po zakończeniu przez wszystkich pacjentów pierwotnej oceny odpowiedzi oraz druga data odcięcia danych z 11 października 2018 r., z zaktualizowanymi danymi dotyczącymi skuteczności i bezpieczeństwa (w tym przypadku dostępne były tylko wyniki dotyczące przeżycia całkowitego).

Ze względu na przedstawienie wyników dla całej populacji przez Wnioskodawcę, w opisie przeglądu EUnetHTA zostaną przedstawione wyniki wg PICO 1a i 1b na podstawie dwóch subpopulacji badania GO29365.

Wyniki skutecznościPICO 1a

W badaniu GO29365 11 pacjentów w ramieniu POL+BR i 12 pacjentów w ramieniu BR otrzymało wcześniej jedną linię chemioterapii, a zatem reprezentowało populację zgodną z PICO 1a. W grupie polatuzumab + BR mniej chorych niż w grupie BR wykazywało oporność (zamiast nawrotów) na ostatnią wcześniejszą terapię (27,3% vs 83,3%). W związku z tym w grupie polatuzumabu + BR mniej pacjentów miało czas trwania odpowiedzi na wcześniejszą terapię ≤ 12 miesięcy (45,5% vs 91,7%). Ponadto mediana czasu od ostatniego leczenia chłoniaka była większa w grupie polatuzumab + BR (518 dni vs 112 dni). W poniższej tabeli przedstawiono zebrane wyniki dla subpopulacji PICO 1a.

Tabela 32. Wyniki subpopulacji PICO 1a z badania GO29365, porównanie bezpośrednie POL+BR vs BR

Punkt końcowy	Data odcięcia	Parametr	POL+BR, N = 11	BR, N = 12
OS	30.04.2018	n (%)	5 (45,5)	8 (66,7)
		Mediana (95% CI)	NR (10,45; NE)	5,91 (4,73; 8,41)
		HR (95% CI)	Analiza ze stratyfikacją ^a : HR: 0,29 (0,05; 1,64) Analiza bez stratyfikacji: HR: 0,28 (0,08; 0,92)	
	11.10.2018	n (%)	NR (10,4; NE)	5,9 (4,7; 8,4)
		Mediana (95% CI)	ND	ND
		HR (95% CI)	Analiza ze stratyfikacją ^a : HR: 0,30 (0,05; 1,66) Analiza bez stratyfikacji: HR: 0,26 (0,08; 0,86)	
PFS (Ocena IRC) ^b	30.04.2018	n (%)	6 (54,5)	10 (83,3)
		Mediana (95% CI)	13,60 (10,45; NE)	4,73 (1,87; 5,85)
		HR (95% CI)	Analiza ze stratyfikacją ^a : HR: 0,22 (0,04; 1,18) Analiza bez stratyfikacji: HR: 0,29 (0,10; 0,88)	
Odpowiedź całkowita ^c	30.04.2018	n (%) [95%CI]	7 (63,6) (30,8; 89,1) ^d	2 (16,7) (2,1; 48,4) ^d
		Mediana (95% CI)	NA	NA
		RD (95% CI)	RD: 46,97 (7,09; 71,31) ^e	

CI- przedział ufności, ang. confidence interval; HR- współczynnik ryzyka, ang. hazard ratio; IRC- niezależny komitet oceniający, ang. Independent Review Committee; NA- nie dotyczy, ang. not applicable; NE- niedostępne, ang. not evaluable; NR- nieosiągnięte, ang. not reached; RD- różnica ryzyka, ang. risk difference

a: czynnik stratyfikacyjny- czas odpowiedzi na wcześniejszą terapię (≤ 12 / > 12 miesięcy).

b: Wynik oceny guza opiera się na PET-CT, jeśli jest dostępny i ważny, i wykorzystuje CT tylko, gdy brakuje wyniku PET-CT.

c: Przy ocenie pierwotnej odpowiedzi (za pomocą PET-CT i oceny przez IRC).

e: -obliczenia własne IQWiG (skala Wilson).

Wnioski autorów

Niestratyfikowane analizy wykazały różnicę w całkowitym OS i PFS na korzyść polatuzumabu + BR w porównaniu z BR. Analizy stratyfikowane ze względu na czas trwania odpowiedzi na wcześniejszą terapię nie wykazały różnic w tych punktach końcowych między leczonymi grupami. Wskazano, że wszystkie wyniki obarczone są wysokim ryzykiem błędu systematycznego.

Istnieje duża różnica między grupami leczenia w liczbie pacjentów z czasem trwania odpowiedzi na wcześniejszą terapię ≤ 12 miesięcy (polatuzumab + BR 5/11 [45%] vs BR 11/12 [92%]), co skutkuje brakiem równowagi grup pacjentów w PICO 1a. Podmiot odpowiedzialny zajął się tą nierównowagą za pomocą stratyfikowanej analizy post-hoc. Oszacowane współczynniki ryzyka (HR) są prawie identyczne dla obu analiz (stratyfikowanej i niestratyfikowanej)

Zbierano dane dotyczące objawów neuropatii obwodowej, jednak zastosowany w badaniu instrument PRO (ang. patient-reported outcome) został uznany za niewystarczająco ważny.

Autorzy raportu wskazali, że ocena polatuzumabu + BR w PICO 1a jest niepełna, ponieważ podmiot odpowiedzialny nie przedstawił analiz zdarzeń niepożądanych dla odpowiedniej populacji pacjentów.

PICO 1b

W badaniu GO29365 29 pacjentów w ramieniu POL+BR i 28 pacjentów w ramieniu BR otrzymało wcześniej dwie lub więcej linii leczenia, a zatem reprezentowali populację zgodną z PICO 1b. Pacjenci w obu ramionach byli w większości oporni (zamiast nawrotów) na ostatnią wcześniejszą terapię (93,1% vs 85,7%). W grupie pacjentów stosujących POL+BR w porównaniu do grupy BR mniej chorych (24,1% vs 50,0%) miało większą masę guza ($\geq 7,5$ cm). Główne powody niekwalifikowania się do SCT różniły się między dwoma ramionami: więcej pacjentów w grupie polatuzumab + BR miało wcześniej niepowodzenie przeszczepu (34,5% vs 21,4%) lub niewystarczającą odpowiedź na terapię ratującą (41,4% vs 32,1%). Więcej pacjentów z grupy polatuzumab + BR miało status sprawności ECOG wynoszący 0 lub 1 (86,2% vs 75,0%).

W przypadku pierwszego odcięcia danych dostępne były tylko dane dotyczące przeżycia całkowitego, PFS i całkowitej odpowiedzi; dla drugiego odcięcia danych, tylko dla przeżycia całkowitego.

W poniższej tabeli przedstawiono zebrane wyniki dla subpopulacji PICO 1b.

Tabela 33. Wyniki subpopulacji PICO 1b z badania GO29365, porównanie bezpośrednie POL+BR vs BR

Punkt końcowy	Data odcięcia	Parametr	POL+BR, N = 29	BR, N = 28
OS	30.04.2018	n (%)	18 (62,1 ^a)	20 (71,4 ^a)
		Mediana (95% CI)	11,5 (ND)	3,8 (ND)
		HR (95% CI)	Analiza ze stratyfikacją ^b : HR: 0,40 (0,20; 0,79) ^c Analiza bez stratyfikacji: HR: 0,47 (0,25; 0,89)	
	11.10.2018	n (%)	ND	ND
		Mediana (95% CI)	11,5 (7,7; 28,0)	3,8 (3,2; 6,0)
		HR (95% CI)	Analiza ze stratyfikacją ^b : 0,36 (0,18; 0,69) Analiza bez stratyfikacji: HR: 0,47 (0,25; 0,89]	
PFS (Ocena IRC) ^b	30.04.2018	n (%)	19 (65,5 ^a)	22 (78,6 ^a)
		Mediana (95% CI)	7,4 (ND)	3,2 (ND)
		HR (95% CI)	Analiza ze stratyfikacją ^b : HR: 0,37 (0,19; 0,71) ^c Analiza bez stratyfikacji: HR: 0,42 (0,22; 0,78)	
Odpowiedź całkowita ^c	30.04.2018	n (%) (95%CI]	9 (31,0) ^a (17,3; 49,2) ^f	5 (17,9) ^a (7,9; 35,6) ^f
		Mediana (95% CI)	NA	NA
		RD (95% CI)	RD: 13,18 (-9,27; 33,93) ^g	

CI- przedział ufności, ang. confidence interval; HR- współczynnik ryzyka, ang. hazard ratio; IRC- niezależny komitet oceniający, ang. Independent Review Committee; NA- nie dotyczy, ang. not applicable; NE- niedostępne, ang. not evaluable; NR- nieosiągnięte, ang. not reached; RD- różnica ryzyka, ang. risk difference

a: obliczenia własne IQWiG (% lub n [%])

b: czynnik stratyfikacyjny- czas odpowiedzi na wcześniejszą terapię (≤ 12 / >12 months).

c: obliczenia własne IQWiG (metaanaliza ze stratyfikowanych analiz dla subpopulacji na wcześniejsze linie leczenia= 2 i \geq

d: Wynik oceny guza opiera się na PET-CT, jeśli jest dostępny i ważny, i wykorzystuje CT tyko, gdy brakuje wyniku PET-CT.

e: Przy ocenie pierwotnej odpowiedzi (za pomocą PET-CT i oceny przez IRC).

f: -obliczenia własne IQWiG (95% CI dla n [%]).

g: obliczenia własne IQWiG (skala Wilson).

Wnioski autorów

Analizy post-hoc porównujące leczone grupy pod względem przeżycia całkowitego i PFS wykazały różnicę na korzyść polatuzumabu + BR w porównaniu z BR w wariancie z i bez stratyfikacji. Wszystkie wyniki obarczone są wysokim ryzykiem błędu systematycznego.

Zbierano dane dotyczące objawów neuropatii obwodowej, jednak zastosowany w badaniu instrument PRO (ang. patient-reported outcome) został uznany za niewystarczająco ważny.

Niestratyfikowana analiza odpowiedzi całkowitej nie wykazała różnicy między grupą POL+BR vs BR. Wynik obarczony jest dużym ryzykiem błędu systematycznego. Ocena polatuzumabu + BR w PICO 1b jest niekompletna, ponieważ podmiot odpowiedzialny nie przedstawił analiz zdarzeń niepożądanych dla odpowiedniej populacji pacjentów.

Thuresson 2020

Cel

Celem przeglądu systematycznego publikacji badań klinicznych było odnalezienie aktualnych dowodów klinicznych dotyczących opcji terapeutycznych dla populacji pacjentów z nawrotowym/opornym (relapsed/refractory, R/R) rozlanym chłoniakiem z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do SCT lub doszło do nawrotu po przeprowadzonym SCT. Drugorzędnym celem była ocena możliwości przeprowadzenia pośredniego porównania leczenia (ang. indirect treatment comparison, ITC) lub metaanalizy sieciowej (ang. network meta-analysis, NMA) w celu oceny względnej skuteczności i bezpieczeństwa polatuzumabu vedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (POL+BR) w porównaniu z innymi stosowanymi terapiami w R/R DLBCL.

Metodyka

W celu odnalezienia publikacji przeszukano elektroniczne bazy danych (Embase, MEDLINE i The Cochrane Library, data przeszukiwania - 10.06.2019 r.), przedstawione materiały konferencyjne z kongresów hematologicznych¹³ oraz rejestry badań klinicznych i przedłożone oceny technologii medycznych. Wyszukiwania publikacji dokonano w czerwcu 2019 r. Do przeglądu włączano kontrolowane badania z randomizacją, badania prospektywne oraz badania obserwacyjne z udziałem dorosłych pacjentów z R/R DLBCL otrzymujących licencjonowane lub eksperymentalne leczenie jako terapia drugiej lub późniejszej linii. Ocenę włączonych RCT i badań obserwacyjnych przeprowadzono odpowiednio za pomocą narzędzia Cochrane Handbook oraz listy kontrolnej Downs i Black.

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym literatury zidentyfikowano 37 badań z udziałem pacjentów z R/R DLBCL (łącznie 103 publikacje). Spośród 20 badań (66 publikacji) spełniających kryteria włączenia do przeglądu było 7 randomizowanych badań¹⁴ RCT oraz 13 badań prospektywnych, obserwacyjnych lub jednoramiennych¹⁵. Badania włączone do przeglądu dostarczyły danych dotyczących 13 różnych interwencji. W ujętych badaniach liczba pacjentów biorących udział wahała się od 14 do 338 pacjentów, przy czym 11 badań obejmowało próbę <60 pacjentów. Mediana czasu obserwacji wahała się od 4,7 miesięcy do 65 miesięcy. Spośród 20 zakwalifikowanych badań, 15 obejmowało pacjentów niekwalifikujących się do SCT. Dwa badania obejmowały starszych pacjentów (60-70 lat) lub w słabym stanie ogólnym (wg klasyfikacji ECOG ≥ 2), dlatego rozważano włączenie ich od populacji niekwalifikującej się do przeszczepienia. Trzy RCT nie spełniały kryteriów włączenia do przeglądu, ponieważ dotyczyły pacjentów kwalifikujących się do SCT.

Mediana wieku pacjentów z badań włączonych do analizy wahała się od 51 do 74 lat. 48-90% pacjentów miało III lub IV stopień choroby wg klasyfikacji Ann Arbor. Linia wcześniejszych linii terapii wahała się od 1 do ≥ 4 (0-1 linii: 3-68%; 2 linie: 20-44%; 3 linie: 12-31%; ≥ 4 linii 13-35%).

Wyniki skuteczności

Zdefiniowane punkty końcowe różniły się między badaniami co ogranicza porównanie terapii. We wszystkich 20 badaniach zgłaszanym wynikiem był odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) oraz odpowiedź całkowita. Dodatkowo rejestrowano medianę przeżycie wolnego od progresji, medianę przeżycia całkowitego, przeżycie wolne od zdarzeń oraz medianę czasu trwania odpowiedzi.

W poniższej tabeli zestawiono zebrane wyniki z włączonych publikacji.

¹³ m.in.: European Hematology Association, International Conference on Malignant Lymphoma, American Society of Hematology, American Society of Clinical Oncology, European Society for Medical Oncology, International Society for Pharmacoeconomics and Out results Research Annual and European Meetings, Health Technology Assessment International oraz Society for Medical Decision Making.

¹⁴ badania RCT włączone do przeglądu: Sehn 2018; Aribi 2010, Aviles 2010, Czuczman 2017; Dang 2014; Pettengell 2016 i Salles 2018.

¹⁵ badanie prospektywne, obserwacyjne lub jednoramienne włączone do przeglądu: Wiernik 2008, El Gnaoui 2007, Lakshmaiah 2015, Lopez 2008, Mounier 2013, Neelapu 2017, Ohmachi 2013, Papageorgiou 2005, Schuster 2018, Schuster 2017, Vacirca 2014, Witzig 2011 i Zinzani 2011.

Tabela 34. Wyniki z włączonych publikacji do przeglądu systematycznego Thuresson 2020

Interwencja	Liczba badań	ORR %	CR %	Mediana PFS, miesiące	Mediana OS, miesiące	EFS %	Mediana DOR, miesiące
Aksykabtagen cyloleucel	1	82	58	7,3 ^h	NR	–	8,1
BR	2	46-63	15-37	3,6-6,7	NR	–	17,3
GDP	1 ^a	63 (vs 55)	29 (vs 38)	17,1 (vs 6,0) ⁱ	17,0 (vs 7,0)	19,6 (vs 11,1) ^j	–
Gemcytabina + winorelbina	1	50	14	–	12,9	–	–
ESHAP	1 ^b	62 9 (vs 60)	37 (vs 36)	–	–	–	–
Inotuzumab ozogamycyny + R	1 ^c	41 (vs 44)	13 (vs 13)	3,7 (vs 3,5)	9,5 (vs 9,5)	–	–
Lenalidomid	4 ^d	19-28	7-12	13,6 (vs 7,9) tygodnia	7,1	–	10,6
Lenalidomid + R	1	35	35	–	NR	–	16,5
Piksantron	1 ^e	37 (vs 14)	11 (vs 0)	5,3 (vs 2,6)	10,2(vs 7,6)	–	–
Piksantron + R	1 ^f	62 (vs 44)	36 (vs 22)	7,3 (vs 6,3)	13,3 (vs 19,6)	–	–
POL+BR	1 ^g	48 (vs 18)	42,5 (vs 15)	7,6 (vs 2,0)	12,4 (vs 4,7)	31,6 (vs 5,3) ^k	10,3 (vs 4,1)
R-GemOx	3	44-73	34-73	5,0-NR	5,7-11,0	–	–
Tisagenlecleucel	2	50-54	40-43	2,9-3,2	11,1-22,2	–	NR

BR- bendamustyna + rytuksymab; CR- odpowiedź całkowita (ang. complete response); DOR- czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response); EFS- czas wolny od zdarzeń (ang., event-free survival); ESHAP- etopozyd, metyloprednizolon, cytarabina, platyna; GDP- gemcytabina, deksametazon, cisplatyna; GemOx- gemcytabina, oksaliplatyna; NR- nieosiągnięte (ang. not reached); ORR- odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. objective response rate); OS- przeżycie całkowite (ang. overall survival); PFS- przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival); POL- polatuzumab, R-rytuksymab

^a W tym badaniu, GDP było porównywane do ESHAP

^b w tym badaniu ESHAP był porównywany do R-ESHAP

^c W tym badaniu, inotuzumab ozogamycyny w skojarzeniu z rytuksymabem był porównywany do leczenia wybranego przez badacza

^d w tym badaniu, lenalidomid był porównywany do leczenia wybranego przez badacza (gemcytabiny, rytuksymabu, etopozydu lub oksaliplatyny)

^e w tym badaniu, piksantron był porównywany do leczenia wybranego przez badacza (winorelbiny, oksaliplatyny, ifosfamiduy, etopozydu, mitoksantronu lub gemcytabiny)

^f w tym badaniu, piksantron w skojarzeniu z rytuksymabem był porównywany do BR

^g w tym badaniu, POL+BR porównano z BR

^h Ocena niezależnego komitetu oceniającego

ⁱ oszacowanie z krzywej Kaplana-Meiera

^j Odsetek EFS z trzech lat

^k Odsetek EFS z jednego roku

Wyniki bezpieczeństwa

Wskaźnik AE był zbliżony w grupie POL+BR vs BR (100% vs 97,4%). Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi o stopniu 3.-5., które występowały częściej u chorych stosujących POL+BR była cytopenia, gorączka neutropeniczna i zakażenia. Zdarzenia niepożądane o stopniu 3.-4., które odnotowano u 5% chorych stosujących gemcytabinę, deksametazon i cisplatynę obejmowały niedokrwistość i leukopenię. Podobnie w przypadku schematu R-GemOx były to neutropenia (43%), neuropatia obwodowa (7%), trombocytopenia (43%). W jednoramiennym badaniu dla tisagenlecleucelu, 86% chorych miało zdarzenia niepożądane o stopniu 3.-4. W przypadku aksykabtagenu cytoleucelu 67% i 27% chorych wykazało odpowiednio neutropenię i gorączkę neutropeniczną o 3.-4. stopniu nasilenia. Dwóch chorych stosujących tę terapię zmarło z powodu AE.

Wnioski autorów

Autorzy przeglądu podkreślają niedobór opublikowanych randomizowanych badań klinicznych w celu porównania skuteczności opcji terapeutycznych w R/R DLBCL, a także wskazują na braki w standardzie leczenia danej choroby.

Komentarz analityka Agencji: Przegląd systematyczny Thuresson został sfinansowany przez F. Hoffmann La-Roche Ltd. Dwóch autorów przeglądu (Per-Olof Thuresson oraz Jonathan Talbot) są pracownikami oraz właścicielami udziałów firmy F. Hoffmann La-Roche Ltd.

ANALIZA PORÓWNAWCZA POL vs PIX

Wnioskodawca przedstawił wyniki porównania pośredniego dla POL+BR vs PIX z zastosowaniem techniki MAIC (mającej na celu zmniejszenie różnic między badaniami i zapewnienie miarodajnych dowodów porównawczych) wykonanego na potrzeby raportu EUnetHTA. Analizę MAIC przeprowadzono oddzielnie dla każdego indywidualnego wstępnie wybranego czynnika prognostycznego (wiek na początku badania, stan sprawności wg ECOG na początku badania, odsetek chorych opornych na leczenie, liczba wcześniejszych linii leczenia i wcześniejsze przeszczepienie komórek macierzystych). Wyjściową charakterystykę chorych z badania GO29365 dopasowano do wyjściowych charakterystyk chorych z badania PIX301 w oparciu o wyżej wymienione wstępnie wybrane czynniki prognostyczne.

Łącznie 21 chorych z opornym/nawrotowym DLBCL z badania GO29365 miało pełny zestaw wstępnie wybranych wartości czynników prognostycznych, co kwalifikowało ich do włączenia do porównania. Chorzy ze stanem sprawności wg ECOG ≤ 2 , którzy nie byli pierwotnie oporni na leczenie, zostali uwzględnieni w porównaniu, ponieważ badanie PIX301 przedstawiało również dane dla tej populacji chorych. Chorzy z badania GO29365, którzy otrzymali wcześniej jedną linię leczenia, zostali wykluczeni z analizy, ponieważ w badaniu PIX301 stosowanie ≤ 1 linii terapii stanowiło kryterium wykluczenia. Z badania PIX301 na poziomie zagregowanym wstępnie wybrane wartości czynników prognostycznych dostępne były dla 70 chorych. Porównanie pośrednie wykonano względem następujących punktów końcowych: odpowiedź na leczenie i przeżycie całkowite.

Tabela 35. Podsumowanie dopasowanych czynników prognostycznych dla badań GO29365 i PIX301

Parametr	Badanie GO29365	Badanie PIX301
	POL+BR	PIX
Liczba chorych	21	70
Wiek >60 r.ż. [n, (%)] *	18 (85,7)	36 (51,4)
Stan sprawności wg ECOG wynoszący 1-2, [n, (%)]	13 (61,9)	44 (62,9)
Oporność na leczenie, [n, (%)]	19 (90,5)	40 (57,1)
Liczba wcześniejszych linii terapii, mediana (zakres)**	3 (2; 5)	3 (2; 9)
Przeszczepienie komórek macierzystych, [n, (%)]	8 (38,1)	11 (15,7)

*w badaniu PIX301 podano jedynie medianę (zakres) wieku, brak było średnich i odchyłeń standardowych

**chorzy z badania GO29365, którzy otrzymali wcześniej jedną linię leczenia, zostali wykluczeni z subpopulacji chorych z R/R DLBCL użytej do porównania, w związku z czym dalsze dostosowywanie nie było konieczne

Skróty: ECOG – skala oceny stanu ogólnego pacjenta na podstawie kryteriów zaproponowanych przez specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych, PIX – p ksantron, POL+BR – polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem

Szacowany nieważony, odsetek chorych z odpowiedzią całkowitą (CR) po zakończeniu terapii leczonych POL+BR wyniósł 66,7% (95% CI: [43,0; 81,9]) w porównaniu z 20,0% (95% CI: [11,4; 31,3]) dla piksantronu. Szacunkowa nieważona różnica wskaźnika CR wynosi 46,7% (95% CI: 22,7; 67,9). W ramach analizy wykonano MAIC dla każdego z poszczególnych, wcześniej wybranych czynników prognostycznych. Ważona efektywna liczebność próby (ESS, ang. effective sample size) w badaniu GO29365 po dopasowaniu względem wieku, stanu sprawności wg ECOG, oporności na leczenie, i wcześniejszego przeszczepienia komórek macierzystych (SCT) mieściła się w zakresie od 9,1 do 21,0; a ważona różnica w częstości CR wahała się od 46,5% do 60,2% przy wszystkich dolnych granicach przedziałów ufności powyżej 0.

Szacunkowa nieważona mediana przeżycia całkowitego (OS) dla chorych leczonych POL+BR wyniosła 32 miesiące w porównaniu z 10,2 miesiące dla chorych leczonych PIX. Nieważony HR oparty na modelu Coxa (POL+BR vs PIX) wynosił 0,30 (95% CI: 0,12; 0,76). Szacunkowa ważona mediana OS dla chorych leczonych POL+BR wyniosła 32 miesiące dla wszystkich ocenianych czynników prognostycznych, a wartości HR wahały się od 0,18 do 0,31. Dla każdego oddzielnego porównania górny przedział ufności był poniżej 1. Szczegółowe wyniki poszczególnych punktów końcowych podano w tabeli poniżej.

Tabela 36. Częstość występowania CR oraz wyniki OS z uwzględnieniem korekty o różnice w charakterystyce populacji dla badań GO29365 i PIX301

Badanie GO29365		Badanie PIX301		Różnica odsetka CR [95% CI, (%)]	
POL+BR		PIX			
n [%]	N*	n [%]	N		
CR nieważony**					
14 (66,7)	21,0	14 (20,0)	70	46,7 (22,7; 67,9)	
CR po korekcie względem wieku (>60 r.ż.)					
8,50 (80,2)^	10,6	14 (20,0)	70	60,2 (45,3; 79,5)	
CR po korekcie względem stanu sprawności wg ECOG					
13,97 (66,5)^	21,0	14 (20,0)	70	46,5 (26,0; 70,1)	
CR po korekcie względem oporności na leczenie					
7,19 (79,0)^	9,1	14 (20,0)	70	59,0 (43,0; 82,8)	
CR po korekcie względem wcześniejszego SCT					
12,63 (72,6)^	17,4	14 (20,0)	70	52,6 (30,9; 76,8)	
Mediana [95% CI, (mies.)]	N*	Mediana [95% CI, (mies.)]	N	HR [95% CI, (%)]	IS
OS nieważony **					
32,0 (16,8; n/o)	21,0	10,2 (6,4; 15,7)	70	0,30 (0,12; 0,76)	TAK
OS po korekcie względem wieku (>60 r.ż.)					
32,0 (16,8; n/o)	10,6	10,2 (6,4; 15,7)	70	0,18 (0,07; 0,52)	TAK
OS po korekcie względem stanu sprawności wg ECOG					
32,0 (12,4; n/o)	21,0	10,2 (6,4; 15,7)	70	0,31 (0,13; 0,75)	TAK
OS po korekcie względem oporności na leczenie					
32,0 (16,8; n/o)	9,1	10,2 (6,4; 15,7)	70	0,18 (0,06; 0,54)	TAK
OS po korekcie względem wcześniejszego SCT					
32,0 (28,0; n/o)	17,4	10,2 (6,4; 15,7)	70	0,23 (0,08; 0,69)	TAK

*efektywna liczebność próby po dostosowaniu wyników

**liczba wcześniejszych linii leczenia nie została skorygowana, ponieważ chorzy, którzy otrzymali jedną linię leczenia, zostali wykluczeni podczas selekcji do analizy

^obliczone samodzielnie na podstawie różnicy odsetków przez Wnioskodawcę

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), CR – całkowita odpowiedź na leczenie (ang. complete response), ECOG – skala oceny stanu ogólnego pacjenta na podstawie kryteriów zaproponowanych przez specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych, HR – iloraz ryzyka (hazardów) (ang. hazard ratio), OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival), PIX – piksantron, POL+BR – polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem, SCT – przeszczepienie komórek macierzystych (ang. stem cell transplant)

Skuteczność POL+BR w zakresie analizowanych punktów końcowych, obejmujących CR i OS, była większa w porównaniu z piksantronem po zarówno w przypadku analiz nieważonych jak i ważonych względem wybranych czynników prognostycznych.

Ogólnie badanie PIX301 obejmowało chorych z lepszym rokowaniem w porównaniu z chorymi włączonymi do badania GO29365, ponieważ z badania PIX301 wykluczono chorych pierwotnie opornych na leczenie. Głównym ograniczeniem porównań jest efektywna liczebność próby po dostosowaniu wyników, która zmniejsza się, zwłaszcza gdy chorzy pierwotnie oporni są usuwani z populacji chorych R/R DLBCL w badaniu GO29365, w celu dopasowania do populacji w badaniu PIX301.

Wyższe wskaźniki CR obserwowane w dopasowanej populacji chorych z R/R DLBCL z badania GO29365 wyraźnie przewyższają wartości obserwowane u chorych w badaniu PIX301. Ponadto, OS obserwowany w dopasowanej populacji chorych z R/R DLBCL w badaniu GO29365 również wydaje się lepszy w porównaniu z piksantronem.

BADANIE PIERWOTNE

Ramię G i H z badania GO29365 (polatuzumab wedotyny w postaci liofilizowanej)

Cel

Zgodnie z zaleceniami CHMP do badania głównego GO29365 została dodana kohorta G i kohorta H, w których chorzy otrzymywali preparat polatuzumabu wedotyny 140 mg w postaci liofilizatu (przeznaczony do wprowadzenia do obrotu) w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem, w tym samym schemacie i wymaganiami dotyczącymi dawkowania, jak u chorych w ramieniu C (ramię POL+BR z randomizowanej fazy badania). Celem dodania ramienia G do badania była ocena farmakokinetyki i profilu bezpieczeństwa postaci liofilizowanej.

Metodyka

Analizę skuteczności przedstawiono dla daty odcięcia:

W AKL Wnioskodawcy przedstawione zostały także wyniki dla dodatkowych dwóch dat odcięcia ramienia G z krótszymi okresami obserwacji (tj. 6-miesięcznym, data odcięcia: 12.11.2018 r. oraz 8,4-miesięczny, data odcięcia: 15.03.2019 r.).

Ocenie poddano następujące punkty końcowe:

- odpowiedź na leczenie;
- najlepsza odpowiedź na leczenie;
- czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR);
- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);
- przeżycie całkowite (OS);
- zgon.

Poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki dotyczące ramion G i H. Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL Wnioskodawcy w załączniku 7.1.

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

[Redacted]

Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ocena odpowiedzi pierwotnej) wyniósł 42,5%, zarówno w ocenie niezależnego komitetu oceniającego jak i w ocenie badacza. Wynik jest zbliżony do odsetka ORR w ramieniu C wynoszącego 45,0%.

[Redacted]

Najlepsza odpowiedź na leczenie

Najlepszą obiektywną odpowiedź na leczenie i całkowitą odpowiedź uzyskano u prawie 56,6% i 52,8% chorych (wg oceny IRC)

Szczegółowe dane zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 38.

Obiektywna odpowiedź na leczenie		Ogółem (ramię G+H)		60 (56,6)	106
Odpowiedź całkowita		Ogółem (ramię G+H)		56 (52,8)	106

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

[Redacted]

[Redacted]

Tabela 39. [Redacted]

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

n/o- nie obliczano

Przeżycie wolne od progresji choroby

Mediana PFS oceniana przez niezależny komitet oceniający kohorty G+H wyniosła 6,1 miesiący (95% CI: 5,1; 8,0) w porównaniu do 9,2 miesiący (95% CI: 6,1; 13,9) w ramieniu C z randomizowanej fazy badania GO29365. Autorzy wskazują, że różnica może wynikać z różnic w charakterystyce wyjściowej.

Tabela 40. Wyniki analizy skuteczności ramię G i H badania GO29365 – czas przeżycia wolnego od progresji choroby





Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji	Podgrupa	POL+BR (postać liofilizatu)	
			Mediana (95% CI)	N*
PFS - ocena wg IRC				
Przeżycie wolne od progresji choroby	8,4 mies*.	Ogółem (ramię G)	5,5 mies. (3,5; 7,0)	42
	9,7 mies.	Ogółem (ramię G+H)	6,1 mies. (5,1; 8,0)	106

* ze względu na brak danych dot. oceny PFS wg IRC w ramieniu G z 19,4 miesięcznego okresu obserwacji, przedstawiono dane z krótszego okresu obserwacji (data odcięcia danych 15.03.2019 r.)

Przeżycie całkowite

Mediana OS dla najdłuższego okresu obserwacji () dla kohorty G+H była natomiast zgodna z wynikami dla ramienia C (POL+BR). W ramieniu G+H mediana OS wyniosła 11 miesięcy (95% CI: 8,3; 14,2) a w ramieniu C 12,4 miesięcy (95% CI: 9,0; 32,0). Wnioskodawca zaznaczył, że dane dotyczące OS dla ramienia G+H są niedojrzałe.

Tabela 41. Wyniki analizy skuteczności ramię G i H badania GO29365 – czas przeżycia całkowitego

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji	Podgrupa	POL+BR (postać liofilizatu)	
			Mediana (95% CI)	N*
Przeżycie całkowite	8,4 mies*.	Ogółem (ramię G)	9,1 mies. (6,0; n/o)	42
				
	9,7 mies.	Ogółem (ramię G+H)	11 mies. (8,3; 14,2)	106

* ze względu na brak danych dot. oceny OS w ramieniu G z 19,4 miesięcznego okresu obserwacji, przedstawiono dane z krótszego okresu obserwacji (data odciążenia danych 15.03.2019 r.)






















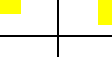

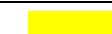










Zgon





Szczegóły zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 42. 

					
					
Zgony ogółem	8,4 mies.	Ogółem (ramię G)	20 (47,6)	42	
					
					
					
					
					
					
					
					

BEZPIECZEŃSTWO

Wnioskodawca przedstawił także ocenę bezpieczeństwa liofilizowanego POL w skojarzeniu z BR przeprowadzoną na podstawie badania GO29365. W raporcie zostały uwzględnione dane z dokumentu EMA 2019, z przeglądu EUnetHTA 2020 oraz dane od podmiotu odpowiedzialnego. W niniejszym rozdziale zostaną przedstawione dane z ostatniej daty odcięcia, [REDACTED]

[REDACTED] W AKL Wnioskodawcy (rozdz. 7.2.1.) przedstawione zostały także dane dla dwóch pozostałych dat odcięcia: 05.2018 r. (ramię G) oraz 15.03.2019 (ramię H).

Ocenie poddano następujące punkty końcowe:

- zgon z powodu zdarzeń niepożądanych;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane.

Poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych

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

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki dla kohorty G+H z podziałem na działania niepożądane wg klasyfikacji MedDRA z [REDACTED]

Tabela 43. Wyniki analizy bezpieczeństwa ogółem (ramię G+H) badania GO29365 – ciężkie zdarzenia niepożądane

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Ciężkie zdarzenia niepożądane		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zdarzenia niepożądane

Zidentyfikowano rozbieżności w AKL Wnioskodawcy (rozdz. 7.2.3.) pomiędzy opisem zdarzeń niepożądanych a przedstawioną tabelą z wynikami. Analitycy dokonali weryfikacji przedstawionych danych w dostępnych źródłach, tj. EUnetHTA 2020 oraz EMA 2019. Dodatkowo Wnioskodawca przedstawił własne dane (dla ramienia H oraz ramienia G+H) które nie zostały jeszcze opublikowane. Mając na uwadze powyższe czynniki, w poniższej tabelce zostaną przedstawione wyniki z ogólnodostępnych źródeł.

Tabela 44. Wyniki analizy bezpieczeństwa badania GO29365 – zdarzenia niepożądane

Badanie (publikacja)	Mediana okresu obserwacji	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Kohorta chorych	POL+BR (postać liofilizatu)			
					n (%)	N		
Zdarzenia niepożądane**								
GO29365 (EMA 2019, EUnetHTA 2020)	bd*	Zdarzenia niepożądane ogółem	Dowolny	Ramię G	24 (96,0)	25		
	8,4 mies.				42 (100,0)	42		
	bd*		3. - 4.		18 (72,0)	25		
	8,4 mies.				33 (78,6)	42		
	bd*	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia POL	Dowolny	Ramię G	2 (8,0)	25		
	8,4 mies.				7 (16,7)	42		
	bd*	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia badanym lekiem			3 (12,0)	25		
	8,4 mies.				7 (16,7)	42		
	bd*	Zdarzenia niepożądane prowadzące do tymczasowego przerwania leczenia POL			6 (24,0)	25		
	8,4 mies.				14 (33,3)	42		
	bd*	Zdarzenia niepożądane prowadzące do tymczasowego przerwania leczenia badanym lekiem			6 (24,0)	25		
	8,4 mies.				19 (45,2)	42		
	bd*	Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki POL			1 (4,0)	25		
	8,4 mies.				0 (0,0)	42		
bd*	Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki badanego leku	2 (8,0)			25			
8,4 mies.		5 (11,9)			42			
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze								
GO29365 (EMA 2019, EUnetHTA 2020)	bd*	Zakażenia**			3. – 4.	Ramię G	3 (12,0)	25
	8,4 mies.		11 (26,2)	42				
Zaburzenia krwi i układu chłonnego								
GO29365 (EUnetHTA 2020)	8,4 mies.	Neutropenia^^	Dowolny	Ramię G	14 (33,3)	42		
			≥3.		11 (26,2)			
GO29365 (EMA 2019, EUnetHTA 2020)	bd*	Neutropenia**	≥3.		10 (40,0)	25		
	8,4 mies.				21 (50,0)	42		
GO29365 (EUnetHTA 2020)	8,4 mies.	Niedokrwistość^^	Dowolny		9 (21,4)		42	
		Niedokrwistość**	≥3.		3 (7,1)	25		
GO29365 (EMA 2019, EUnetHTA 2020)	bd	Trombocytopenia**			3 (12,0)		42	
					3 (12,0)			
GO29365 (EUnetHTA 2020)	8,4 mies	Trombocytopenia^^			6 (14,3)	42		
		Gorączka neutropeniczna^^	7 (16,7)					

Badanie (publikacja)	Mediana okresu obserwacji	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Kohorta chorych	POL+BR (postać liofilizatu)	
					n (%)	N
Zaburzenia układu immunologicznego						
GO29365 (EMA 2019, EUnetHTA 2020)	8,4 mies.^	Immunogenność	Dowolny	Ramię G	0 (0,0)	42
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						
GO29365 (EUnetHTA 2020)	8,4 mies.	Zmniejszenie łaknienia^^	Dowolny	Ramię G	12 (28,6)	42
Zaburzenia układu nerwowego						
GO29365 (EMA 2019, EUnetHTA 2020)	bd*	Neuropatia obwodowa**	≥2.	Ramię G	0 (0,0)	25
	8,4 mies.		≥3.		2 (4,8)	42
Zaburzenia żołądka i jelit						
GO29365 (EMA 2019, EUnetHTA 2020)	bd*	Biegunka**	≥3.	Ramię G	2 (8,0)	25
	8,4 mies.				Dowolny	
Biegunka^^		14 (33,3)				
Nudności^^		18 (42,9)				
Zaparcia^^		10 (23,8)				
		Wymioty^^	10 (23,8)			
Zaburzenia wątroby						
GO29365 (EMA 2019, EUnetHTA 2020)	bd*	Hepatotoksyczność**	≥3.	Ramię G	2 (8,0)	25
	8,4 mies.				2 (4,8)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						
GO29365 (EUnetHTA 2020)	8,4 mies.	Gorączka^^	Dowolny	Ramię G	13 (31,0)	42
Badania diagnostyczne						
GO29365 (EMA 2019, EUnetHTA 2020)	bd	Zwiększenie aktywności enzymu fosfatazy zasadowej (ALP)	Dowolny	Ramię G	3 (42,9)	7

bd- brak danych

*data odjęcia maj 2018 roku

**w tym zdarzenia niepożądane powstałe w trakcie leczenia (ang. treatment emergent adverse event, TEAE)

^dane dotyczące immunogenności zostały przedstawione dla chorych w ramieniu G wraz z ostatnim punktem odjęcia

^^z wyłączeniem TEAE (ty ko AE)

W 8,4 miesięcznym okresie obserwacji, zdarzenia niepożądane o dowolnym stopniu nasilenia wystąpiły u wszystkich chorych z ramienia G, w tym u 78,6% chorych wystąpiły zdarzenia niepożądane o 3.-4. stopniu nasilenia.

Najczęściej (>20%) zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi w tej grupie były nudności (42,9%), neutropenia (33,3%), biegunka (33,3%), gorączka (31,0%), zmniejszenie apetytu (28,6%), zaparcia (23,8%), wymioty (23,8%) i niedokrwistość (21,4%). Najczęściej (> 10%) zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia ≥3 wg CTCAE (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events) w tym ramieniu były neutropenia (26,2%), gorączka neutropeniczna (16,7%) i trombocytopenia (14,3%).

BADANIA OBSERWACYJNE

Do analizy włączono również 3 badania obserwacyjne: Segman 2021, Dimou 2021 i Smith 2021, w których przedstawiono dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa POL stosowanego w skojarzeniu z BR w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Segman 2021 – wieloośrodkowe, retrospektywne, dwuramienne badanie, do którego włączono 47 pacjentów, w tym pacjentów z R/R DLBCL *de novo* (n=31) oraz po transformacji (n=16) po ≥ 2 liniach terapii, którzy stosowali ≥ 1 cykl terapii POL. W badaniu pacjentów przydzielono do grupy otrzymującej POL+B \pm R (n=32) lub do grupy POL+R (n=15). W ramach analizy uwzględniono tylko dane dla grupy stosującej POL+BR, w której u 17 pacjentów występowała pierwotna oporność na leczenie, wrażliwy nawrót u 9, zaś nawrót z opornością u 6 pacjentów. Obserwację przeprowadzono w okresie od czerwca 2018 roku do września 2019, mediana okresu obserwacji wynosiła 6,8 miesięcy (0,6; 14,8).

Dimou 2021 – celem tego wieloośrodkowego, retrospektywnego badania jednoramiennego była ocena skuteczności i bezpieczeństwa POL u pacjentów z rozpoznaniem R/R B-komórkowym agresywnym chłoniakiem nieziarnicznym (B-NHL). Dane zebrano dla 61 pacjentów, u których stosowano POL w ramach „programu współczucia” (ang. compassionate use program, CUP) u chorych po ≥ 2 liniach leczenia w wywiadzie (n=58) lub w ramach dostępu komercyjnego u chorych niekwalifikujących się do przeszczepu (n=3). Wyniki skuteczności ograniczono do 49 pacjentów z R/R DLBCL, którzy otrzymali POL-BR, natomiast wyniki bezpieczeństwa pochodziły od 58 pacjentów z B-NHL o różnym typie histologicznym leczonych POL-BR. Obserwację przeprowadzono w okresie od 3 października 2018 roku do 24 sierpnia 2020, mediana czasu obserwacji wyniosła 10,8 miesięcy (0,3; 17,3).

Smith 2021 – badanie retrospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe, które miało na celu ocenić skuteczność i bezpieczeństwo POL w populacji pacjentów z nawrotowym agresywnym chłoniakiem z komórek B otrzymującymi komercyjną terapię POL+BR. Pacjenci oporni na wcześniejszy schemat leczenia (brak odpowiedzi lub progresja <6 mies.) stanowili 84% wszystkich pacjentów włączonych do badania. Dane dla 69 pacjentów zebrano w oparciu o okres obserwacji, której mediana wynosiła 4 miesięcy.

Tabela 45. Wyniki analizy skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa dla ocenianej interwencji

Punkt końcowy [95% CI]	Segman 2021 N=32*	Dimou 2021 skuteczność: N=49 bezpieczeństwo: N=58	Smith 2021 N=69**
Mediana okresu obserwacji [mies.]	6,8	10,8	4,0
Skuteczność			
mediana OS [mies.]	bd	8,5 (3,1; 13,8)	5,3 (bd)
mediana PFS [mies.]	bd	4,0 (2,3; 5,8)	2,0 (bd)
ORR [n, (%)]	20 (62,5)	21 (48)***	29 (50)****
CR [n, (%)]	12 (37,5)	12 (28)***	14 (24)****
mediana DOR [mies.]	bd	8,7 (4,0; 16,0)	5,1 (bd)*****
Bezpieczeństwo			
Mediana okresu obserwacji [mies.]	bd	10,8^	bd^^
Zgony z powodu AEs/ADRs [n, (%)]	2 (bd)	6 (10,3)^^	0 (0,0)
AEs ≥ 3 st. [n, (%)]	bd	32 (55,2)	bd
Przerw. ter. z powodu AEs [n, (%)]	bd	9 (15,5)	8 (12)
Najczęstsze AEs ≥ 3 st [n, (%)]	Anemia 10 (31) Neutropenia 10 (31) Infekcje 9 (28)	Neutropenia 20 (35) Trombocytopenia 12 (21) Infekcje 8 (14)	bd

Punkt końcowy [95% CI]	Segman 2021 N=32*	Dimou 2021 skuteczność: N=49 bezpieczeństwo: N=58	Smith 2021 N=69**
Mediana okresu obserwacji [mies.]	6,8	10,8	4,0
	Gorączka neutropeniczna 8 (25)	Gorączka neutropeniczna 7 (12)	
Kolejna/dodatkowa terapia	22 (68,8) [#]	24 (41,4) ^{##}	52 (75,4) ^{###}

*w tym 28 chorych stosowało POL+BR, a 4 POL+B

**dawka bendamustyny została pominięta u 12 chorych w momencie rozpoczęcia leczenia; spośród 12 chorych, którzy nie otrzymali bendamustyny, 2 otrzymywało monoterapię POL, 6 otrzymywało POL+R, a 4 otrzymywało POL w skojarzeniu z innym lekiem

***chorzy, u których możliwa była ocena odpowiedzi (N=44), wyniki dotyczą najlepszej odpowiedzi na leczenie; ponieważ czterech pacjentów doświadczyło progresji choroby podczas dalszego leczenia POL+BR, ORR po zakończeniu leczenia wyniósł 40%, a CR 23%

****chorzy u których możliwe było wykonanie oceny (N=58)

*****mediana nie została osiągnięta u chorych z CR

^^mediana okresu obserwacji dla aktualnie żyjących chorych (dotyczy pełnej populacji, nie tylko chorych z DLBCL)

^ocena bezpieczeństwa w czasie trwania terapii POL+BR oraz do 30 dni po jej zakończeniu

#terapia czynnikami stymulującymi tworzenie kolonii granulocytów w celu pierwotnej prewencji neutropenii

##kolejna terapia po zakończeniu leczenia POL+BR ogółem; pierwsza terapia po POL+BR obejmowała m.in.: chemoimmunoterapię, lenalidomid, radioterapię, ASCT, niwolumab oraz CAR-T, natomiast druga terapia po POL+BR obejmowała chemoimmunoterapię, ibrutynib, radioterapię, allo-SCT, bortezomib oraz brentyksymab vedotin

terapia czynnikami stymulującymi tworzenie kolonii granulocytów, ponadto około 26% i 17% chorych w badaniu Smith 2021 wymagało transfuzji odpowiednio koncentratu krwinek czerwonych oraz płytek krwi

^^^1 nagły zgon o nieznannej etiologii, 3 zgony z powodu zakażenia płuc (w tym zapalenia płuc wywołanego przez wirusa cytomegalii), 1 z powodu epizodu POChP o ciężkim stopniu nasilenia i 1 z powodu utrzymującej się pancytopenii

Skróty: AEs – zdarzenia niepożądane (ang. adverse events), ADR – działania niepożądane (adverse drug reactions), bd – brak danych, CI – przedział ufności (ang. confidence interval), CR – całkowita odpowiedź na leczenie (ang. complete response), DOR – czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. duration of respons), ORR – odpowiedź na leczenie ogółem (ang. objective response rate), OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival), PFS – przeżycie bez progresji choroby (ang. progression free survival)

Wyniki uzyskane w odnalezionych badaniach obserwacyjnych dotyczące skuteczności POL+BR w praktyce klinicznej są niższe w porównaniu do rezultatów osiągniętych w badaniach klinicznych. Wynoszą one dla badań Segman 2021, Dimou 2021, Smith 2021 i badania rejestracyjnego GO29365¹⁶ odpowiednio: OS (mies.) – brak danych, 8,5, 5,3 vs 12,4; PFS (mies.) – brak danych, 4,0, 2,0 vs 9,5; ORR (%) – 62,5, 48,0, 50,0 vs 62,5; CR (%) – 37,5, 28,0, 24,0 vs 50,0. Należy jednak mieć na uwadze, że badania te posiadają ograniczenia dotyczące m.in.: populacji włączonej do analizy (populacja nie odpowiada ściśle kryteriom populacji docelowej rozpatrywanej w ramach niniejszego wniosku, brak jednoznacznych informacji wskazujących czy w badaniach uczestniczyli wyłącznie chorzy niekwalifikujący się do przeszczepienia); zastosowanej interwencji (nie wszyscy chorzy stosowali terapię POL+BR, zmiany w dawkowaniu bendamustyny). Badania te włączono jednak do analizy, gdyż stanowią najlepsze dostępne źródło danych dotyczących praktycznej skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji.

W badaniu Segman 2021 wyniki ORR i CR są porównywalne z grupą stosującą POL+BR w badaniu GO29365. Niższa wartość OS oparta na skumulowanych danych z całej kohorty (grupa POL+B±R i grupa POL+R) w badaniu obserwacyjnym może wynikać z gorszej charakterystyki populacji włączonej do badania w porównaniu z pacjentami z badania głównego. Analiza wieloczynnikowa wykazała, że stan sprawności 2 w skali ECOG, który występował u ponad połowy pacjentów z badania obserwacyjnego w porównaniu do 15% w badaniu GO29365, jest powiązany z krótszym OS (HR=3,86; 95%CI: 1,03; 14,46, p=0,045). W podsumowaniu wskazano, iż leczenie POL-BR jest skuteczne i dobrze tolerowane, szczególnie wśród chorych z niepowodzeniem po wcześniejszych terapiach oraz z cechami wysokiego ryzyka (wysoki IPI i obniżony stan sprawności).

Wyniki związane z odpowiedzią na leczenie w badaniu Dimou 2021 w porównaniu z głównym badaniem GO29365 są gorsze, ale zdaniem autorów nadal bardzo zadowalające dla rozważanej jednostki chorobowej. Przedstawione mediany PFS są również niższe od tych w badaniu głównym, jednak różnica w PFS może wynikać z tego, że młodszy wiek pacjentów (≤60 lat) charakteryzujący populację z badania obserwacyjnego, jest w oparciu o analizę wieloczynnikową, jedynym z czynników związanym z gorszym PFS (HR=3,21; 95% CI:1,58; 6,54, p=0,001). W podgrupie pacjentów >60 lat mediana PFS wyniosła 7,1, co jest zgodne z wynikami badania GO29365. W badaniu Dimou 2021 zaobserwowano, że około 40% pacjentów niekwalifikujących się do ASCT z powodu oporności na chemioterapię może być zakwalifikowana do przeszczepienia po odpowiedzi na terapię POL+BR. W związku z powyższymi danymi, zasugerowano, że kombinacja POL z BR może być opcją leczenia w przypadku terapii pomostowej do dalszych zabiegów konsolidujących (tj. przeszczepienie komórek macierzystych lub terapia za pomocą CAR-T). Toksyczność POL+BR w badaniu obserwacyjnym jest

¹⁶ Dane dotyczące ORR i CR zaczerpnięto z badania głównego GO29365 dla występowania najlepszej odpowiedzi na leczenie i wyników według komitetu oceniającego (IRC) w populacji ITT

porównywalna z opublikowanymi danymi z badania głównego. Dane z badania Dimou 2021 obejmującego głównie pacjentów z R/R DLBCL, potwierdzają w opinii autorów, że połączenie POL+BR jest obiecującą opcją leczenia, dzięki której uzyskano znaczną liczbę długotrwałych odpowiedzi oferując przy tym możliwość późniejszego leczenia konsolidującego jako terapia pomostowa, przy akceptowalnej toksyczności.

W badaniu Smith 2021 zaobserwowano podobny ORR jak w badaniu klinicznym GO29365, natomiast znaczna różnica w wynikach dotyczy mediany PFS. W badaniu obserwacyjnym wskazano, iż niższy PFS jest związany z wcześniejszą chorobą oporną na leczenie (mediana, 57 dni vs nieosiągnięta; $P = 0,003$) i brakiem odpowiedzi na POL+BR (PFS, 27 dni vs 152 dni; $P < 0,001$). Warto zauważyć, że większość pacjentów przerwało leczenie z powodu progresji lub planowanej terapii komórkowej (CAR-T), przez co ekspozycja na leczenie POL+BR była stosunkowo krótka. Dane z badania Smith 2021 wskazują, iż terapia oparta na POL wiąże się z częstymi modyfikacjami, stosunkowo krótkim PFS i znaczną toksycznością, gdy jest stosowana w populacji w dużej mierze odpornej na leczenie DLBCL. W związku z tym autorzy wskazują, że potrzebne są dalsze dane dotyczące stosowania POL przed terapią CAR-T i HSCT, by określić jej efektywność w przypadku pacjentów z grupy najwyższego ryzyka i opornych na leczenie.

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

Informacje na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Polivy):

Przeciwwskazaniem do stosowania produktu leczniczego Polivy jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: kwas bursztynowy, sodu wodorotlenek (do ustalenia pH), sacharoza, polisorbat 20 (E 432) oraz aktywne, ciężkie zakażenie.

- Najczęstsze działania niepożądane:

Działania niepożądane leku (ADR, ang. adverse drug reactions) występujące bardzo często ($\geq 1/10$): posocznica, zapalenie płuc (zakończony zgonem), infekcja górnych dróg oddechowych, gorączka neutropeniczna, neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość, leukopenia, limfopenia, hipokaliemia, zmniejszone łaknienie, neuropatia obwodowa, zawroty głowy, kaszel, biegunka, nudności, zaparcia, wymioty, ból brzucha, uczucie zmęczenia, gorączka, astenia, zmniejszenie masy ciała, reakcje związane z infuzją.

U pacjentów leczonych produktem Polivy w skojarzeniu z BR najczęściej zgłaszanymi ADR ($\geq 30\%$) były niedokrwistość (31,8%), małopłytkowość (32,5%), neutropenia (45,7%), biegunka (35,8%), nudności (33,1%) i neuropatia obwodowa (30,5%). Ciężkie działania niepożądane zgłoszono u 42,4% pacjentów leczonych produktem Polivy w skojarzeniu z BR. Najczęściej występujące ciężkie działania niepożądane zgłaszane u $> 5\%$ pacjentów to gorączka neutropeniczna (10,6%), posocznica (9,9%), reakcje związane z wlewem (11,3%), zapalenie płuc (8,6%) oraz gorączka (7,9%).

ADR prowadzącym do zakończenia leczenia tym schematem u $> 5\%$ pacjentów była małopłytkowość (6,0%).

- Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPLPolivy:

Identyfikowalność

W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Mielosupresja

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 i (lub) opóźnienie lub zakończenie podawania produktu Polivy.

Neuropatia obwodowa (PN)

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.

Zakażenia

U pacjentów leczonych produktem Polivy zgłaszano występowanie ciężkich, zagrażających życiu lub śmiertelnych zakażeń, w tym zakażeń oportunistycznych, takich jak zapalenie płuc (w tym wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* i inne grzyby), bakteriami, posocznica, zakażenie wirusem opryszczki i cytomegalowirusem. Zgłaszano przypadki reaktywacji infekcji latentnych. 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 przeciwinfekcyjną 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.

Immunizacja

Żywe lub żywe-atenuowane szczepionki nie powinny być podawane w czasie leczenia. Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali żywe szczepionki.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (ang. progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)

U pacjentów otrzymujących leczenie produktem Polivy zgłaszano występowanie PML. 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.

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

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.

Reakcje związane z wlewem (IRR)

Produkt Polivy może powodować IRR, w tym także ciężkie. Objawy obejmują najczęściej świszczący oddech, spastyczność oskrzeli lub uogólniona pokrzywka, wysypka. Opóźnione IRR stwierdzano nawet po 24 godzinach po podaniu produktu Polivy. Przed podaniem produktu Polivy należy zastosować lek przeciwhistaminowy i lek przeciwgorączkowy, a przez cały okres trwania wlewu należy dokładniemonitorować pacjentów. W przypadku wystąpienia IRR należy przerwać wlew i wdrożyć odpowiednie postępowanie medyczne.

Toksyczny wpływ na zarodek i płód

Na podstawie mechanizmu działania i wyników badań nieklinicznych można stwierdzić, że produkt leczniczy Polivy stosowany u kobiet w ciąży może mieć szkodliwy wpływ na płód. W związku z tym należy poinformować kobiety w ciąży o ryzyku dla płodu.

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.

Płodność

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.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy polatuzumab wedotyny lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć ryzyka dla dzieci karmionych piersią. Kobiety powinny zaprzestać karmienia piersią podczas leczenia produktem Polivy oraz przez okres co najmniej 3 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki

Pacjenci w podeszłym wieku

Spośród 151 pacjentów z leczonym wcześniej chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B leczonych produktem Polivy w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (BR) w badaniu GO29365, w wieku ≥ 65 lat było 103 pacjentów (68%). U pacjentów w wieku ≥ 65 lat ciężkie działania niepożądane występowały z podobną częstością (55%) jak u pacjentów w wieku < 65 lat (56%). 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.

Toksyczny wpływ na wątrobę

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.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA i FDA

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania polatuzumabu wedotyny opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

Na stronie EMA, FDA, URPL nie odnaleziono żadnych dodatkowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Polivy, które nie znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Jedynie dokument FDA (HPI Polivy) przy specjalnych środkach ostrożności związanych z toksycznym wpływem na zarodek i płód zawiera informację nieco odmienną niż w ChPL Polivy: kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować o konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji podczas leczenia produktem Polivy i przez co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki leku. Pacjentom płci męskiej, których partnerki są kobietami w wieku rozrodczym, powinni zostać poinformowani o konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji podczas leczenia produktem Polivy i przez co najmniej 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku.

W dokumencie EMA (EMA 2019) wskazano, iż zidentyfikowane potencjalnie zagrażające życiu zdarzenia niepożądane, takie jak mielosupresja, neuropatia obwodowa i zakażenia wpływają na przebieg leczenia i profil bezpieczeństwa Polivy, jednak podkreślono, że zdarzenia te są możliwe do opanowania w kontekście populacji wnioskowanej.

Baza VigiBase

Poniżej przedstawiono dane z bazy VigiBase, która jest centralną bazą danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) zawierającą informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków. Należy podkreślić, iż dane zawarte w tej bazie opierają się na zgłoszonych podejrzewanych działaniach niepożądanych, co nie powinno być traktowane jako systematyczny rejestr ADR, które wystąpiły lub mogą wystąpić. Nie należy również interpretować występowania poszczególnych ADR jako generalnie obserwowane w związku ze stosowaniem leku, gdyż wszelkie wnioski dotyczące korzyści i zagrożeń związanych z określonym produktem leczniczym zawsze wymagają szczegółowej oceny naukowej wszystkich dostępnych danych. Całkowita liczba działań niepożądanych raportowanych po zastosowaniu leku Polivy od czasu wprowadzenia leku na rynek to 592, szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 46. Działania niepożądane na podstawie danych WHO

Działanie niepożądane leku	Liczba przypadków
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	250
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	194
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	169

Działanie niepożądane leku	Liczba przypadków
Zaburzenia żołądka i jelit	106
Zaburzenia układu nerwowego	92
Badania diagnostyczne	83
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	61
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	52
Urazy, zatrucia i pow kłania po zabiegach	50
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	49
Zaburzenia serca	36
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	33
Zaburzenia naczyniowe	30
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	29
Zaburzenia psychiczne	22
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	21
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	17
Zaburzenia układu immunologicznego	7
Zaburzenia w obrębie oka	7
Procedury medyczne i chirurgiczne	3
Zaburzenia endokrynologiczne	2
Zaburzenia ucha i błędn ka	1
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	1
Kwestie związane z produktem	1
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	-
Uwarunkowania społeczne	-

Źródło: <http://www.vigiaccess.org/> [data dostępu: 16.04.2021 r.]

U chorych leczonych lekiem Polivy najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzeń krwi i układu chłonnego (w tym neutropenia – 169, trombocytopenia – 104, anemia – 41), zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (w tym gorączka – 65, śmierć – 29, zmęczenie – 26), zakażeń i zarażeń pasożytniczych (w tym zapalenie płuc –38 , infekcje – 26, sepsa – 19), oraz zaburzeń żołądka i jelit (w tym biegunka – 39, nudności – 32, wymioty – 24).

4.3. Komentarz Agencji

Populacja wnioskowana to dorośli pacjenci z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych po co najmniej jeden poprzedniej linii leczenia i w stanie ogólnym według ECOG 0-2.

Wyniki analizy klinicznej pochodzą z publikacji Sehn 2019, dotyczącej badania GO29365, wieloośrodkowego, otwartego badania, z randomizowaną II fazą porównującą bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo polatuzumabu wedotyny stosowanego w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (POL+BR) względem przyjętego przez Wnioskodawcę komparatora BR. W analizie uwzględniono dodatkowe dane z badania GO29365 przedstawione w abstrakcie konferencyjnym Sehn 2019a, Sehn 2020 oraz w dokumencie EMA 2019. Wzięto pod uwagę także wyniki pochodzące z dodanych do głównego badania, kohort (ramię G i H), w których pacjenci otrzymywali preparat polatuzumabu wedotyny w postaci liofilizatu. W ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa uwzględniono także opracowania wtórne w tym dane przedstawione do badania GO29365 w przeglądach systematycznych EUnetHTA 2020 oraz Thuresson 2021. Do analizy włączono również

3 badania obserwacyjne: Segman 2021, Dimou 2021 i Smith 2021, w których przedstawiono dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa POL stosowanego w skojarzeniu z BR w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Dla porównania pośredniego uwzględniono badanie GO29365 (POL+BR) oraz PIX301 (PIX) z zastosowaniem techniki MAIC mającej na celu zmniejszenie różnic między badaniami i zapewnienie miarodajnych dowodów porównawczych.

Porównanie bezpośrednie badanie GO29365

SKUTECZNOŚĆ

ODPOWIEDŹ NA LECZENIE PO ZAKOŃCZENIU TERAPII

Ramiona POL+BR vs BR

Częstość występowania odpowiedzi całkowitej po zakończeniu terapii, ocenianej przez niezależny komitet oceniający, stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu. Ten punkt końcowy został także oceniony przez badacza (jako drugorzędowy punkt końcowy). Analiza wyników z mediany czasu obserwacji wynoszącej 22,3 miesiące wykazała znamienne statystyczną przewagę POL+BR względem BR w częstości występowania odpowiedzi całkowitej (wg IRC 40,0% vs 17,5%, wg badacza 42,5% vs 15,0%).

Istotną statystycznie przewagę grupy badanej nad kontrolną zaobserwowano w populacji ogólnej, także w przypadku oceny obiektywnej odpowiedzi na leczenie przez IRC (odpowiednio 45,0% vs 17,5% chorych) i badacza (47,5% vs 17,5% chorych), choroby stabilnej ocenianej przez niezależny komitet oceniający (15,0% vs 2,5%) oraz progresji choroby ocenianej przez badacza (30,0% vs 65,0%).

Ramię POL (postać liofilizatu)+BR

okresie obserwacji, całkowitą odpowiedź na leczenie w ramieniu G + H stwierdzono u 39,6% pacjentów.

NAJLEPSZA ODPOWIEDŹ NA LECZENIE

Ramiona POL+BR vs BR

Wykazano istotną statystycznie przewagę grupy badanej nad kontrolną w populacji ogólnej w przypadku oceny obiektywnej i całkowitej odpowiedzi na leczenie, oceniane w ramach najlepszej odpowiedzi na leczenie ocenianej przez IRC (odpowiednio 62,5% vs 25,0% oraz 50,0% vs 22,5%) a także przez badacza (odpowiednio 70,0% vs 32,5% oraz 57,5% vs 20,0%) dla 22,3-miesięcznej mediany okresu obserwacji. Progresja choroby wg oceny IRC występowała w badaniu rzadziej w grupie otrzymującej POL+BR (15,0%) niż w grupie otrzymującej BR (20,0%), jednak różnica między grupami nie była istotna statystycznie. W ocenie badacza progresja choroby również występowała rzadziej w grupie badanej (17,5%) względem grupy kontrolnej (55,0) i był to wynik istotny statystycznie.

Ramię POL (postać liofilizatu)+BR

okresie obserwacji najlepszą obiektywną odpowiedź na leczenie i całkowitą odpowiedź uzyskano u prawie 56,6% i 52,8% chorych (wg oceny IRC)

DOR

Ramiona POL+BR vs BR

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie w populacji ITT (mediana czasu obserwacji 22,3 mies.) była dłuższa w grupie badanej niż kontrolnej niezależnie od tego kto dokonywał oceny (badacz czy komitet oceniający), jednakże znamienne statystycznie różnicę odnotowano między grupami tylko w przypadku oceny według badacza (HR= 0,44; [95% CI: 0,20; 0,95]).

Według danych przedstawionych dla dłuższego okresu obserwacji (tj. 30 miesięcy) mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie u chorych wykazujących odpowiedź i u chorych wykazujących potwierdzoną odpowiedź na leczenie był dłuższy w grupie badanej (mediana wynosiła odpowiednio 12,7 i 27,9 mies.) niż w kontrolnej (mediana wynosiła odpowiednio 4,1 i 12,7 mies.). Tylko różnica między grupami dla mediany czasu trwania

odpowiedzi na leczenie u chorych wykazujących odpowiedź była istotna statystycznie (HR= 0,42 [95% CI: 0,19; 0,91]).

Ramię POL (postać liofilizatu)+BR

okresie obserwacji mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła

PFS

Ramiona POL+BR vs BR

Oceny przeżycia wolnego od progresji choroby dokonywał zarówno niezależny komitet oceniający (drugorzędowy punkt końcowy) jak i badacz (eksploracyjny punkt końcowy). Dane z tego punktu końcowego są dostępne dla trzech okresów obserwacji: 22,3 miesięcy, 30 miesięcy oraz 42,9 miesięcy.

- 22,3 miesięcy: w ocenie niezależnego komitetu mediana PFS w populacji ogólnej wynosiła 9,5 mies. w grupie badanej i 3,7 mies. w grupie kontrolnej. Różnica median czasu przeżycia wolnego od progresji w ocenie IRC wyniosła 5,8 miesięcy z istotnym statystycznie parametrem HR= 0,36 (95% CI: 0,21; 0,63).
- 30 miesięcy: według danych przedstawionych w tym abstrakcie w populacji ogólnej mediana PFS wynosiła w ocenie badacza 7,5 miesiąca w grupie badanej i 2,0 mies. w grupie kontrolnej, HR wyniósł 0,33 (95%CI: 0,20; 0,56) i był to wynik istotny statystycznie.
- 42,9 miesięcy: mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 9,2 miesiąca (95% CI: 6,0; 13,0) w grupie badanej w porównaniu do 3,7 miesięcy (95%CI: 2,1; 4,5) w grupie kontrolnej z istotnym statystycznie parametrem HR= 0,4 (95%CI: 0,2; 0,7).

Ramię POL (postać liofilizatu)+BR

Mediana PFS oceniana przez niezależny komitet oceniający kohorty G + H wyniosła 6,1 miesiąca (95% CI: 5,1; 8,0) , natomiast w ocenie badacza

OS

Ramiona POL+BR vs BR

Zgodnie z danymi przedstawionymi dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 22,3 miesiące, mediana czasu przeżycia była dłuższa w grupie badanej w porównaniu do kontrolnej i wynosiła odpowiednio 12,4 miesiąca do 4,7 miesiąca. Współczynnik ryzyka wyniósł 0,42 (95%CI: 0,24; 0,75) i był to wynik istotny statystycznie. Wyniki te, zostały potwierdzone przy medianę czasu obserwacji wynoszącej 42,9 miesiąca, mediana OS w grupie chorych stosujących POL+BR wyniosła 12,4 miesiąca, a w grupie pacjentów stosujących BR 4,7 miesiąca, ze znamionym statystycznie HR równym 0,4 (95%CI: 0,2; 0,7).

Ramię POL (postać liofilizatu)+BR

Mediana OS dla najdłuższego okresu obserwacji w kohorcie G + H wyniosła 11 miesięcy. Wnioskodawca zaznaczył, że dane dotyczące OS dla ramienia G+H są niedojrzałe.

EFS

Ramiona POL+BR vs BR

Zgodnie z danymi z 22,3-miesięcznej mediany okresu obserwacji, czas przeżycia wolnego od zdarzenia w ocenie badacza (eksploracyjny punkt końcowy), był dłuższy w grupie badanej niż kontrolnej i wynosił odpowiednio 6,4 mies. oraz 2 mies., z HR= 0,3 (95%CI: 0,18; 0,50), który był znamionym statystycznie.

BEZPIECZEŃSTWO

Ramiona POL+BR vs BR

W badaniu GO29365 (dane z mediany okresu obserwacji 22,3 miesięcy) zdarzenia niepożądane związane z lekiem prowadzące do zgonu ogółem odnotowano u 5,1% chorych w grupie badanej i 2,6% chorych w grupie kontrolnej. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu ogółem wystąpiły u 23,1% osób z ramienia POL+ BR i u 28,2% pacjentów z ramienia BR (różnica między grupami nie była istotna statystycznie). Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u 64,1% chorych w grupie badanej i u 61,5% chorych w grupie kontrolnej. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły w badaniu u wszystkich chorych w grupie badanej i u 97% chorych w grupie kontrolnej. Zdarzenia niepożądane o 3-4. stopniu nasilenia wystąpiły w obu grupach, odpowiednio u 85% w grupie badanej i u około 72% pacjentów w grupie kontrolnej. Różnice w powyższych wynikach nie były istotne statystycznie.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania leczenia ogółem wystąpiły w badaniu u 33,3% chorych z grupy badanej i 10,3% chorych z grupy kontrolnej. Różnica między grupami była istotna statystycznie (na niekorzyść grupy badanej).

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia w grupie POL+BR należały niedokrwistość (53,8%), neutropenia (53,8%), trombocytopenia (48,7%) i neuropatia obwodowa (43,6%), natomiast w grupie BR były to nudności (41,0%), neutropenia (38,5%) i zmęczenie (35,9%). Istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej obserwowano niedokrwistość o dowolnym stopniu nasilenia (53,8% vs 25,6% chorych), zaburzenia układu nerwowego ogółem o dowolnym stopniu nasilenia (51,3% vs 28,2%), limfopenię o dowolnym i 3.-4. stopniu nasilenia (12,8% vs 0,0%), neuropatię obwodową o dowolnym stopniu nasilenia (43,6% vs 7,7%), obwodową neuropatię czuciową o dowolnym stopniu nasilenia (15,4% vs 0,0%) i zaburzenia naczyniowe ogółem o ≥ 3 . stopniu nasilenia (15,4% vs 0,0%).

Ramię POL (postać liofilizatu)+BR

W zbiorczej analizie obejmującej chorych z ramienia G+H, w okresie obserwacji wynoszącym

Zdarzenia niepożądane ogółem o dowolnym stopniu nasilenia w ramieniu G w 8,4-miesięcznym okresie obserwacji wystąpiły u 100% chorych, w tym o 3. – 4. stopniu nasilenia u 78,6% chorych.

Najczęściej (>20%) zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi w tej grupie były nudności (42,9%), neutropenia (33,3%), biegunka (33,3%), gorączka (31,0%), zmniejszenie apetytu (28,6%), zaparcia (23,8%), wymioty (23,8%) i niedokrwistość (21,4%). Najczęściej (> 10%) zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia ≥ 3 wg CTCAE w tym ramieniu były neutropenia (26,2%), gorączka neutropeniczna (16,7%) i trombocytopenia (14,3%).

Porównanie bezpośrednie z badań obserwacyjnych

SKUTECZNOŚĆ

PFS

Wyniki dotyczące mediany przeżycia bez progresji choroby w badaniach Dimou 2021 i Smith 2021 są niższe w porównaniu do rezultatów osiągniętych w badaniu klinicznym GO29365 i wynoszą one odpowiednio: 4,0 mies. (2,3; 5,8) i 2,0 mies. Wynik PFS z badania Segman 2020 pochodziły z ogólnej kohorty badania uwzględniającej również grupę otrzymującą POL+R, dlatego odstąpiono od ich przedstawienia w analizie.

OS

W badaniach obserwacyjnych wyniki mediany przeżycia całkowitego przedstawiają się następująco: Dimou 2021 – 8,5 mies. (3,1; 13,8), Smith 2021 – 5,3 mies. Wynik OS z badania Segman 2020 pochodziły z ogólnej kohorty badania uwzględniającej również grupę otrzymującą POL+R, dlatego odstąpiono od ich przedstawienia w analizie. Wyniki dotyczące OS w powyższych badaniach obserwacyjnych są niższe w porównaniu do wyników osiągniętych w badaniu klinicznym GO29365.

ORR

Dane dotyczące ORR w badaniach obserwacyjnych Segman 2020, Dimou 2021 i Smith 2021 wynoszą odpowiednio (%): – 62,5, 48,0, 50,0. Otrzymane wyniki były w większości niższe względem danych z badania GO29365 (w badaniu Segman 2020 osiągnięto identyczną wartość ORR jak w badaniu głównym). Warto podkreślić, iż w badaniu Dimou 2021 oceniono również odpowiedź na leczenie po zakończeniu leczenia (EOT), gdzie ORR wyniósł 40% i była to wartość niższa niż otrzymana w badaniu głównym (45%).

CR

Dane dotyczące występowania odpowiedzi całkowitej w badaniach obserwacyjnych przedstawiają się następująco (%): Segman 2020 – 37,5, Dimou 2021 – 28,0, Smith 2021 – 24,0. Otrzymane wyniki były niższe względem wyników z badania GO29365. Warto podkreślić, iż w badaniu Dimou 2021 oceniono również odpowiedź na leczenie po zakończeniu leczenia (EOT), gdzie CR wyniósł 23% i była to wartość niższa niż otrzymana w badaniu głównym (40%).

BEZPIECZEŃSTWO

W badaniach obserwacyjnych ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona na podstawie występowania m.in.: zgonu z powodu działań/zdarzeń niepożądanych, co zaobserwowano u 2 pacjentów w badaniu Segman 2020 i u 6 pacjentów w badaniu Dimou 2021. Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia odnotowano w badaniu Dimou 2021 i wystąpiły one u 32 pacjentów (55,2%). Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych zaobserwowano u 9 chorych (15,5%) z badania Dimou 2021 i u 8 pacjentów (12%) z badania Smith 2021. Najczęstszymi zdarzeniami ≥ 3 stopnia w badaniu Segman 2020 i Dimou 2021 były odpowiednio: anemia 10 (31%) vs neutropenia 20% (35%), neutropenia 10 (31%) vs trombocytopenia 12 (21%), infekcje 9 (28%) vs 8 (14%), gorączka neutropeniczna 8 (25%) vs 7 (12%). W badaniach Segman 2020 i Smith 2021 zastosowano dodatkową terapię czynnikami stymulującymi tworzenie kolonii granulocytów, dodatkowo w Smith 2021 około 26% i 17% chorych wymagało transfuzji odpowiednio koncentratu krwinek czerwonych oraz płytek krwi. W badaniu Dimou 2021 pacjenci po zakończeniu leczenia POL+BR otrzymywali kolejną terapię, która obejmowała m.in.: chemoimmunoterapię, lenalidomid, radioterapię, ASCT, niwolumab oraz CAR-T, natomiast druga terapia po POL+BR obejmowała chemoimmunoterapię, ibrutynib, radioterapię, allo-SCT, bortezomib oraz brentyksymab vedotin.

Porównanie pośrednie

SKUTECZNOŚĆ

CR

Szacowany nieważony, odsetek chorych z odpowiedzią całkowitą (CR) po zakończeniu terapii leczonych POL+BR wyniósł 66,7% (95% CI: [43,0; 81,9]) w porównaniu z 20,0% (95% CI: [11,4; 31,3]) dla piksantronu. Szacunkowa nieważona różnica wskaźnika CR wynosi 46,7% (95% CI: 22,7; 67,9). W ramach analizy wykonano MAIC dla każdego z poszczególnych, wcześniej wybranych czynników prognostycznych. Ważona efektywna liczebność próby (ESS, ang. effective sample size) w badaniu GO29365 po dopasowaniu względem wieku, stanu sprawności wg ECOG, oporności na leczenie, i wcześniejszego przeszczepienia komórek macierzystych (SCT) mieściła się w zakresie od 9,1 do 21,0, a ważona różnica w częstości CR wahała się od 46,5% do 60,2% przy wszystkich dolnych granicach przedziałów ufności powyżej 0.

OS

Szacunkowa nieważona mediana przeżycia całkowitego (OS) dla chorych leczonych POL+BR wyniosła 32 miesiące w porównaniu z 10,2 miesiąca dla chorych leczonych PIX. Nieważony HR oparty na modelu Coxa (POL+BR vs PIX) wynosił 0,30 (95% CI: 0,12; 0,76). Szacunkowa ważona mediana OS dla chorych leczonych POL+BR wyniosła 32 miesiące dla wszystkich ocenianych czynników prognostycznych, a wartości HR wahały się od 0,18 do 0,31. Dla każdego oddzielnego porównania górny przedział ufności był poniżej 1.

BEZPIECZEŃSTWO

W porównaniu pośrednim POL+BR vs PIX nie uwzględniono wyników dotyczących oceny bezpieczeństwa.

Przegląd systematyczny EUnetHTA 2020

W przeglądzie systematycznym EUnetHTA 2020 przedstawiono wyniki z badania GO2935 z podziałem na dwie subpopulacje względem wcześniejszych linii leczenia. Subpopulacja PICO 1a z dorosłymi pacjentami z R/R DLBCL niekwalifikujący się do SCT, po niepowodzeniu terapii I rzutu oraz subpopulacje PICO 1b pacjenci z tym samym stanem chorobowym co powyżej wskazanym, ale po niepowodzeniu II lub więcej linii leczenia. W subpopulacji PICO 1a wyniki niestratyfikowanej analizy względem czasem trwania odpowiedzi na wcześniejszą terapię wykazały różnicę w całkowitym OS i PFS na korzyść polatuzumabu + BR w porównaniu z BR. Analizy stratyfikowane nie wykazały różnic w tych punktach końcowych między leczonymi grupami. W subpopulacji PICO 1b. analizy porównujące leczone grupy pod względem przeżycia całkowitego i PFS wykazały różnicę na korzyść polatuzumabu + BR w porównaniu z BR w wariancie z i bez stratyfikacji. Autorzy przeglądu wskazują na wysokie ryzyko błędu systematycznego.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej (AE) i modelem Wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu Wnioskodawcy

Cel analizy

„Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Polivy® (polatuzumab wedotyny) stosowanego w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.”

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA). Dodatkowo przeprowadzono analizę efektywności kosztów (CEA) oraz analizę kosztów i konsekwencji (CCA).

Porównywane interwencje

Ocenianą interwencję tj. terapię produktem leczniczym Polivy (polatuzumab wedotyny) w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (POL+BR) stosowaną w ramach uzgodnionego programu lekowego (UPL) porównano z bendamustyną stosowaną w skojarzeniu z rytuksymabem (BR).

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego - podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tj. NFZ i świadczeniobiorcy (pacjenta).

Horyzont czasowy

[Redacted text]

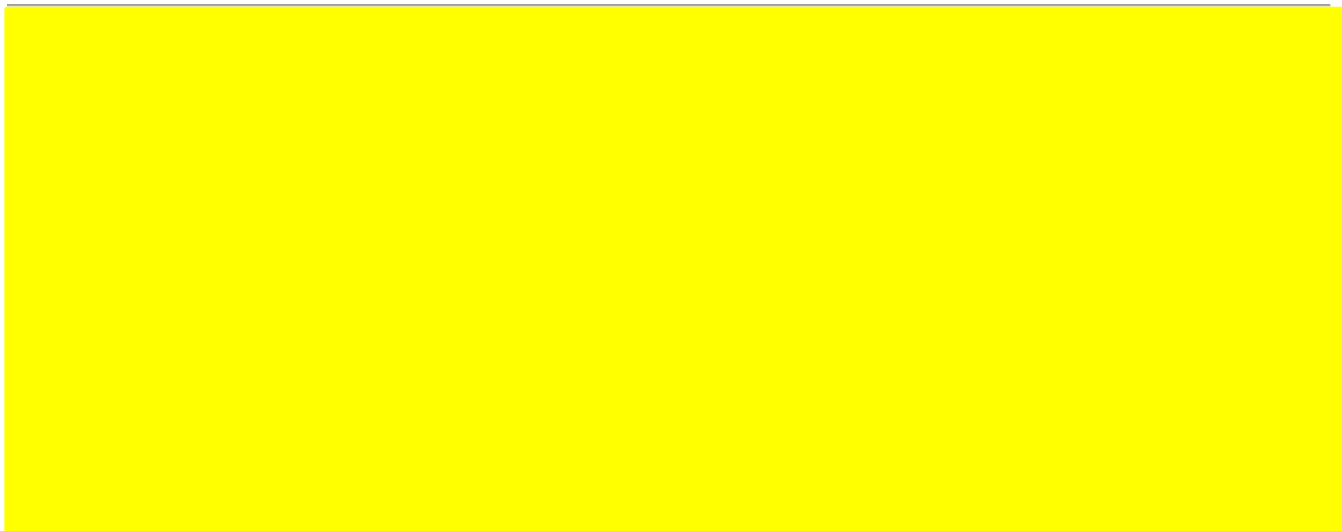
Model

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Schemat struktury modelu przedstawiono na rysunku poniżej.



Rysunek 3. Schemat struktury modelu Wnioskodawcy

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Populację docelową zdefiniowano zgodnie z zapisami zaproponowanego przez Wnioskodawcę programu lekowego. Na podstawie danych badania GO29365 określono: odsetek mężczyzn, średni wiek chorego, średnią wagę chorego oraz średni wzrost chorego. Na podstawie średniej wagi i wzrostu chorego oszacowano średnią powierzchnię ciała chorego.

Tabela 47. Parametry kliniczne wykorzystane w AE Wnioskodawcy

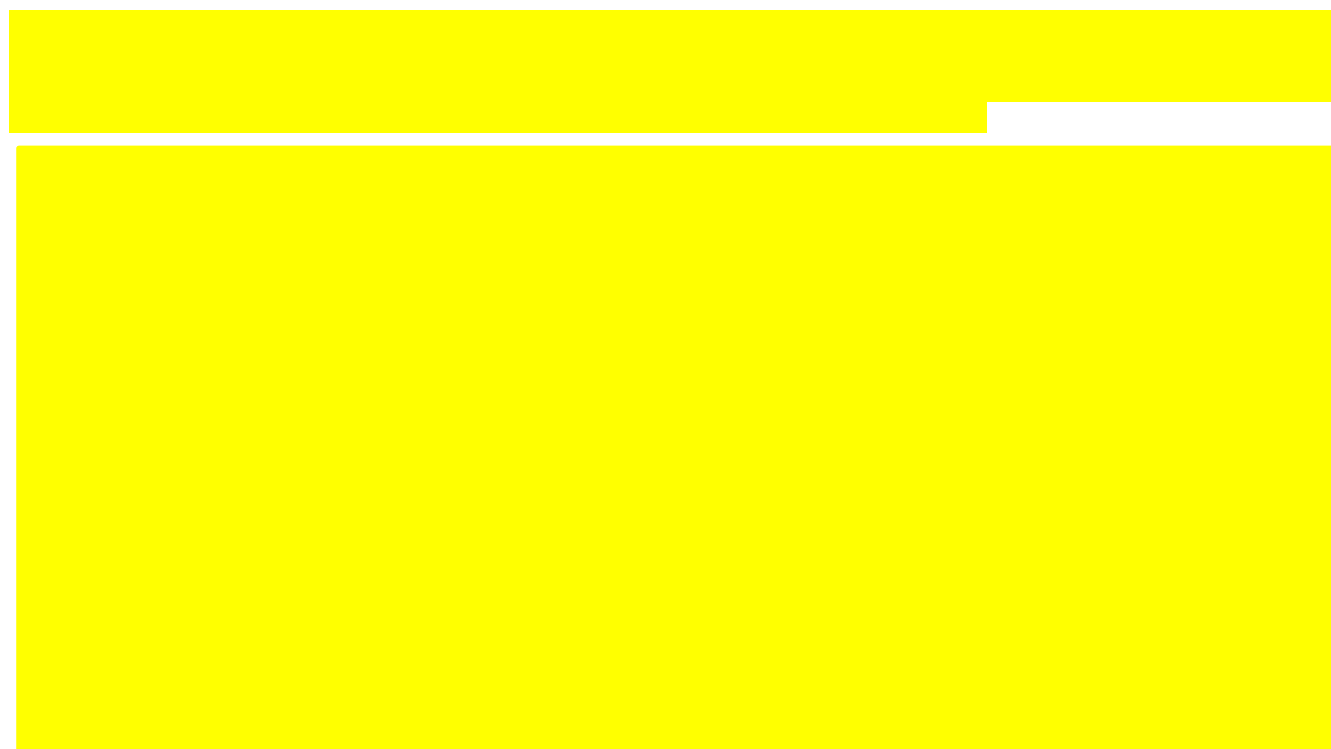
Parametr	Analiza podstawowa	Źródło danych
		Charakterystyka wyjściowa pacjentów z badania GO29365
	1,85*	
	74,86	

Przeżycie całkowite (OS)



Rysunek 4. Przyjęte w modelu krzywe przeżycia całkowitego wraz z ekstrapolacją danych

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)



Rysunek 5. Przyjęte w modelu krzywe przeżycia bez progresji choroby wraz z ekstrapolacją danych

Uwzględnione koszty

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące koszty bezpośrednie medyczne:

- koszty leków (w tym koszty wnioskowanej interwencji, komparatora i leków podawanych w kolejnych liniach leczenia);
- koszty przepisania i podania leków;
- koszty leczenia działań/zdarzeń niepożądanych;
- koszty leczenia wspomagającego;
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia.

Powyższe koszty oszacowano uwzględniając zużycie zasobów określone na podstawie danych pochodzących z: odpowiednich charakterystyk produktów leczniczych, [redacted] danych literaturowych, danych z badania klinicznego GO29365 oraz modelu globalnego. Poniżej przedstawiono uwzględnione koszty z perspektywy płatnika publicznego.

Koszty leków

Wnioskowane jest finansowanie produktu leczniczego Polivy (polatuzumab wedotyny) w ramach programu lekowego: „Leczenie opornego/nawrotowego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) (ICD-10 C83)”.

Wnioskowana cena zbytu netto preparatu Polivy wynosi [redacted]. Świadczeniobiorca w ramach programu lekowego otrzymuje lek bezpłatnie (całość kosztu pokrywa płatnik publiczny). W analizie uwzględniono zaproponowany dla preparatu Polivy instrument podziału ryzyka. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 3.1.2.1. „Wnioskowany sposób finansowania”. [redacted]

Koszty pozostałych leków uwzględnionych w modelu tj. bendamustyny, rytuksymabu oraz koszty leków stosowanych po progresji choroby przyjęto na podstawie komunikatu DGL dot. średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii, a także komunikatów DGL dot. wartości refundacji cen leków według kodów EAN.

Prawdopodobieństwo pozostania chorego w trakcie aktywnego leczenia (dla schematów POL+BR i BR) zaimplementowano poprzez uwzględnienie danych z badania GO29365 wykorzystując krzywą czasu do zakończenia leczenia (ang. time to end off treatment, TTOT).

Rodzaj schematów leczenia stosowanych po progresji, a także liczbę stosowanych cykli leczenia poszczególnymi schematami Wnioskodawca przyjął na podstawie [redacted]

Koszty przepisania i podania leków

Założono, że czas hospitalizacji potrzebny na leczenie schematem równy jest dawkowaniu substancji, która podawana jest najdłużej, bez względu na formę podania. Przyjęto, że cały kurs chemioterapii realizowany jest w warunkach szpitalnych w celu monitorowania chorego.

Koszty leczenia działań/ zdarzeń niepożądanych

W analizie uwzględniono działania/zdarzenia niepożądane stopnia 3. i 4. występujące w badaniu GO29365 (częstotliwość występowania działań/ zdarzeń niepożądanych u pacjentów stosujących wnioskowaną interwencję lub komparator).

Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych stopnia 3. i 4. oszacowano na podstawie Zarządzenia Nr 206/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 28 grudnia 2020 r. oraz Zarządzenia Nr 180/2019/DGL Prezesa NFZ z dnia 31 grudnia 2019 r. zmieniających zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii:

- procedura nr 5.08.05.0000013 - leczenie działań niepożądanych 3. stopnia oraz
- procedura nr 5.08.05.0000014 - leczenie działań niepożądanych 4. stopnia),

jako 54,01 PLN za każde z powyżej wymienionych świadczeń.

Koszt leczenia działań niepożądanych obliczono mnożąc częstość występowania danego działania/ zdarzenia niepożądanego przez jego koszt, a następnie sumując wyniki otrzymane dla poszczególnych działań/ zdarzeń niepożądanych.

Koszty leczenia wspomagającego

W analizie przyjęto zużycie zasobów związanych z leczeniem wspomagającym dla stanu wolnego od progresji i stanu progresji na podstawie modelu globalnego, a koszty na podstawie aktualnie obowiązujących zarządzeń Prezesa NFZ:

- Zarządzenia Nr 74/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna,
- Zarządzenia Nr 182/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 grudnia 2019 r. oraz Zarządzenia Nr 25/2020/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 28 lutego 2020 r. zmieniających zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna,
- Zarządzenia Nr 206/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 28 grudnia 2020 r. oraz Zarządzenia Nr 180/2019/DGL Prezesa NFZ z dnia 31 grudnia 2019 r. zmieniających zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii
- Zarządzenia nr 55/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 marca 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne.

Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia.

W analizie przyjęto, że w przypadku terapii POL+BR koszt monitorowania będzie rozliczany jako koszt świadczenia: diagnostyka w programie leczenia chłoniaków złośliwych – 1 rok terapii. Jest to roczny ryczałt za diagnostykę w programie lekowym B.12. „Leczenie chłoniaków złośliwych”.

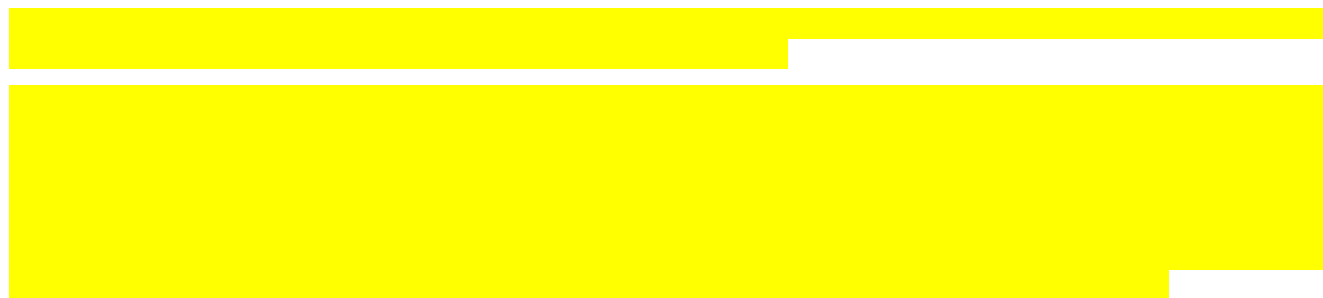
Tabela 48. Dane wejściowe do modelu Wnioskodawcy – koszty

Parametr	Wartość [PLN]		Źródło
Koszty leków			
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Oszacowania Wnioskodawcy na podstawie komunikatu DGL dot. średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii, a także komunikatów DGL dot. wartości refundacji cen leków według kodów EAN [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
Koszt Bendamustyny	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
Koszt rytuksymabu	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]

Parametr	Wartość [PLN]		Źródło
Koszty przepisania i podania leków			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia			
Całkowity koszt leczenia na chorego	POL+BR	80,43	Oszacowania Wnioskodawcy na podstawie częstości występowania zdarzeń niepożądanych w badaniu GO29365 [Sehn 2019] oraz Zarządzenia Nr 206/2020/DGL Prezesa NFZ i Zarządzenie Nr 180/2019/DGL Prezesa NFZ
	BR	51,31	
Koszty leczenia wspomagającego			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia			
Koszt przypadający na 1 cykl terapii w ramach programu lekowego	76,47		Świadczenie: Diagnostyka w programie leczenia chłoniaków złośliwych – 1 rok terapii
Koszt przypadający na 1 cykl terapii w ramach chemioterapii	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Użyteczności stanów zdrowia

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



W tabeli poniżej przedstawiono przyjęte użyteczności stanów zdrowia w analizie podstawowej przedstawione przez Wnioskodawcę.

Tabela 49. Dane wejściowe do modelu Wnioskodawcy – użyteczności

Stan zdrowia	Wartość użyteczności	Źródło/uwagi
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Dyskontowanie

W analizie podstawowej uwzględniono roczną stopę dyskontową wynoszącą 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 50. Wyniki analizy podstawowej. Porównanie POL+BR względem BR – perspektywa NFZ

Parametr	POL+BR	BR
Całkowity koszt terapii z RSS / bez RSS [PLN]		
Koszt technologii / leków z RSS / bez RSS [PLN]		
Koszt POL z RSS / bez RSS [PLN]		
Koszt podania technologii / leków		
Koszt leczenia działań/zdarzeń niepożądanych		
Koszt monitorowania i oceny skuteczności		
Koszt leczenia po progresji		
Koszt inkrementalny z RSS / bez RSS [PLN]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
LY		
Efekt inkrementalny LY [LYG]		
ICUR z RSS / bez RSS [PLN/QALY]		
ICER z RSS / bez RSS [PLN / LYG]		

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z przedstawieniem randomizowanego badania klinicznego, dowodzącego wyższości schematu POL+BR nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu (schemat BR) w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

¹⁹ 155 514 PLN/QALY

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. Ze względu na nieznaczne różnice w wynikach analizy z perspektywy NFZ i perspektywy wspólnej postanowiono przedstawić wyniki analizy wrażliwości wyłącznie z perspektywy NFZ. Dla analizy probabilistycznej przedstawiono wyniki wyłącznie w wariancie z RSS.

Deterministyczna analiza wrażliwości

Z oszacowań jednokierunkowej analizy wrażliwości wynika, że największy wpływ na wynik analizy ekonomicznej w wariancie uwzględniającym RSS dla porównania POL+BR z BR ma:

[Redacted text]

Tabela 51. Wybrane scenariusze i wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości - perspektywa NFZ

Wariant analizy wrażliwości	ICUR z RSS / bez RSS [PLN/QALY]	Zmiana procentowa względem sc. podstawowego z RSS / bez RSS*
Scenariusz podstawowy	[Redacted]	1
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

*obliczenia własne Agencji

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach analizy probabilistycznej uwzględniono parametry, które zdaniem Wnioskodawcy, mają największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej:

[Redacted text] W toku przeprowadzania probabilistycznej analizy wrażliwości Wnioskodawca wykonał 1 000 symulacji.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wskazały, że w dożywotnym horyzoncie czasowym analizy średnia różnica całkowitych kosztów stosowania POL+BR w porównaniu BR wyniosła [Redacted]

Przy aktualnym progu opłacalności kosztowej (155 514 PLN/QALY), prawdopodobieństwo opłacalności kosztowej technologii wnioskowanej wynosi

Rysunek 6. Wykres scatter plot (wykres rozrzutu na płaszczyźnie opłacalności) probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania POL+BR vs BR w wariancie z uwzględnieniem RSS z perspektywy NFZ

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

Tabela 52. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Dawkowanie i sposób podawania preparatu Polivy (polatuzumab wedotyny) są zgodne z aktualną ChPL. Wniosek dot. produktu leczniczego Polivy w postaci liofilizatu (który został zarejestrowany przez EMA). Dane dot. skuteczności i bezpieczeństwa POL+BR pochodzą z fazy badania GO29365 przeprowadzonej z preparatem polatuzumabu wedotyny w postaci płynu. W AKL przedstawiono dane z dodatkowej fazy II badania GO29365 w której oceniano nową formułację POL (postać liofilizowaną) + BR (ramię G oraz H).
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/?	Zasadność wyboru komparatora oceniono w rozdziale 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”. W AKL Wnioskodawcy przedstawiono porównanie POL+BR vs BR (dane z porównania bezpośredniego) oraz porównanie POL+BR vs PIX (dane z porównania pośredniego, przedstawione w ramach uzupełnień wymagań minimalnych). W ramach analizy ekonomicznej wykonano porównanie schematu POL+BR ze schematem BR, nie uwzględniono jako komparatora PIX (na dzień złożenia wniosku refundacyjnego lek nie był finansowany w ocenianym wskazaniu). Tym samym istnieje niespójność w doborze komparatorów pomiędzy AE i AKL. Należy jednak mieć na uwadze, że porównanie POL+BR vs BR opiera się na danych o większej wiarygodności (porównanie bezpośrednie) niż porównanie POL+BR vs PIX (porównanie pośrednie).
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Wnioskodawca jako technikę analityczną wybrał analizę użyteczności kosztów. Dodatkowo przedstawiono analizę efektywności kosztów oraz analizę kosztów i konsekwencji.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej (płatnik publiczny oraz świadczeniobiorcy).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Ocena skuteczności technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykonana w oparciu o przegląd systematyczny. Dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa schematu POL+BR w porównaniu ze schematem BR pochodzą z badania GO29365. Dane dot. częstości występowania działań/zdarzeń niepożądanych w stopniu od 3. do 4., które pojawiały się najczęściej w każdym z ramion badania GO29365 służące oraz krzywe TTOT (dot. czasu do zakończenia leczenia w badaniu GO29365) pochodzą z nieopublikowanych źródeł.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK/?	Istnieje rozbieżność pomiędzy czasem naliczania dekrementu użyteczności związanym z występowaniem zdarzeń niepożądanych a czasem naliczania kosztów związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych. Patrz komentarz analityków przedstawiony w rozdz.5.3.1. AWA "Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy".
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Przyjęto stopy dyskontowe zgodne z Wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przeгляд systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony poprawnie.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		[REDACTED]
		[REDACTED]
		[REDACTED]
		[REDACTED]
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację).

Ograniczenia analizy ekonomicznej według Wnioskodawcy:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy

Celem analizy było określenie opłacalności stosowania leku Polivy (polatuzumab wedotyny) stosowanego w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.

Wykonano analizę kosztów-użyteczności (CUA). Wybór techniki analitycznej Wnioskodawca uzasadnił wynikami badania GO29365. W badaniu wykazano istotną statystycznie przewagę POL+BR nad przyjętym komparatorem w zakresie OS i PFS w populacji docelowej. Wybór techniki analitycznej jest zasadny.

Parametry kliniczne uzyskane z badania, na których oparto analizę ekonomiczną modelowano poza ich horyzont, z czym wiąże się niepewność w stosunku do rzeczywistego stosunku kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych oszacowanych w analizie.

Struktura modelu

Przedstawiony w analizach Wnioskodawcy model zasadniczo w prawidłowy sposób oddaje przebieg modelowanego problemu zdrowotnego oraz jest dostosowany do wnioskowanego programu lekowego.

W dokumencie EPAR (analiza danych z mediany okresu obserwacji wynoszącej 22,3 mies.) oraz w rekomendacji NICE 2020 (analiza danych z mediany okresu obserwacji wynoszącej 30,0 mies.) poruszono kwestie związane z wypłaszczeniem krzywej przeżycia w ramieniu pacjentów leczonych z zastosowaniem POL+BR.

EMA zaznacza, iż początkowo istniały przesłanki możliwego *plateau* krzywej K-M dla PFS w ramieniu POL+BR, 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+BR 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 klinicznym.

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 u pacjentów leczonych polatuzumabem wedotyny 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.

W ramach szacowania kosztów wystąpienia zdarzeń niepożądanych uwzględniono koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, który jest naliczany jednorazowo. Przyjęta wartość, określona na podstawie zarządzenia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii dotyczy kosztu, którego rozliczanie jest dopuszczalne w dniach, w których wystąpiły zdarzenia kliniczne kwalifikowane do działań niepożądanych.

W celu określenia wpływu wskazanych nieściśłości dot. szacowania kosztów wystąpienia zdarzeń niepożądanych w rozdziale 5.3.4. „Obliczenia własne Agencji” przedstawiono odmienny sposób szacowania kosztów związanych z występowaniem zdarzeń niepożądanych. Wyniki obliczeń własnych Agencji wskazują, że przyjęcie poprawnego zdaniem Agencji sposobu naliczania ww. kosztów w niewielkim stopniu wpływa na wzrost wartości ICUR względem wyników analizy podstawowej Wnioskodawcy.

Technologie alternatywne

Jako komparator dla wnioskowanej terapii POL+BR uwzględniono schemat BR. Wg analityków Agencji dokonany wybór komparatora jest zasadny. Jednakże należy mieć na uwadze komentarz Agencji dot. przyjętego w analizie ekonomicznej komparatora przedstawiony z rozdziale 3.6. AWA „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.

Ponadto w analizie klinicznej przedstawiono porównanie POL+BR vs BR (porównanie bezpośrednie) i porównanie POL+BR vs PIX (porównanie pośrednie). W analizie ekonomicznej porównano POL+BR vs BR. Natomiast w AWB przyjęto, iż POL+BR będzie przejmował udziały BR

Tym samym dla wskazanych powyżej trzech analiz przyjęto różne komparatory, jednakże we wszystkich tych analizach wnioskowaną technologie porównano z POL+BR.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Podstawowe parametry dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa POL+BR względem schematu BR otrzymano na podstawie wielośrodkowego, otwartego, z randomizowaną II fazą badania GO29365. Główne wyniki badania zostały opublikowane w pracy: Sehn 2019. W AKL przedstawiono także zaktualizowane wyniki przedstawione w abstraktach Sehn 2019a oraz Sehn 2020. Badanie GO29365 zostało zarejestrowane na stronie ClinicalTrials.gov (numer identyfikacyjny: NCT02257567), na wskazanej stronie nie zostały opublikowane wyniki badania. Sponsorem badań była firma F Hoffmann-La Roche, podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Polivy. Dane wykorzystane w modelach Wnioskodawcy były aktualne na dzień złożenia wniosku refundacyjnego.

Nie wszystkie dane wykorzystane w analizie pochodzą z opublikowanych źródeł. Dane dot. częstości występowania działań/zdarzeń niepożądanych w stopniu od 3. do 4., które pojawiały się najczęściej w każdym oraz krzywe TTOT (dot. czasu do zakończenia leczenia w badaniu GO29365) pochodzą z nieopublikowanych źródeł.

Produkt leczniczy Polivy został dopuszczony do obrotu zgodnie z tzw. procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody dotyczące tego produktu leczniczego.

Główne ograniczenia badania GO29365 to fakt, iż było to badanie przeprowadzone: bez zaślepienia (badanie otwarte); z udziałem z niewielkiej, niejednorodnej grupy pacjentów pod względem rokowania; bez właściwej hipotezy (co jest dopuszczalne dla badań eksploracyjnych fazy II); bez oceny punktów końcowych związanych z jakością życia pacjentów oraz fakt, że przeżycie całkowite (OS) było eksploracyjnym punktem końcowym, niekontrolowanym prawdopodobieństwem popełnienia błędu pierwszego rodzaju.

Szczegółowe ograniczenia badania GO29365 przedstawiono w rozdz. 4.1.4. „Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy”.

Skuteczność i bezpieczeństwo

[Redacted content]

Do określenia kosztów leczenia działań/zdarzeń niepożądanych uwzględniono częstotliwość występowania działań/zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia na podstawie badania klinicznego GO29365, które zostały przedstawione w AKL Wnioskodawcy.

W celu określenia wpływu wskazanych nieścisłości w rozdziale 5.3.4. „Obliczenia własne Agencji” przedstawiono scenariusz, w którym uwzględniono częstotliwość występowania zdarzeń niepożądanych przedstawionych w AKL Wnioskodawcy dla szacowania dekrementu użyteczności związanego z ich występowaniem. Wyniki obliczeń własnych Agencji wskazują, że przyjęcie poprawnego zdaniem Agencji sposobu naliczania ww. dekrementu użyteczności w niewielkim stopniu wpływa na wzrost wartości ICUR względem wyników analizy podstawowej Wnioskodawcy.

Użyteczność

[Redacted content]

Koszty

[Redacted content]

W ramach kosztów terapii po progresji terapii nie uwzględniono kosztów stosowania PIX, choć była

to terapia najczęściej wskazywana przez ekspertów stosowana w III i IV linii leczenia R/R DLBCL. Na dzień złożenia wniosku PIX nie był refundowany w ocenianym wskazaniu. Jednakże na dzień złożenia wymagań minimalnych był refundowany (Wnioskodawca w ramach AKL przedstawił porównanie pośrednie dla POL+BR vs PIX).

W analizie nie uwzględniono kosztów przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych oraz terapii CAR-T. W opracowaniu ERG 2019 przygotowanym na potrzeby oceny produktu leczniczego Polivy przez NICE wskazano, iż pacjenci ramienu przypisanym do POL+BR terapię CAR-T zastosowano u dwóch pacjentów, u pacjentów przypisanych do schematu BR nie stosowano terapii CAR-T. W publikacji Sehn 2019 wskazano, iż u jednego pacjenta z ramienu POL+BR wykonano przeszczepienie komórek macierzystych, z kolei taką procedurę wykonano u dwóch pacjentów przypisanych do schematu BR.

Analiza wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano szeroki wachlarz parametrów wpływających na wynik końcowy analizy.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

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

Walidację wewnętrzną przeprowadzono poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości. Sprawdzono także, czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelu stanach sumują się do wartości zgodnych z założeniami modelu. Rozważono następujące równania:

W ramach walidacji wszystkie powyższe równania zostały spełnione. Ponadto w ramach walidacji wewnętrznej autorzy modelu globalnego ocenili dopasowanie wizualne parametrycznych krzywych przeżycia do surowych danych KM oraz dokonali weryfikacji wszystkich formuł obliczeniowych znajdujących się w modelu.

W ramach przeprowadzonego przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych analitycy Agencji odnaleźli publikację pełnotekstową, wyników analizy zaprezentowanych w abstrakcie Betts 2019 (Betts 2020) oraz publikację Patel 2020. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 54. Zestawienie wyników analiz ekonomicznych odnalezionych przez Agencję

Publikacja	Metodologia	Wyniki inkrementalne (POL+BR vs BR)
Patel 2020 <u>Konflikt interesów:</u> przedstawiono DK1 <u>Źródło finansowania:</u> American Society of Hematology Physician-Scientist Career Development Award	Interwencja: POL+BR vs BR Populacja: dorośli z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych Technika analityczna: analiza oparta na modelu Markova Horyzont czasowy: dożywotni Dyskontowanie: 3%/ rok (koszty i efekty) Kraj: Stany Zjednoczone Perspektywa: płatnika Źródła danych: badanie GO29365 i follow-up (1 rok)	Koszty inkrementalne: 92 641 USD Efekty zdrowotne inkrementalne: 1,76 QALY ICER: 52 519 USD/QALY
Betts 2020 <u>Konflikt interesów:</u> przedstawiono DK1 <u>Źródło finansowania:</u> Genentech Inc.; Analysis Group, Inc	Interwencja: POL+BR vs BR Populacja: dorośli z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (po co najmniej 1 wcześniejszej linii terapii) Technika analityczna: analiza efektywności kosztów (CEA) Horyzont czasowy: dożywotni (50 lat) Dyskontowanie: 3%/ rok (koszty i efekty) Kraj: Stany Zjednoczone Perspektywa: płatnika ("third-party payer's perspective") Źródła danych: badanie GO29365, data odcięcia danych: 15.03.2019 r.	LYG: 3,09 (4,4 vs 0,95) Inkrementalny efekt = 2,57 QALY (3,31 vs 0,73) Inkrementalny koszt= 92 329 USD ICER= 35 864 USD/QALY ICUR= 29 881 USD/LY

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Niniejsze obliczenia wynikają z ograniczeń do analizy Wnioskodawcy, opisanych przez analityków AOTMiT w rozdziale 5.3.1. „Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy” oraz rozdziale 5.3.2. „Ocena danych wejściowych do modelu”. W ramach obliczeń własnych testowano wpływ na wyniki analizy przyjęcia trzech scenariuszy. Pozostałych założeń Wnioskodawcy nie modyfikowano. Obliczenia wykonano w modelu ekonomicznym przekazanym przez Wnioskodawcę. Oszacowania wykonano dla wariantu z uwzględnieniem RSS z perspektywy płatnika publicznego.

W scenariuszu nr 1 przyjęto częstości występowania zdarzeń niepożądanych służące do szacowania wartości obniżek użyteczności z powodu ich występowania na podstawie tabeli nr 14 w AKL Wnioskodawcy, uwzględniając częstości występowania dla zdarzeń niepożądanych o stopniu nasilenia 3.- 4. lub ≥ 3 . W przypadku nieodnalezienia kategorii zdarzenia niepożądane we wskazanej powyżej tabeli przyjmowano wartość pierwotnie zaimplementowaną w modelu Wnioskodawcy. Szczegółowe wartości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 57. Wyniki obliczeń własnych Agencji

Scenariusz	Parametr	POL+BR	BR	Różnica	ICUR [PLN/QALY]	Zmiana % ICUR względem analizy podstawowej
Analiza podstawowa	Całkowity koszt terapii [PLN]					
	Efekt [QALY]					
Nr 1	Całkowity koszt terapii [PLN]					
	Efekt [QALY]					
Nr 2	Całkowity koszt terapii [PLN]					
	Efekt [QALY]					
Nr 3	Całkowity koszt terapii [PLN]					
	Efekt [QALY]					

Przyjęte w ramach obliczeń własnych Agencji scenariusze w niewielkim stopniu wpływają na wzrost wartości ICUR względem wyników analizy podstawowej Wnioskodawcy

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy było określenie opłacalności stosowania leku Polivy (polatuzumab wedotyny) stosowanego w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.

Wykonano analizę kosztów-użyteczności dla porównania z wybranym komparatorem – bendamustyną stosowaną w skojarzeniu z rytuksymabem. Wybór techniki analitycznej Wnioskodawca uzasadnił wynikami badania GO29365. W badaniu wykazano istotną statystycznie przewagę POL+BR nad przyjętym komparatorem w zakresie OS i PFS w populacji docelowej.

Największy wpływ na wynik analizy ekonomicznej miały wyższe koszty związane z terapią POL+BR, natomiast po stronie wyników zdrowotnych dłuższe modelowane przeżycie całkowite i przeżycie bez progresji choroby związane ze stosowaniem POL+BR.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu Wnioskodawcy

Cel analizy

„Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Polivy® (polatuzumab wedotyny) stosowanego w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem u dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Ponadto, w ramach niniejszej analizy oceniano etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Polivy® w przedstawionym wskazaniu.”

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tj. NFZ oraz świadczeniobiorcy (pacjenta).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto trzyletni horyzont czasowy (obejmujący okres od maja 2021 roku do kwietnia 2024 roku).

Populacja

Dorośli chorzy z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.

Wnioskowane warunki objęcia finansowaniem

W ramach uzgodnionego programu lekowego: „Leczenie opornego/nawrotowego chłoniaka z dużych komórek B (ICD-10: C83)”, w obrębie nowej grupy limitowej.

Scenariusze

W scenariuszu istniejącym założono brak finansowania leku Polivy (polatuzumab wedotyny) w ramach programu lekowego.

W scenariuszu nowym założono finansowanie leku Polivy (polatuzumab wedotyny) w ramach programu lekowego.

Warianty analizy

Analiza wpływu na budżet zawiera analizę wrażliwości wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych. Analiza została przeprowadzona m.in. dla parametrów modelu związanych z czasem trwania efektu, możliwością dzielenia dawki, kosztami: świadczeń, poszczególnych leków, wizyt, podania leków, monitorowania oraz zmienną masą ciała i wzrostem pacjentów.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową niniejszej analizy stanowią dorośli pacjenci z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, którzy spełniają kryteria włączenia do uzgodnionego programu lekowego.

Oszacowania liczebności populacji docelowej Wnioskodawca dokonał na podstawie [redacted]

Dawkowanie

W modelu uwzględniono dawkę POL+BR na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Polivy i projektu Programu lekowego oraz wyników badania klinicznego GO29365 (wykorzystano krzywe TTOT). Natomiast dawkowanie komparatorów (schemat BR) zostało określone na podstawie [redacted] oraz badania klinicznego GO29365 (wykorzystano krzywe TTOT).

Koszty

W AWB analogicznie jak w analizie ekonomicznej (patrz rozdział 5.1.2 „Dane wejściowe do modelu”) uwzględniono koszty: leków (w tym podawanych w kolejnych liniach leczenia), przepisania i podania leków, leczenia działań/zdarzeń niepożądanych, leczenia wspomagającego oraz diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia. Dodatkowo z uwagi na uwzględnienie w AWB komparatorów nieuwzględnionych w AE, koszty ich stosowania określono *de novo*. Uwzględniono zapisy zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 58 Parametry wejściowe do modelu Wnioskodawcy

Parametr	Wartość		Źródło
Liczebność populacji			
Horyzont czasowy	3 lata		Założenie Wnioskodawcy
Liczebność populacji docelowej (min-max)	w I roku	[redacted]	[redacted]
	w II roku	[redacted]	
	w III roku	[redacted]	

Udziały w rynku				
Scenariusz istniejący				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Scenariusz nowy				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Dawkowanie

Dawkowanie substancji w schemacie POL+BR	POL	6 cykli, 21 dni odstępu pomiędzy cyklami	1,8 mg/kg – 1 podanie w cyklu	ChPL Polivy, Badanie GO29365
	bendamustyna		90 mg/m ² – 2 podania w cyklu	
Dawkowanie komparatora BR	rytuksymab	6 cykli, 21 dni odstępu pomiędzy cyklami	375 mg/m ² – 1 podanie w cyklu	ChPL Polivy, Badanie GO29365
	bendamustyna		90 mg/m ² – 2 podania w cyklu	
	rytuksymab		375 mg/m ² – 1 podanie w cyklu	

Koszty leków

Koszty pozostałych leków w przeliczeniu na mg (średnia ważona) – perspektywa NFZ/wspólna	Wykaz A1		Dane DGL
	Metyloprednizolon	0,06 / 0,09 PLN	
	Deksametazon	0,64 / 0,71 PLN	
	Prednizolon	0,06 / 0,13 PLN	
	Wykaz C		
	Bendamustyna	1,58 PLN	
	Rytuksymab	4,17 PLN	
	Cytarabina	0,09 PLN	
	Cisplatyna	0,52 PLN	
	Etopozyd	0,16 PLN	
	Gemcytabina	0,05 PLN	
	Ifosfamid	0,11 PLN	
	Karboplatyna	0,22 PLN	
Cyklofosfamid	0,06 PLN		
Winkrystyna	25,19 PLN		

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 59. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min-max)	II rok (min-max)	III rok (min-max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku			
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym			

Tabela 60. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania Wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa płatnika publicznego z RSS / bez RSS (min-max) [mln PLN]		
	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący			
Koszt POL			
Koszt leków			
<u>Koszty sumaryczne*</u>			
Scenariusz nowy			
Koszt POL			
Koszt leków			
<u>Koszty sumaryczne*</u>			
Koszty inkrementalne			
Koszt POL			
Koszt leków			
<u>Koszty sumaryczne*</u>			



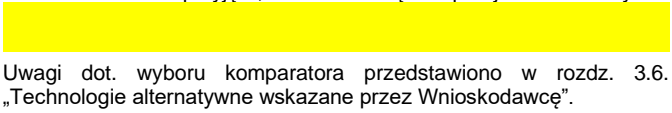
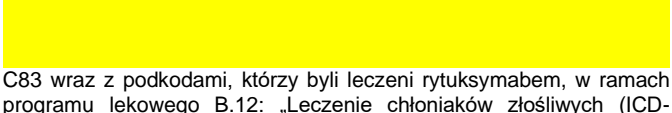
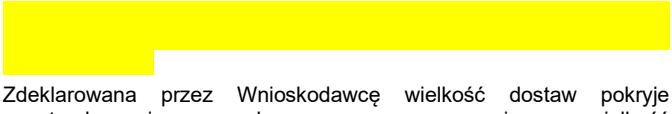
* biorąc pod uwagę kategorie kosztowe we wszystkich uwzględnianych zakresach świadczeń



Wyniki AWB z perspektywy wspólnej są zbieżne z wynikami z perspektywy NFZ. Szczegółowe wyniki analizy z perspektywy wspólnej Wnioskodawca przedstawił w arkuszu kalkulacyjnym.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 61. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	 Komentarz dot. liczebności populacji zawarto w rozdziale 6.3.1. „Ocena modelu Wnioskodawcy”.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Długość horyzontu czasowego obejmuje okres trzech lat. Wniosek refundacyjny dotyczy dwuletniego okresu obowiązywania decyzji o objęciu refundacją.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	 Komentarz dot. zmian w analizowanym rynku leków zawarto w rozdziale 6.3.1. „Ocena modelu Wnioskodawcy”.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	W analizie klinicznej przedstawiono porównanie POL+BR vs BR (porównanie bezpośrednie) i porównanie POL+BR vs PIX (porównanie pośrednie). W analizie ekonomicznej porównano POL+BR vs BR. Natomiast w AWB przyjęto, iż POL+BR będzie przejmował udziały BR  Uwagi dot. wyboru komparatora przedstawiono w rozdz. 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Biorąc pod uwagę liczbę możliwych do zastosowania schematów leczenia, liczbę linii leczenia w populacji docelowej, na podstawie otrzymanych danych NFZ, szacowanie liczebności populacji docelowej oraz przyszłej sprzedaży leku jest ograniczone. Jednakże można wskazać, że liczebność dorosłych chorych z DLBCL,  C83 wraz z podkodami, którzy byli leczeni rytuksymabem, w ramach programu lekowego B.12: „Leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10: C82, C83)”, tj. 1 287 (2018 rok) i 1 131 (2019 rok). W programie tym rytuksymab był podawany w skojarzeniu ze schematem CHOP – zalecanym do stosowania w I linii leczenia DLBCL w wytycznych klinicznych.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	 Zdeklarowana przez Wnioskodawcę wielkość dostaw pokryje zapotrzebowania zgodne z oszacowaniem wielkość populacji docelowej.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek wydawany bezpłatnie w ramach programu lekowego, zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wykonano analizę wrażliwości wartości skrajnych (ang. <i>extreme value analysis</i>), która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację).

Ograniczenia oraz założenia analizy wpływu na budżet wg Wnioskodawcy:

- „W obliczeniach niniejszej analizy założono stopniową kwalifikację chorych do leczenia. Przyjęto stopniową kwalifikację co jeden tydzień gdyż taki okres przyjęto jako cykl w modelowaniu przedstawionym w *Analizie ekonomicznej*. Prowadzi to do sytuacji, w której płatnik w danym roku poniesie większy koszt leczenia chorych rozpoczynających leczenie we wcześniejszej części roku niż chorych rozpoczynających leczenie w późniejszej części roku. Koszty leczenia chorych rozpoczynających leczenie w pierwszym roku będą przerzucane na drugi rok refundacji itd.”

”

6.3.1. Ocena modelu Wnioskodawcy

Populację docelową, wskazaną w analizie Wnioskodawcy stanowią dorośli chorzy z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.

W ramach walidacji wewnętrznej dostarczonego przez Wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji sprawdzili, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

Przedłożona przez Wnioskodawcę analiza wpływu na budżet oparta jest na założeniach i oszacowaniach analizy ekonomicznej (koszty uwzględnione w ramach AWB zostały zaimplementowane z oszacowań modelu ekonomicznego), z tego względu ograniczenia opisane w ramach analizy ekonomicznej mają zastosowanie również w przypadku analizy wpływu na budżet.

Liczebność populacji

Wg opinii ekspertów klinicznych, do których Agencja wystąpiła o opinię, obecna liczba w Polsce dorosłych pacjentów z nawrotowym/opornym DLBCL, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (stan ECOG 0-2, co najmniej 1 wcześniejsza linia leczenia) to: ok. 400 chorych [Prof. dr hab. n. med. Lidia Gil] i ok. 500 chorych [Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski].

Na podstawie danych NFZ można wskazać, że liczebność dorosłych chorych z DLBCL,

C83 wraz z podkodami, którzy byli leczeni rytuksymabem, w ramach programu lekowego B.12: „Leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10: C82, C83)”, tj. 1 287 (2018 rok) i 1 131 (2019 rok). W programie tym rytuksymab był podawany w skojarzeniu ze schematem CHOP – zalecanym do stosowania w I linii leczenia DLBCL w wytycznych klinicznych.

Rozpowszechnienie terapii

Wg opinii ekspertów klinicznych, do których Agencja wystąpiła o opinię, odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją to: 200 (z 400 tj. 50% - przypis analityka Agencji) [Prof. dr hab. n. med. Lidia Gil] oraz 70% [Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski].

Inne

Jednakże prof. dr hab. n. med. Lidia Gil wskazuje, że „Chemioterapia stosowana w przypadku opornego/nawrotowego chłoniaka to tzw. terapia ratunkowa. Istnieją różne schematy takiego leczenia, ich skuteczność jest porównywalna. Wybór pomiędzy schematami jest podyktowany stanem”.

6.3.2. Analiz wrażliwości

Celem oceny wiarygodności uzyskanych wyników oraz wpływu poszczególnych zmiennych na wynik końcowy analizy wpływu na budżet Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych. Szczegółowe zestawienie wartości parametrów modelu wykorzystanych w analizie wrażliwości do oceny niepewności wyników zawiera tabela poniżej.

Tabela 62. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych

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

Wyniki analizy wrażliwości

Tabela 63. Wyniki analizy wrażliwości Wnioskodawcy w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego oraz w wersji z uwzględnieniem RSS [mln PLN]

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

Tabela 64. Wyniki analizy wrażliwości Wnioskodawcy w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego oraz w wersji bez uwzględnienia RSS [mln PLN]

Nazwa parametru	Wariant lub opis scenariusza / Wartość dla zakresu zmienności	Wydatki inkrementalne			Procentowa zmiana wyniku względem analizy podstawowej		
		I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok

Nazwa parametru	Wariant lub opis scenariusza / Wartość dla zakresu zmienności	Wydatki inkrementalne			Procentowa zmiana wyniku względem analizy podstawowej		
		I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

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

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia wprowadzenia finansowania produktu leczniczego Polivy (polatuzumab wedotyny) u dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.



7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę

W celu wygospodarowania środków na refundację produktu leczniczego Polivy Wnioskodawca przedstawił rozwiązanie,

[Redacted text block]

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

Wygenerowane potencjalne oszczędności pozwolą na uwolnienie środków publicznych przewyższających szacowane w wariantcie maksymalnym z perspektywy płatnika publicznego wydatki płatnika wynikające z refundacji preparatu Polivy (polatuzumab wedotyny) w ramach uzgodnionego programu lekowego.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Wystąpiono o opinię do siedmiu ekspertów klinicznych i jednego stowarzyszenia pacjenckiego. Do dnia publikacji AWA otrzymano 3 opinie od ekspertów klinicznych, z czego dwie odpowiedzi, spełniała kryteria dot. konfliktów interesów. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do uzgodnionego programu lekowego.

Tabela 66. Uwagi do zaproponowanego programu lekowego wg ekspertów klinicznych

Część programu	Prof. dr hab. n. med. Lidia Gil Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii	Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski Kierownik Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego, dyrektor Instytutu Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, Państwowy Instytut Badawczy
Kryteria kwalifikacji	właściwe	Wymóg nie kwalifikowania się pacjenta do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych przy spełnianiu łącznie wszystkich pozostałych kryteriów powinien być rozumiany w ten sposób, że chociaż w chwili podejmowania decyzji o kwalifikacji chorego do programu lekowego jest on spełniony, to nie musi tak być w przyszłości i w razie uzyskania dobrej odpowiedzi na leczenie Polivy-BR i poprawy stanu chorego mogą ustąpić względne przeciwwskazania do przeszczepienia komórek krwiotwórczych, a pacjent może być następnie zakwalifikowany do takiej procedury, chociaż dotychczas to było niemożliwe z powodu oporności choroby. Taka interpretacja powinna być od początku uznana, aby w przyszłości nie było kontrowersji przy okazji ew. kontroli, czy kryteria kwalifikacji do programu były należycie spełnione.
Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu	właściwe	-
Schemat dawkowania leków w programie	Zgodny z CHPL	-
Badania przy kwalifikacji do leczenia	właściwe	-
Monitorowanie leczenia	właściwe	-
Określenie czasu leczenia w programie	właściwe	-
Kryteria wyłączenia z programu	właściwe	-
Monitorowanie programu	właściwe	-

Dodatkowo w uwagach prof. dr hab. n. med. Lidia Gil wskazała, że: „Obecnie ograniczone są możliwości skutecznego leczenia pacjentów z opornym/nawrotowym chłoniakiem DLBCL w grupie nie kwalifikującej się do przeszczepienia. Terapia CART jest pewną alternatywą dla wybranych pacjentów tak zdefiniowanych, jednak jest nier refundowana w Polsce”.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Polivy (polatuzumab wedotyny) 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, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>;
- Niderlandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Włochy – <https://www.aifa.gov.it/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono 09.04.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Polivy i polatuzumab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje ośmiu agencji HTA i/lub instytucji działających w ochronie zdrowia. Dodatkowo 04.05.2021 r. włączono rekomendację CADTH 2021, która została opublikowana 21.04.2021 r.

Odnaleziono pięć rekomendacji warunkowo pozytywnych (CADTH 2021, NCPE 2021, NICE 2020, SMC 2020 oraz ZIN 2020), w których jako warunek wskazuje się na konieczność poprawy efektywności kosztowej terapii lub dostarczenie polatuzumabu wedotyny zgodnie z odpowiednimi ustaleniami cenowymi.

Szwedzka Agencja TLV nie przedstawiła rekomendacji (nie rozstrzygnięto). W dokumencie wskazano, że na podstawie dostępnych danych bardzo trudno jest oszacować względny efekt POL+BR w stosunku do alternatywnych technologii i w związku z tym TLV przedstawiła analizę scenariuszy.

W rekomendacjach negatywnych (HAS 2020 i PBAC 2019) zwraca się m.in. uwagę na ograniczenia danych klinicznych oraz brak klinicznego znaczenia komparatora.

Dodatkowo na stronie AWMSG²⁰ odnaleziono informację, że produkt leczniczy Polivy spełnił kryteria wykluczenia ze względu na oceną prowadzoną przez NICE.

Na stronie IQWIG²¹ odnaleziono dokument, w którym wskazuje się, iż dodatkowe korzyści z leku sierociego uważa się za potwierdzone ze względu na jego rejestrację (status leku sierociego). Opracowanie IQWIG ogranicza się do oceny dokumentacji przedsiębiorstwa wyłącznie w odniesieniu do informacji o liczbie pacjentów w populacji docelowej i kosztach leczenia dla ustawowych zakładów ubezpieczeń zdrowotnych. Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 67. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Polivy (polatuzumab wedotyny)

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
CADTH 2021	<p>Komitet ekspertów pERC (Expert Review Committee) rekomenduje warunkowo finansowanie polatuzumabu wedotyny w skojarzeniu z BR w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, pod warunkiem spełnienia poniższych warunków:</p> <ul style="list-style-type: none"> • poprawy współczynnika efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu; • odniesienia się do oceny wykonalności – dot. analizy wpływu na budżet [ang. feasibility of adoption (budget impact) is addressed]. <p>Kwalifikujący się pacjenci powinni mieć dobry stan sprawności (PS) i oczekiwaną długość życia dłuższą lub równą 24 tygodniom. Pacjenci muszą być poddani wcześniej co najmniej 1 terapię. Leczenie POL+BR należy kontynuować</p>

²⁰ <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/polatuzumab-vedotin-polivy/> [dostęp: 16.04.2021 r.]

²¹ <https://www.iqwig.de/projekte/q20-01.html> [dostęp: 19.04.2021 r.]

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	<p>przez maksymalnie 6 cykli (21 dni w cyklu) lub do momentu wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności lub progresji choroby, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.</p> <p>pERC przedstawił to zalecenie, ponieważ był przekonany, że POL+BR może przynosić korzyści kliniczne w porównaniu z bendamustyną i rytuksymabem (BR) na podstawie klinicznie znaczącej poprawy odpowiedzi całkowitej (CR), PFS i OS; możliwy do nadzorowania profil toksyczności oraz potrzebę opcji leczenia, które prowadzą do długoterminowej kontroli R/R DLBCL. Jednak pERC przyznał, że ocena klinicznej korzyści netto POL+BR była niepewna. Ocena ta została oparta na jednym randomizowanym badaniu II fazy z ograniczoną liczebnością próby, w którym jako komparator zastosowano BR, co nie jest uważane za standard opieki w tej populacji w Kanadzie.</p> <p>pERC zgodził się, że POL+BR jest zgodny z wartościami dla pacjentów, ponieważ zapewniają dłuższą remisję i przeżycie oraz ma możliwe do kontrolowania skutki uboczne.</p> <p>pERC stwierdził, że przy przedstawionej cenie POL+BR nie był terapią kosztowo efektywną. pERC zauważył, że w przedłożonej ocenie ekonomicznej porównano POL+BR z zestawem schematów leczenia. Biorąc pod uwagę niepewność co do pośrednich danych naukowych i niewielki rozmiar próby z badania informującego o skuteczności POL+BR, pERC nie mógł określić oczekiwanej wielkości korzyści klinicznej związanej z POL+BR w porównaniu z koszykiem komparatorów (ang. basket comparator). Chociaż pERC nie był w stanie zidentyfikować wiarygodnego scenariusza podstawowego, pERC zauważył, że analizy eksploracyjne sugerują, że inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ICER) POL+BR był wyższy niż oszacowany przez sponsora.</p> <p>pERC zauważył, że ponowna analiza oceny wpływu na budżet sponsora przeprowadzona przez CADTH sugeruje, że wpływ na budżet wprowadzenia polatuzumabu wedotyny na rynek jest znaczny i niedoszacowany.</p>
HAS 2020	<p>Negatywna opinia dotycząca refundacji w skojarzeniu 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.</p> <p>Korzyść kliniczna (ang. clinical benefit) ze stosowania preparatu Polivy jest niewystarczająca, aby uzasadnić refundację technologii.</p> <p>Argumenty, na podstawie których wydano negatywną opinię:</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 liczby poprzednich linii leczenia (min: 1; maks: 7); • brak klinicznego znaczenia komparatora wybranego dla randomizowanej fazy (rytuksymab + bendamustyna - BR), 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 odsetka odpowiedzi całkowitych, oszacowanego na poziomie 40% u pacjentów leczonych POL+BR w porównaniu z 17,5% u pacjentów leczonych BR, biorąc pod uwagę brak równowagi obserwowany między tymi dwoma ramionami, który może faworyzować ramię POL+BR (szczególnie w odniesieniu do przyczyn niekwalifikowania się do przeszczepienia i czynników prognostycznych choroby); • brak zdecydowanego (ang. robust) wykazania wydłużenia przeżycia całkowitego w porównaniu z BR; • 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 oksaliplatyną (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>
NCPE 2021	<p>NCPE wydało zalecenie dotyczące efektywności kosztowej polatuzumabu wedotyny (Polivy®). Po dokonaniu oceny przedłożonej przez wnioskodawcę NCPE zaleca rozważenie refundowania polatuzumabu wedotyny (Polivy®), jeżeli można poprawić efektywność kosztową w stosunku do istniejących metod leczenia. Zalecenie to należy wziąć pod uwagę uwzględniając jednocześnie kryteria określone w ustawie o zdrowiu (Pricing and Supply of Medical Goods Act 2013).</p>
NICE 2020	<p>Polatuzumab wedotyny stosowany w skojarzeniu z BR jest rekomendowany do stosowania, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, jako opcja terapeutyczna w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Jest zalecany tylko wtedy, gdy firma dostarczy polatuzumab wedotyny zgodnie z ustaleniami handlowymi.</p>

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	<p>Powody, dla których komisja wydała zalecenie:</p> <p>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. Pacjentom tym można zaproponować rytuksymab z bendamustyną, chociaż nie jest to standardowa terapia stosowana w ramach NHS. Dowody kliniczne wskazują, że u osób otrzymujących polatuzumab wedotyny plus BR czas bez progresji choroby jest dłuższy niż u osób otrzymujących terapię bez polatuzumabu wedotyny. Dowody sugerują również, że pacjenci ci żyją dłużej.</p> <p>Uważa się, że polatuzumab wedotyny plus BR jest terapią przedłużającą życie u schyłku życia. Szacunki opłacalności mieszczą się w zakresie, który NICE uznaje za dopuszczalne wykorzystanie zasobów NHS. Dlatego stosowanie polatuzumabu wedotyny z BR jest rekomendowane.</p>
SMC 2020	<p>Polatuzumab wedotyny (Polivy) jest dopuszczony do tymczasowego użytku w ramach NHS Scotland oraz będzie podlegać bieżącej ocenie i ponownej ocenie w przyszłości.</p> <p>Wskazanie będące przedmiotem oceny: w skojarzeniu 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.</p> <p>W badaniu fazy Ib/II polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z BR istotnie zwiększał odsetek odpowiedzi całkowitych w porównaniu z samym schematem BR.</p> <p>Rekomendacja SMC ma zastosowanie wyłącznie w kontekście zatwierdzonej umowy ramach PAS (ang. patient access scheme), na podstawie której określono wyniki dotyczące opłacalności, zgodnie z którymi podjęto decyzję lub PAS/cenę katalogową, która jest równoważna lub niższa.</p>
TLV 2020	<p>TLV wskazuje, że wyniki badania GO29365 są związane z wysokim stopniem niepewności. Powyższe wynika z faktu, że było to badanie wczesnej fazy, obejmowało niewielką liczbę pacjentów i brakowało planu analizy statystycznej. Pacjenci leczeni BR mieli również chorobę o gorszym rokowaniu w porównaniu z pacjentami leczonymi produktem Polivy w skojarzeniu z BR.</p> <p>Na tej podstawie bardzo trudno jest oszacować względny efekt, tj. działanie leku Polivy w połączeniu z BR, w stosunku do alternatywnych technologii. W związku z tym TLV przedstawiła analizę scenariuszy, aby pokazać, jak wpływ na zyskany rok życia skorygowany o jakość, wpływa między innymi, zmienny relatywny efekt. Gdy Polivy jest dostępny tylko w opakowaniach po 140 mg, TLV szacuje, że koszt w przeliczeniu na rok życia skorygowany o jakość produktu Polivy w połączeniu z BR wynosi od 830 000 do 1 650 000 SEK w porównaniu z BR. Gdy dostępne będą opakowania 30 mg, szacunki te spadną do między 620 000 a 1 230 000 SEK za każdy zyskany rok życia skorygowany o jakość.</p>
ZIN 2020	<p>W związku z niepewnością (...) Zorginstituut uważa, że pozytywna rekomendacja bez określenia warunków jest niewłaściwa i dlatego zaleca negocjacje cenowe. Istnieją argumenty za negocjowaniem ceny poniżej wartości referencyjnej. Leczenie przedłuża życie i nie powoduje wyleczenia i nadal istnieje niepewność co do jakości życia w przeżytych dodatkowych miesiącach. Również ze względu na (...) niepewność co do efektywności, a co za tym idzie również opłacalności, wskazane jest negocjowanie ceny poniżej wartości referencyjnej.</p> <p>Ponadto brakujące dane długoterminowych i we właściwym czasie powinno zostać wydane nowe oświadczenie o kontynuacji refundacji leku. Możliwe jest również porozumienie cenowe z potwierdzeniem zapłaty, które stanowi, że zostanie zapłacona wyższa cena, gdy dostępnych będzie więcej dowodów. A jeśli tak nie jest, negocjacje będą musiały doprowadzić do jeszcze bardziej konkurencyjnej ceny. Wreszcie argumentem za negocjacjami cen jest to, że trwają badania nad stosowaniem tego leku w pierwszej linii leczenia, co może prowadzić do wzrostu liczby pacjentów.</p> <p>Biorąc wszystko pod uwagę, Zorginstituut radzi refundować Pola-BR (Polivy®) po negocjacjach ceny. Istnieją wyraźne powody, aby negocjować cenę poniżej wartości referencyjnej 80 000 EUR za QALY, biorąc pod uwagę niepewność, aspekt medyczno-etyczny dotyczący jakości życia oraz spodziewane rozszerzenie wskazania.</p>
PBAC 2019	<p>Wynik oceny: odrzucony.</p> <p>PBAC nie zalecił polatuzumabu wedotyny w skojarzeniu z BR w leczeniu pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (R/R DLBCL), którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia komórek macierzystych (SCT). PBAC uznał, że wiarygodność przedstawionych danych dotyczących skuteczności klinicznej była bardzo niepewna, ponieważ wyniki były prawdopodobnie zakłócone na korzyść POL+BR. Biorąc pod uwagę ograniczenia danych klinicznych, PBAC uznał, że szacowany inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ICER) był bardzo niepewny.</p> <p>Uzasadnienie (wybrane argumenty):</p> <ul style="list-style-type: none"> • PBAC nie zaakceptował BR jako komparatora, jako odpowiedni zastępczy komparator dla standardu opieki w R/R DLBCL. • PBAC uznał wyniki randomizowanej fazy badania GO29365, w którym porównywano POL+BR z BR, za niewiarygodne, biorąc pod uwagę niewielką liczbę pacjentów i różnice w wyjściowych czynnikach prognostycznych między grupami leczenia. • PBAC zwrócił uwagę, że badanie GO29365 wykazało korzyści z leczenia POL+BR w porównaniu z samym BR w zakresie odpowiedzi całkowitych (CR), PFS i OS. Jednak PBAC uznał, że brak równowagi czynników prognostycznych utrudnia ustalenie, czy obserwowany efekt leczenia można przypisać POL+BR.

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	<p>PBAC stwierdził, że wiarygodność przedstawionych danych dotyczących skuteczności klinicznej była niepewna, ponieważ wyniki były prawdopodobnie zakłócone na korzyść POL+BR.</p> <ul style="list-style-type: none"> • PBAC odnotował wyższy odsetek zdarzeń niepożądanych (AE) 3-4. stopnia, AE prowadzących do przerwania leczenia jakimkolwiek lekiem badanym, neutropenii ≥ 3. stopnia w ramieniu POL+BR w porównaniu do ramienia BR w randomizowanej fazie badania GO29365. Jednak PBAC uznał, że względne bezpieczeństwo może różnić się w praktyce klinicznej, ponieważ brak równowagi w wyjściowych czynnikach prognostycznych, o których mowa w paragrafie powyżej, budzi obawy co do prawdziwej częstości AE raportowanych dla POL+BR. • Ponadto PBAC wyraził obawy dotyczące możliwości zastosowania wyników badania GO29365 do proponowanej australijskiej populacji. PBAC zauważył, że populacja w Australii prawdopodobnie jest starsza i ma więcej chorób współistniejących niż uczestnicy badania GO29365, co może prowadzić do przeszacowania skuteczności i niedoszacowania AE, w stosunku do tych, które można by zaobserwować w praktyce klinicznej z POL+BR. • PBAC uznał, że model ekonomiczny był niewiarygodny ze względu na niepewność w podstawowych danych klinicznych z badania GO29365 i użycie BR jako wyznaczonego komparatora. Ponadto PBAC uznał, że ekstrapolacja niewiarygodnych danych z badania GO29365 (ze średnim czasem obserwacji wynoszącym 10,3 miesiąca) do 15 lat dodatkowo zwiększyła niepewność szacunków opłacalności.

CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; **HAS** – Haute Autorité de santé; **NCPE** - National Centre for PharmacoEconomics; **NICE** – National Institute for Health and Care Excellence; **PBAC** - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; **SMC** – Scottish Medicine Consortium; **TLV** - Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket; **ZIN** - Zorginstituut Nederland

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 68. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	Refundacja szpitalna bez ograniczeń	Nie
Belgia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Bułgaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Chorwacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Cypr	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Dania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Estonia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Francja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Grecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Hiszpania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niderlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Irlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Islandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Litwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Łotwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	100%	Refundacja szpitalna i apteczna bez ograniczeń	Nie
Norwegia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Portugalia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Rumunia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowenia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwajcaria	100%	Refundacja szpitalna bez ograniczeń	Nie
Szwecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Węgry	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Wielka Brytania	100%	Refundacja szpitalna bez ograniczeń	Nie
Włochy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy

W powyższej tabeli **pogrubioną czcionką** zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita. wg Komunikatu Prezesa Agencji: <http://www.aotm.gov.pl/www/komunikat-wykaz-krajow-pkb-zblizone-polska-2018/> [dostęp: 07.05.2021 r.].

Źródło: Wniosek refundacyjny dla Polivy (polatuzumab wedotyny), 140 mg, 1 fiol. proszku.

Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę terapia produktem leczniczym Polivy refundowana jest w 4 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), w tym w żadnym kraju o zbliżonym PKB do Polski. We wszystkich krajach, w których produkt leczniczy Polivy jest refundowany w ramach refundacji szpitalnej przy poziomie refundacji wynoszącym 100% (w Niemczech również w ramach refundacji aptecznej).

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 08.03.2021 r., znak PLR.4500.837.2020.12.AP (data wpływu do AOTMiT 08.03.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2021 poz. 523) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Polivy (polatuzumab wedotyny), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 140 mg, 1 fiol. proszku, kod EAN: 07613326024143;

w ramach programu lekowego „Leczenie opornego/nawrotowego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) (ICD-10 C83)”.

Problem zdrowotny

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B (DLBCL, ang. diffuse large B-cell lymphoma) to grupa nowotworów układu chłonnego wywodząca się z dojrzałych obwodowych limfocytów B, pochodzących z ośrodków rozmnażania.

Etiologia większości DLBCL pozostaje niewyjaśniona. Istnieje wiele czynników o udowodnionym związku przyczynowym z zachorowaniem, w tym środowiskowe, infekcyjne, immunologiczne i jatrogenne. Różnorodność cech morfologicznych, genotypowych, biologicznych i klinicznych stała się podstawą do podziału DLBCL na jednostki histokliniczne, warianty morfologiczne, podtypy immunohistochemiczne i podgrupy molekularne. Chłoniaki rozlane z dużych komórek B należą do chłoniaków agresywnych, w przebiegu których przeżycie chorych bez leczenia wynosi od kilku do kilkunastu miesięcy.

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B są najczęściej występującą grupą chłoniaków spośród wszystkich nowotworów układu chłonnego (ok. 35%), w tym chłoniaków agresywnych (ok. 80%). Chłoniaki rozlane z dużych komórek B stanowią 30–40% chłoniaków nieziarniczych (chłoniaków nie-Hodgkina).

Według danych KRN w Polsce w 2018 r. na chłoniaki nieziarnicze rozlane (ICD-10: C83) zachorowało 1 495 dorosłych (tj. od 20 r.ż.). Surowy współczynnik zachorowalności wyniósł 5,16/100 tys. u mężczyzn i 4,59/100 tys. u kobiet. Zgony stwierdzono łącznie wśród 567 osób (291 mężczyzn i 276 kobiet, wsp. surowy na 100 tys. mieszkańców wyniósł odpowiednio 1,99 u mężczyzn i 1,72 u kobiet).

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

Większość nawrotów pojawia się w pierwszych 3 latach trwania choroby, tylko 10% występuje później niż 5 lat od zakończenia leczenia. Rokowania pacjentów z nawracającym/opornym na leczenie DLBCL są słabe. Po niepowodzeniu terapii pierwszej linii, główną kwestią przy określaniu metody leczenia w drugiej linii jest to, czy pacjent jest kandydatem do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych. Wnioskowana populacja chorych obejmuje chorych którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Do przyczyn braku możliwości wykonania u chorego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych zalicza się m.in. podeszły wiek chorego, jego niekorzystny stan ogólny lub obecność chorób towarzyszących. Wyniki leczenia takich pacjentów, niekwalifikujących się do przeszczepienia (w tym pacjentów, u których doszło do nawrotu po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych), pozostają słabe, z medianą całkowitego przeżycia (OS) wynoszącą około 6 miesięcy. Należy zauważyć dodatkowo, że u chorych w podeszłym wieku stosowana intensywność dawki leków jest zwykle mniejsza niż u chorych młodszych, co także wpływa na rokowanie w tej grupie chorych.

Rekomendacje kliniczne

W odnalezionych wytycznych opisujących postępowanie w leczeniu nawrotowego/opornego (R/R) chłoniaka rozlanego z dużych komórek B, terapia polatuzumabu wedotyny w skojarzeniu z rytuksymabem i bendamustyną rekomendowana jest przez amerykańskie NCCN 2021 oraz wskazana jako wartościowa w polskich wytycznych

PTOK 2020. Europejskie wytyczne ESMO nie rekomendują terapii będącej przedmiotem oceny - należy jednak podkreślić, że wytyczne zostały opublikowane przed zarejestrowaniem polatuzumabu wedotyny przez EMA.

W polskich wytycznych PTOK 2020 nie przedstawiono rekomendowanych schematów chemioterapii możliwych do zastosowania w II linii leczenia nawrotowym/opornym (R/R) DLBCL. Jednakże wskazano, iż większość protokołów leczenia drugiej linii zawiera związki platyny i/lub ifosfamid. Zaleca się również, by leczenie ratunkowe zawierało przeciwciało anti-CD20 (rytuksymab). Ponadto przedstawiono informację, iż u chorych z R/R DLBCL, niekwalifikujących się do auto-HSCT, wartościową opcją terapeutyczną jest zastosowanie terapii będącej przedmiotem oceny, czyli polatuzumabu wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem. Po wykazaniu nieskuteczności co najmniej dwóch linii wcześniejszego leczenia, chorzy z R/R DLBCL mogą być leczeni piksantronem. U pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie II linii zalecany jest również udział w badaniach klinicznych nad nowymi cząsteczkami.

Wśród pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych w przypadku pierwszego nawrotu/progresji choroby wytyczne ESMO 2015 zalecają chemioterapię ratunkową opartą na związkach platyny i/lub gemcytabinie (R-GemOx), udział w badaniach klinicznych lub jeśli występują kolejne nawroty/progresja również leczenie paliatywne. Wytyczne wymieniają także piksantron, jednak w pierwszej kolejności zalecają włączanie pacjentów do badań klinicznych dla nowych leków. Zalecenia ESMO 2018 skupiające się na leczeniu osób starszych z DLBCL w przypadku nawrotu choroby wskazują, iż w przypadku pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych macierzystych, zalecane jest stosowanie schematów chemioterapii opartych na rytuksymabie (R-DHAP, R-ESHAP lub R-ICE) w zmniejszonej dawce, bądź schematu R-GemOx. Rekomendowane są również chemioterapeutyki stosowane w monoterapii, tj. bendamustyna lub piksantron.

Amerykańskie wytyczne NCCN 2021 zalecają u pacjentów z R/R DLBCL udział w badaniach klinicznych, terapię II i kolejnych linii, paliatywną radioterapię lub najlepsze leczenie podtrzymujące. Wśród preferowanych terapii II i kolejnych linii, wytyczne wskazują na zastosowanie terapii będącej przedmiotem oceny, czyli polatuzumabu wedotyny ± rytuksymab ± bendamustyna lub chemioterapię schematem gemcytabina i oksaliplatyna ± rytuksymab. Jako alternatywę do preferowanych schematów, NCCN zaleca zastosowanie: CEPP; CEPP; DA-EPOCH; GDP; gemcytabina, winorelbina ± rytuksymab; rytuksymab w monoterapii; tafasytamab ± lenalidomid. Dodatkowo w leczeniu określonych przypadków, oprócz substancji leczniczych wcześniej wymienionych, można także stosować: brentuksymab wedotyny; bendamustynę ± rytuksymab; ibrutynib; lenalidomid ± rytuksymab. 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 terapii anti-CD19 komórkami CAR-T (jeśli nie była stosowana wcześniej), udział w badaniu klinicznym, alternatywną terapię II lub kolejnych linii, paliatywną radioterapię zajętego miejsca lub najlepsze leczenie wspomagające. W III i kolejnych liniach leczenia (wliczając pacjentów z progresją choroby po transplantacji lub po terapii CAR-T) rekomendowana jest terapia selineksorem.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z rozporządzeniem ws wymagań minimalnych wybór komparatora (tj. schematu BR) należy uznać za zasadny. Jest to schemat wymieniany jako schemat użyteczny w określonych przypadkach w amerykańskich wytycznych NCCN 2021, finansowany w Polsce oraz wymieniany przez ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję, jako jedna z opcji terapeutycznych stosowanych w II linii leczenia R/R DLBCL. Brak jest ustalonego standardu postępowania w omawianej grupie chorych. Wykonanie porównań pośrednich z pozostałymi możliwymi do zastosowania terapii w omawianym wskazaniu wiązałaby się z dużą niepewnością.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Populacja wnioskowana to dorośli pacjenci z nawrotowym/opornym rozlanym chłoniakiem z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, w stanie ogólnym wg skali ECOG ≤2.

Wyniki analizy klinicznej pochodzą z publikacji Sehn 2019, dotyczącej badania GO29365, wielośrodkowego, otwartego badania, z randomizowaną II fazą porównującą bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo polatuzumabu wedotyny stosowanego w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (POL+BR) względem przyjętego przez Wnioskodawcę komparatora BR. W analizie uwzględniono dodatkowe dane z badania GO29365 przedstawione w abstrakcie konferencyjnym Sehn 2019a, Sehn 2020 oraz w dokumencie EMA 2019. Wzięto pod uwagę także wyniki pochodzące z dodanych do głównego badania, kohort (ramię G i H), w których pacjenci otrzymywali preparat polatuzumabu wedotyny w postaci liofilizatu. W ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa uwzględniono także opracowania wtórne w tym dane przedstawione do badania GO29365 w przeglądach systematycznych EUnetHTA 2020 oraz Thuresson 2021. Do analizy włączono

również 3 badania obserwacyjne: Segman 2021, Dimou 2021 i Smith 2021, w których przedstawiono dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa POL stosowanego w skojarzeniu z BR w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Dla porównania pośredniego uwzględniono badanie GO29365 (POL+BR) oraz PIX301 (PIX) z zastosowaniem techniki MAIC mającej na celu zmniejszenie różnic między badaniami i zapewnienie miarodajnych dowodów porównawczych.

Skuteczność kliniczna

ODPOWIEDŹ NA LECZENIE PO ZAKOŃCZENIU TERAPII

Ramiona POL+BR vs BR

Częstość występowania odpowiedzi całkowitej po zakończeniu terapii, ocenianej przez niezależny komitet oceniający, stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu. Ten punkt końcowy został także oceniony przez badacza (jako drugorzędowy punkt końcowy). Analiza wyników z mediany czasu obserwacji wynoszącej 22,3 miesiące wykazała znamienne statystyczną przewagę POL+BR względem BR w częstości występowania odpowiedzi całkowitej (wg IRC 40,0% vs 17,5%, wg badacza 42,5% vs 15,0%).

Istotną statystycznie przewagę grupy badanej nad kontrolną zaobserwowano w populacji ogólnej, także w przypadku oceny obiektywnej odpowiedzi na leczenie przez IRC (odpowiednio 45,0% vs 17,5% chorych) i badacza (47,5% vs 17,5% chorych), choroby stabilnej ocenianej przez niezależny komitet oceniający (15,0% vs 2,5%) oraz progresji choroby ocenianej przez badacza (30,0% vs 65,0%).

Ramię POL (postać liofilizatu)+BR

okresie obserwacji, całkowitą odpowiedź na leczenie w ramieniu G + H stwierdzono u 39,6% pacjentów.

NAJLEPSZA ODPOWIEDŹ NA LECZENIE

Ramiona POL+BR vs BR

Wykazano istotną statystycznie przewagę grupy badanej nad kontrolną w populacji ogólnej w przypadku oceny obiektywnej i całkowitej odpowiedzi na leczenie, oceniane w ramach najlepszej odpowiedzi na leczenie ocenianej przez IRC (odpowiednio 62,5% vs 25,0% oraz 50,0% vs 22,5%) a także przez badacza (odpowiednio 70,0% vs 32,5% oraz 57,5% vs 20,0%) dla 22,3-miesięcznej mediany okresu obserwacji. Progresja choroby wg oceny IRC występowała w badaniu rzadziej w grupie otrzymującej POL+BR (15,0%) niż w grupie otrzymującej BR (20,0%), jednak różnica między grupami nie była istotna statystycznie. W ocenie badacza progresja choroby również występowała rzadziej w grupie badanej (17,5%) względem grupy kontrolnej (55,0) i był to wynik istotny statystycznie.

Ramię POL (postać liofilizatu)+BR

okresie obserwacji najlepszą obiektywną odpowiedź na leczenie i całkowitą odpowiedź uzyskano u prawie 56,6% i 52,8% chorych (wg oceny IRC)

DOR

Ramiona POL+BR vs BR

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie w populacji ITT (mediana czasu obserwacji 22,3 mies.) była dłuższa w grupie badanej niż kontrolnej niezależnie od tego kto dokonywał oceny (badacz czy komitet oceniający), jednakże znamienne statystycznie różnicę odnotowano między grupami tylko w przypadku oceny według badacza (HR= 0,44; [95% CI: 0,20; 0,95]).

Według danych przedstawionych dla dłuższego okresu obserwacji (tj. 30 miesięcy) mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie u chorych wykazujących odpowiedź i u chorych wykazujących potwierdzoną odpowiedź na leczenie był dłuższy w grupie badanej (mediana wynosiła odpowiednio 12,7 i 27,9 mies.) niż w kontrolnej (mediana wynosiła odpowiednio 4,1 i 12,7 mies.). Tylko różnica między grupami dla mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie u chorych wykazujących odpowiedź była istotna statystycznie (HR= 0,42 [95% CI: 0,19; 0,91]).

Ramię POL (postać liofilizatu)+BR

okresie obserwacji mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła

PFS

Ramiona POL+BR vs BR

Oceny przeżycia wolnego od progresji choroby dokonywał zarówno niezależny komitet oceniający (drugorzędowy punkt końcowy) jak i badacz (eksploracyjny punkt końcowy). Dane z tego punktu końcowego są dostępne dla trzech okresów obserwacji: 22,3 miesięcy, 30 miesięcy oraz 42,9 miesięcy.

- 22,3 miesięcy: w ocenie niezależnego komitetu mediana PFS w populacji ogólnej wynosiła 9,5 mies. w grupie badanej i 3,7 mies. w grupie kontrolnej. Różnica median czasu przeżycia wolnego od progresji w ocenie IRC wyniosła 5,8 miesięcy z istotnym statystycznie parametrem HR= 0,36 (95% CI: 0,21; 0,63).
- 30 miesięcy: według danych przedstawionych w tym abstrakcie w populacji ogólnej mediana PFS wynosiła w ocenie badacza 7,5 miesiąca w grupie badanej i 2,0 mies. w grupie kontrolnej, HR wyniósł 0,33 (95%CI: 0,20; 0,56) i był to wynik istotny statystycznie.
- 42,9 miesięcy: mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 9,2 miesiąca (95% CI: 6,0; 13,0) w grupie badanej w porównaniu do 3,7 miesięcy (95%CI: 2,1; 4,5) w grupie kontrolnej z istotnym statystycznie parametrem HR= 0,4 (95%CI: 0,2; 0,7).

Ramię POL (postać liofilizatu)+BR

Mediana PFS oceniana przez niezależny komitet oceniający kohorty G + H wyniosła 6,1 miesiąca (95% CI: 5,1; 8,0) , natomiast w ocenie badacza

OS

Ramiona POL+BR vs BR

Zgodnie z danymi przedstawionymi dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 22,3 miesiące, mediana czasu przeżycia była dłuższa w grupie badanej w porównaniu do kontrolnej i wynosiła odpowiednio 12,4 miesiąca do 4,7 miesiąca. Współczynnik ryzyka wyniósł 0,42 (95%CI: 0,24; 0,75) i był to wynik istotny statystycznie. Wyniki te, zostały potwierdzone przy medianę czasu obserwacji wynoszącej 42,9 miesiąca, mediana OS w grupie chorych stosujących POL+BR wyniosła 12,4 miesiąca, a w grupie pacjentów stosujących BR 4,7 miesiąca, ze znamienym statystycznie HR równym 0,4 (95%CI: 0,2; 0,7).

Ramię POL (postać liofilizatu)+BR

Mediana OS dla najdłuższego okresu obserwacji w kohorcie G + H wyniosła 11 miesięcy. Wnioskodawca zaznaczył, że dane dotyczące OS dla ramienia G+H są niedojrzałe.

EFS

Ramiona POL+BR vs BR

Zgodnie z danymi z 22,3-miesięcznej mediany okresu obserwacji, czas przeżycia wolnego od zdarzenia w ocenie badacza (eksploracyjny punkt końcowy), był dłuższy w grupie badanej niż kontrolnej i wynosił odpowiednio 6,4 mies. oraz 2 mies., z HR= 0,3 (95%CI: 0,18; 0,50), który był znamieny statystycznie.

Skuteczność - badania obserwacyjne

PFS

Wyniki dotyczące mediany przeżycia bez progresji choroby w badaniach Dimou 2021 i Smith 2021 są niższe w porównaniu do rezultatów osiągniętych w badaniu klinicznym GO29365 i wynoszą one odpowiednio: 4,0 mies. (2,3; 5,8) i 2,0 mies. Wynik PFS z badania Segman 2020 pochodziły z ogólnej kohorty badania uwzględniającej również grupę otrzymującą POL+R, dlatego odstąpiono od ich przedstawienia w analizie.

OS

W badaniach obserwacyjnych wyniki mediany przeżycia całkowitego przedstawiają się następująco: Dimou 2021 – 8,5 mies. (3,1; 13,8), Smith 2021 – 5,3 mies. Wynik OS z badania Segman 2020 pochodziły z ogólnej kohorty badania uwzględniającej również grupę otrzymującą POL+R, dlatego odstąpiono od ich przedstawienia w analizie. Wyniki dotyczące OS w powyższych badaniach obserwacyjnych są niższe w porównaniu do wyników osiągniętych w badaniu klinicznym GO29365.

ORR

Dane dotyczące ORR w badaniach obserwacyjnych Segman 2020, Dimou 2021 i Smith 2021 wynoszą odpowiednio (%): – 62,5, 48,0, 50,0. Otrzymane wyniki były w większości niższe względem danych z badania GO29365 (w badaniu Segman 2020 osiągnięto identyczną wartość ORR jak w badaniu głównym). Warto podkreślić, iż w badaniu Dimou 2021 oceniono również odpowiedź na leczenie po zakończeniu leczenia (EOT), gdzie ORR wyniósł 40% i była to wartość niższa niż otrzymana w badaniu głównym (45%).

CR

Dane dotyczące występowania odpowiedzi całkowitej w badaniach obserwacyjnych przedstawiają się następująco (%): Segman 2020 – 37,5, Dimou 2021 – 28,0, Smith 2021 – 24,0. Otrzymane wyniki były niższe względem wyników z badania GO29365. Warto podkreślić, iż w badaniu Dimou 2021 oceniono również odpowiedź na leczenie po zakończeniu leczenia (EOT), gdzie CR wyniósł 23% i była to wartość niższa niż otrzymana w badaniu głównym (40%).

Skuteczność – porównanie pośrednie

CR

Szacowany nieważony, odsetek chorych z odpowiedzią całkowitą (CR) po zakończeniu terapii leczonych POL+BR wyniósł 66,7% (95% CI: [43,0; 81,9]) w porównaniu z 20,0% (95% CI: [11,4; 31,3]) dla piksantronu. Szacunkowa nieważona różnica wskaźnika CR wynosi 46,7% (95% CI: 22,7; 67,9). W ramach analizy wykonano MAIC dla każdego z poszczególnych, wcześniej wybranych czynników prognostycznych. Ważona efektywna liczebność próby (ESS, ang. effective sample size) w badaniu GO29365 po dopasowaniu względem wieku, stanu sprawności wg ECOG, oporności na leczenie, i wcześniejszego przeszczepienia komórek macierzystych (SCT) mieściła się w zakresie od 9,1 do 21,0, a ważona różnica w częstości CR wahała się od 46,5% do 60,2% przy wszystkich dolnych granicach przedziałów ufności powyżej 0.

OS

Szacunkowa nieważona mediana przeżycia całkowitego (OS) dla chorych leczonych POL+BR wyniosła 32 miesiące w porównaniu z 10,2 miesiąca dla chorych leczonych PIX. Nieważony HR oparty na modelu Coxa (POL+BR vs PIX) wynosił 0,30 (95% CI: 0,12; 0,76). Szacunkowa ważona mediana OS dla chorych leczonych POL+BR wyniosła 32 miesiące dla wszystkich ocenianych czynników prognostycznych, a wartości HR wahały się od 0,18 do 0,31. Dla każdego oddzielnego porównania górny przedział ufności był poniżej 1.

Analiza bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo – badania kliniczne

Ramiona POL+BR vs BR

W badaniu GO29365 (dane z mediany okresu obserwacji 22,3 miesięcy) zdarzenia niepożądane związane z lekiem prowadzące do zgonu ogółem odnotowano u 5,1% chorych w grupie badanej i 2,6% chorych w grupie kontrolnej. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu ogółem wystąpiły u 23,1% osób z ramienia POL+ BR i u 28,2% pacjentów z ramienia BR (różnica między grupami nie była istotna statystycznie). Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u 64,1% chorych w grupie badanej i u 61,5% chorych w grupie kontrolnej. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły w badaniu u wszystkich chorych w grupie badanej i u 97% chorych w grupie kontrolnej. Zdarzenia niepożądane o 3-4. stopniu nasilenia wystąpiły w obu grupach, odpowiednio u 85% w grupie badanej i u około 72% pacjentów w grupie kontrolnej. Różnice w powyższych wynikach nie były istotne statystycznie.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania leczenia ogółem wystąpiły w badaniu u 33,3% chorych z grupy badanej i 10,3% chorych z grupy kontrolnej. Różnica między grupami była istotna statystycznie (na niekorzyść grupy badanej).

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia w grupie POL+BR należały niedokrwistość (53,8%), neutropenia (53,8%), trombocytopenia (48,7%) i neuropatia obwodowa (43,6%), natomiast w grupie BR były to nudności (41,0%), neutropenia (38,5%) i zmęczenie (35,9%). Istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej obserwowano niedokrwistość o dowolnym stopniu nasilenia (53,8% vs 25,6% chorych), zaburzenia układu nerwowego ogółem o dowolnym stopniu nasilenia (51,3% vs 28,2%), limfopenię o dowolnym i 3.-4. stopniu nasilenia (12,8% vs 0,0%), neuropatię obwodową o dowolnym stopniu nasilenia (43,6% vs 7,7%), obwodową neuropatię czuciową o dowolnym stopniu nasilenia (15,4% vs 0,0%) i zaburzenia naczyniowe ogółem o ≥ 3 . stopniu nasilenia (15,4% vs 0,0%).

Ramię POL (postać liofilizatu)+BR

W zbiorczej analizie obejmującej chorych z ramienia G+H, w okresie obserwacji wynoszącym

Zdarzenia niepożądane ogółem o dowolnym stopniu nasilenia w ramieniu G w 8,4-miesięcznym okresie obserwacji wystąpiły u 100% chorych, w tym o 3. – 4. stopniu nasilenia u 78,6% chorych.

Najczęściej (>20%) zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi w tej grupie były nudności (42,9%), neutropenia (33,3%), biegunka (33,3%), gorączka (31,0%), zmniejszenie apetytu (28,6%), zaparcia (23,8%), wymioty (23,8%) i niedokrwistość (21,4%). Najczęściej (> 10%) zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia ≥ 3 wg CTCAE w tym ramieniu były neutropenia (26,2%), gorączka neutropeniczna (16,7%) i trombocytopenia (14,3%).

Bezpieczeństwo - badania obserwacyjne

W badaniach obserwacyjnych ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona na podstawie występowania m.in.: zgonu z powodu działań/zdarzeń niepożądanych, co zaobserwowano u 2 pacjentów w badaniu Segman 2020 i u 6 pacjentów w badaniu Dimou 2021. Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia odnotowano w badaniu Dimou 2021 i wystąpiły one u 32 pacjentów (55,2%). Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych zaobserwowano u 9 chorych (15,5%) z badania Dimou 2021 i u 8 pacjentów (12%) z badania Smith 2021. Najczęstszymi zdarzeniami ≥ 3 stopnia w badaniu Segman 2020 i Dimou 2021 były odpowiednio: anemia 10 (31%) vs neutropenia 20% (35%), neutropenia 10 (31%) vs trombocytopenia 12 (21%), infekcje 9 (28%) vs 8 (14%), gorączka neutropeniczna 8 (25%) vs 7 (12%). W badaniach Segman 2020 i Smith 2021 zastosowano dodatkową terapię czynnikami stymulującymi tworzenie kolonii granulocytów, dodatkowo w Smith 2021 około 26% i 17% chorych wymagało transfuzji odpowiednio koncentratu krwinek czerwonych oraz płytek krwi. W badaniu Dimou 2021 pacjenci po zakończeniu leczenia POL+BR otrzymywali kolejną terapię, która obejmowała m.in.: chemoimmunoterapię, lenalidomid, radioterapię, ASCT, niwolumab oraz CAR-T, natomiast druga terapia po POL+BR obejmowała chemoimmunoterapię, ibrutynib, radioterapię, allo-SCT, bortezomib oraz brentyksymab vedotin.

Bezpieczeństwo – porównanie pośrednie

W porównaniu pośrednim POL+BR vs PIX nie uwzględniono wyników dotyczących oceny bezpieczeństwa.

Przegląd systematyczny EUnetHTA 2020

W przeglądzie systematycznym EUnetHTA 2020 przedstawiono wyniki z badania GO2935 z podziałem na dwie subpopulacje względem wcześniejszych linii leczenia. Subpopulacja PICO 1a z dorosłymi pacjentami z R/R DLBCL niekwalifikujący się do SCT, po niepowodzeniu terapii I rzutu oraz subpopulacja PICO 1b pacjenci z tym samym stanem chorobowym co powyżej wskazanym, ale po niepowodzeniu II lub więcej linii leczenia. W subpopulacji PICO 1a wyniki niestratyfikowanej analizy względem czasem trwania odpowiedzi na wcześniejszą terapię wykazały różnicę w całkowitym OS i PFS na korzyść polatuzumabu + BR w porównaniu z BR. Analizy stratyfikowane nie wykazały różnic w tych punktach końcowych między leczonymi grupami. W subpopulacji PICO 1b. analizy porównujące leczone grupy pod względem przeżycia całkowitego i PFS wykazały różnicę na korzyść polatuzumabu + BR w porównaniu z BR w wariancie z i bez stratyfikacji. Autorzy przeglądu wskazują na wysokie ryzyko błędu systematycznego.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy było określenie opłacalności stosowania leku Polivy (polatuzumab vedotyny) stosowanego w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.

Wykonano analizę kosztów-użyteczności dla porównania z wybranym komparatorem – bendamustyną stosowaną w skojarzeniu z rytuksymabem. Wybór techniki analitycznej Wnioskodawca uzasadnił wynikami badania GO29365. W badaniu wykazano istotną statystycznie przewagę POL+BR nad przyjętym komparatorem w zakresie OS i PFS w populacji docelowej.

[redacted]

[redacted]

W związku z przedstawieniem randomizowanego badania klinicznego, dowodzącego wyższości schematu POL+BR nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu (schemat BR) w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Największy wpływ na wynik analizy ekonomicznej miały wyższe koszty związane z terapią POL+BR, natomiast po stronie wyników zdrowotnych dłuższe modelowane przeżycie całkowite i przeżycie bez progresji choroby związane ze stosowaniem POL+BR.

[redacted]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia wprowadzenia finansowania produktu leczniczego Polivy (polatuzumab wedotyny) u dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Wystąpiono o opinię do siedmiu ekspertów klinicznych i jednego stowarzyszenia pacjenckiego. Do dnia publikacji AWA otrzymano 3 opinie od ekspertów klinicznych, z czego dwie odpowiedzi, spełniała kryteria dot. konfliktów interesów. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do uzgodnionego programu lekowego.

Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski wskazuje, że: „Wymóg nie kwalifikowania się pacjenta do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych przy spełnianiu łącznie wszystkich pozostałych kryteriów powinien być rozumiany w ten sposób, że chociaż w chwili podejmowania decyzji o kwalifikacji chorego do programu lekowego jest on spełniony, to nie musi tak być w przyszłości i w razie uzyskania dobrej odpowiedzi na leczenie Polivy-BR i poprawy stanu chorego mogą ustąpić względne przeciwwskazania do przeszczepienia komórek krwiotwórczych, a pacjent może być następnie zakwalifikowany do takiej procedury, chociaż dotychczas to było niemożliwe z powodu oporności choroby. Taka interpretacja powinna być od początku uznana, aby w przyszłości nie było kontrowersji przy okazji ew. kontroli, czy kryteria kwalifikacji do programu były należycie spełnione.”

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Wyszukiwanie przeprowadzono 09.04.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Polivy i polatuzumab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje ośmiu agencji HTA i/lub instytucji działających w ochronie zdrowia. Dodatkowo 04.05.2021 r. włączono rekomendację CADTH 2021, która została opublikowana 21.04.2021 r.

²² 155 514 PLN/QALY

Odnaleziono pięć rekomendacji warunkowo pozytywnych (CADTH 2021, NCPE 2021, NICE 2020, SMC 2020 oraz ZIN 2020), w których jako warunek wskazuje się na konieczność poprawy efektywności kosztowej terapii lub dostarczenie polatuzumabu wedotyny zgodnie z odpowiednimi ustaleniami cenowymi.

Szwedzka Agencja TLV nie przedstawiła rekomendacji (nie rozstrzygnięto). W dokumencie wskazano, że na podstawie dostępnych danych bardzo trudno jest oszacować względny efekt POL+BR w stosunku do alternatywnych technologii i w związku z tym TLV przedstawiła analizę scenariuszy.

W rekomendacjach negatywnych (HAS 2020 i PBAC 2019) zwraca się m.in. uwagę na ograniczenia danych klinicznych oraz brak klinicznego znaczenia komparatora.

Dodatkowo na stronie AWMSG odnaleziono informację, że produkt leczniczy Polivy spełnił kryteria wykluczenia ze względu na oceną prowadzoną przez NICE.

Na stronie IQWIG odnaleziono dokument, w którym wskazuje się, iż dodatkowe korzyści z leku sierocego uważa się za potwierdzone ze względu na jego rejestrację (status leku sierocego). Opracowanie IQWIG ogranicza się do oceny dokumentacji przedsięwzięcia wyłącznie w odniesieniu do informacji o liczbie pacjentów w populacji docelowej i kosztach leczenia dla ustawowych zakładów ubezpieczeń zdrowotnych.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez Wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 69. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
W ramach wszystkich analiz		
<p>1. Przegląd systematyczny badań pierwotnych powinien zawierać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną (§4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Dla prawidłowości przeprowadzanego procesu HTA, kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym. Ustawa refundacyjna wskazuje, że ocenianą technologię należy porównać z innymi możliwymi do zastosowania w danym stanie klinicznym procedurami medycznymi we wnioskowanym wskazaniu, w tym, o ile występują, finansowanymi ze środków publicznych. Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 r. precyzują, że komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być właśnie istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.</p> <p>Zgodnie z wytycznymi klinicznymi [redacted]. Ponadto od listopada 2020 r. obowiązuje nowa treść programu lekowego B.93 dla p ksantronu i w porównaniu z poprzednią treścią programu, nie uwzględnia ona w kryteriach kwalifikacji wymagania mówiącego o braku przeciwwskazań do konsolidacji leczenia z wykorzystaniem procedury przeszczepienia komórek macierzystych u pacjentów włączanych do programu. Tym samym piksantron jest obecnie refundowany również w populacji docelowej dla leku Polivy. Biorąc powyższe pod uwagę w ramach przedłożonych analiz zasadnym jest przeprowadzenie porównań również z innymi niż rytuksymab i bendamustyna schematami chemioterapii refundowanymi i stosowanymi najczęściej w populacji docelowej, stanowiącymi praktykę kliniczną, oraz z p ksantronem.</p>	TAK	Uwagi dot. wyboru komparatora przedstawiono w rozdz. 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.
W ramach analizy klinicznej		
<p>1. Opis metodyki badania (...), nie uwzględnia wskazania, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej: wykazanie wyższości technologii wnioskowanej nad technologią opcjonalną, wykazania równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, wykazania, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej (§4 ust. 3 pkt 5 lit. a Rozporządzenia)</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W ramach analizy klinicznej przedstawiono charakterystykę badania GO29365, w której zawarto informację dotyczącą typu hipotezy badawczej jako superiority. Z uwagi na fakt, iż w publikacji z badania GO29365 (Sehn 2019) uwzględnionej w AKL nie odnaleziono informacji potwierdzającej przedstawioną hipotezę, proszę o wskazania źródła tej informacji lub jej zmianę, jeśli jest nieprawidłowa.</p>	TAK	-
<p>2. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej. (§4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia)</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Z uwagi na fakt, że produkt Polivy został zarejestrowany w postaci liofilizatu, proszę przedstawić wyniki skuteczności i bezpieczeństwa uzyskane w ramieniu G badania pierwotnego GO29365 włączonego do analizy klinicznej, w którym zastosowano polatuzumab wedotyny w powyżej postaci farmaceutycznej.</p> <p>Ponadto w ramach analizy klinicznej przedstawiono wyniki badania GO29365, w których zestawiono pojedyncze błędne wartości (m.in. liczba zdarzeń niepożądanych prowadzących do zaprzestania stosowania bendamustyny w grupie pacjentów przyjmujących BR; AKL tabela 15). Proszę zweryfikować poprawność przedstawionych wyników badania pierwotnego GO29365 zgodnie z publikacjami włączonymi w ramach przeglądu systematycznego.</p> <p>Dodatkowo przedstawiono błędnie oszacowane wartości parametru NNT (m.in.: dla odpowiedzi całkowitej w podgrupie chorych z nawrotem choroby po wcześniejszej terapii, AKL tabela 6). Proszę o weryfikację poprawności przeprowadzonych obliczeń wartości NNT.</p>	TAK	-
W ramach analizy ekonomicznej		
<p>1. Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).</p>	TAK/NIE	W ramach uzupełnień nie uwzględniono

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Wyjaśnienie: Z uwagi na zmiany wprowadzone w treści programu lekowego w zakresie badań diagnostycznych wykonanych w ramach programu, w wyniku konsultacji prowadzonych przez Ministerstwo Zdrowia z ekspertami klinicznymi, istotne jest uwzględnienie nowej treści programu w przedłożonych analizach.</p> <p>W ramach szacowania kosztów leczenia działań/zdarzeń niepożądanych uwzględniono częstość ich występowania oraz koszty świadczeń dedykowanych leczeniu działań niepożądanych 3 i 4 stopnia, natomiast nie wskazano czy uwzględniono czas występowania działań/zdarzeń niepożądanych. Proszę o uwzględnienie czasu leczenia działań/zdarzeń niepożądanych bądź przedstawienie użytych wartości.</p> <p>Ponadto w przypadku chorych „wyleczonych” przyjęto przeżycie po okresie obserwacji takie jak w populacji generalnej, z uwzględnieniem współczynnika zwiększającego ryzyko zgonu z uwagi na DLBCL (HR = 1,1) bez wskazania źródła tej wartości. Proszę o wskazania źródła powyższej wartości.</p>		<p>czasu leczenia działań/zdarzeń niepożądanych komentarz przedstawiono w rozdz. 5.3.2. „Ocena danych wejściowych do modelu „</p>
<p>2. Analiza podstawowa nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii. (§ 5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: Proszę o sprawdzenie i ewentualną korektę formuł w przesłanym arkuszu kalkulacyjnym, ponieważ pojawiający się często błąd #ADR utrudnia przesłanie wykonanych obliczeń.</p>	TAK	-
<p>3. Jeżeli wartości wejściowe do modelu obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (§ 5 ust. 8 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W ramach analizy ekonomicznej nie przeprowadzono systematycznego wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia związanych z występowaniem działań/zdarzeń niepożądanych, a także użyteczności w zależności od okresu jaki pozostał do zgonu.</p>	TAK	Przedstawiono odpowiednie wyjaśnienie Agencji.
<p>4. Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia (§ 5 ust. 9 pkt 3 Rozporządzenia), a tym samym analiza wrażliwości nie zawiera oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, uzyskanych przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej (§ 5 ust. 9 pkt 3 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: Z uwagi na niepewność przyjętych wartości dla poszczególnych parametrów modelu ekonomicznego proszę o przeprowadzenie dodatkowych wariantów analizy wrażliwości z uwzględnieniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • długości horyzontu czasowego wynoszącego 10 lat i 15 lat, <p>[redacted]</p> <ul style="list-style-type: none"> • działań/zdarzeń niepożądanych 3 i 4 stopnia, dla których wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy badanymi grupami w badaniu GO29365. <p>[redacted]</p>	TAK	Przedstawiono odpowiednie wyjaśnienie Agencji.
W ramach analizy wpływu na budżet		
Z uwagi na fakt, że oszacowania AWB bazują na oszacowaniach AE, uwagi wskazane powyżej należy również uwzględnić w ramach oszacowań AWB.	TAK	Jak powyżej.
W ramach wskazania źródeł danych		
<p>1. Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§8 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p>[redacted]</p>	TAK	Przedstawiono odpowiednie wyjaśnienie Agencji.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Wszelkie ograniczenia i niezgodności analiz względem wytycznych HTA zawarto w poszczególnych rozdziałach niniejszej AWA.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Dimou 2021** Dimou M., Papageorgiou S.G., Stavroyianni N. et al. Real-life experience with the combination of polatuzumab vedotin, rituximab, and bendamustine in aggressive B-cell lymphomas. *Hematological Oncology* 2021; 1-13. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/hon.2842> [data dostępu: 13.04.2021]
- EMA 2019** European Medicines Agency, Assessment report Polivy, Procedure No. EMEA/H/C/004870/0000, 14 November 2019, 1-159; https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/polivy-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 23.04.2021]
- EUnetHTA** EUnetHTA, Polatuzumab vedotin in combination with bendamustine and rituximab for the treatment of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) who are not candidates for haematopoietic stem cell transplant., Project ID: PTJA06, 2020: 1-82
- Pettengell 2012** Pixantrone dimaleate versus other chemotherapeutic agents as a single-agent salvage treatment in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: a phase 3, multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Oncol*, 13, 696-706. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204512702127?via%3Dihub> [dostęp: 16.04.2021]
- Roche 2019** Roche Registration GmbH Disclaimer, Core Submission Dossier PTJA06 Polatuzumab Vedotin (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 Hematopoietic Stem Cell Transplant, 2019. <https://eunethta.eu/wp-content/uploads/2020/02/PTJA06-Core-Submission-Dossier-by-Roche.pdf> [data dostępu 16.04.2021]
- Segman 2021** Segman Y., Ribakovsky E., Avigdor A. et al. Outcome of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma patients treated with polatuzumab vedotin-based therapy: real-life experience. *Leukemia & Lymphoma* 2021; 62(1):118-124. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10428194.2020.1824069?journalCode=ilal20> [data dostępu 13.04.2021]
- Sehn 2019** Sehn L.H., Herrera A.F., Flowers C. i in., Polatuzumab vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2019 Nov 6: 1-22 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31693429/> [data dostępu: 23.04.2021]
- Sehn 2019a** Sehn L., Matasar M., Flowers C. i in., Polatuzumab vedotin Plus Bendamustine with Rituximab in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Updated Results of a Phase Ib/II Randomized Study, ASH Program: Oral and Poster Abstracts Session: 626. Aggressive Lymphoma (Diffuse Large B-Cell and Other Aggressive B-Cell Non-Hodgkin Lymphomas)—Results from Prospective Clinical Trials: Poster III [data dostępu: 23.04.2021]
- Sehn 2020** Sehn L.H. Hertzberg M. Opat S. i in., Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: Updated results of a phase b/II randomized study and preliminary results of a single-arm extension, *Blood* (2020) 136:SUPPL 1 (17-19) <https://ash.confex.com/ash/2020/webprogram/Paper137078.html> [data dostępu 13.04.2021]
- Smith 2021** Smith S.D., Lopedote P., Samara Y. et al. Polatuzumab Vedotin for Relapsed/Refractory Aggressive B-cell Lymphoma: A Multicenter Post-marketing Analysis. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia* 2021; 21(3):170-5. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2152265020310193?via%3Dihub> [data dostępu: 13.04.2021]
- Thuresson 2020** Thuresson P., Vander Velde N., Gupta P., Talbot J., A Systematic Review of the Clinical Efficacy of Treatments in Relapsed or Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma., *Adv Ther*. 2020 Dec;37(12):4877-4893 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33001384/>[data dostępu: 23.04.2021]

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- CADTH 2021** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Polatuzumab Vedotin (Polivy) DLBC – pERC Final Recommendation. Published: April 21, 2021. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2021/10227PolatuzumabDLBCL_fnRec_EC21Apr2021_final.pdf [data dostępu: 04.05.2021 r.]
- ESMO 2015** Tilly H., Gomes da Silva M., Vitolo U. et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2015; 26: 116–125. <https://www.esmo.org/guidelines/haematological-malignancies/diffuse-large-b-cell-lymphoma> [data dostępu: 08.04.2021]
- ESMO 2018** Buske C., Hutchings M., Ladetto M. et al. ESMO Consensus Conference on malignant lymphoma: general perspectives and recommendations for the clinical management of the elderly patient with malignant lymphoma. *Annals of Oncology* 2018; 29: 544–562. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29194473/https://www.esmo.org/guidelines/haematological-malignancies/elderly-patient-with-malignant-lymphoma> [data dostępu: 08.04.2021]
- ESMO 2020** ESMO management ant 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-dlbc-mcl-and-aggressive-t-cell-lymphoma-in-the-second-phase-of-the-covid-19-pandemic-esmo-eha> [data dostępu: 08.04.2021]

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 [data dostępu: 16.04.2021 r.]
NCCN 2021	NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology (NCCN Guidelines®), B-Cell Lymphomas version 3.2021-March 16, 2021. National Comprehensive Cancer Network® https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1480 [data dostępu: 09.04.2021]
NCPE 2021	National Centre for Pharmacoeconomics. Polatuzumab vedotin (Polivy®) HTA ID: 19052. February 2021. http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2021/02/NCPE-Technical-Summary-Polatuzumab-Vedotin.pdf [dostęp: 16.04.2021 r.]
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 [data dostępu: 16.04.2021 r.]
PBAC 2019	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document – November 2019 PBAC Meeting. POLATUZUMAB VEDOTIN, Powder for injection, 140 mg vial, Polivy®, Roche Products Pty Limited. https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-11/files/polatuzumab-vedotin-psd-november-2019.docx.pdf [data dostępu: 16.04.2021 r.]
PTOK 2020	Warzocha K, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Chłoniaki rozlane z dużych komórek B, PTOK 2020 http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.13.Chloniaki_rozlane_z_duzych_komerek_B_20_0520.pdf [data dostępu: 16.04.2021 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 [data dostępu: 16.04.2021 r.]
TLV 2020	Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. Hälsoekonomisk bedömning av Polivy (polatuzumab vedotin). Published: 01.06.2020 r. https://www.tlv.se/download/18.29a1f31917277973343318b/1591376116427/bes_200601_underlag_polivy.pdf [data dostępu: 16.04.2021 r.]
ZIN 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 [data dostępu: 16.04.2021 r.]
Pozostałe publikacje	
Ara 2011	Ara R., Brazier J., Using health state utility values from the general population to approximate baselines in decision analytic models when condition-specific data are not available, Value Health. 2011 Jun;14(4):539-45 https://www.valueinhealthjournal.com/action/showPdf?pii=S1098-3015%2810%2900036-7 [data dostępu: 28.04.2021]
Betts 2019	Betts K. A., Thuresson P. O., Du E. X. i in., PCN238 Is polatuzumab vedotin plus bendamustine-rituximab cost-effective for patients in the United States with transplant-ineligible relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma? Value in Health, Volume 22, S482, November 2019
Betts 2020	Betts KA, Thuresson PO, Felizzi F, Du EX, Dieye I, Li J, Schulz M, Masaquel AS. US cost-effectiveness of polatuzumab vedotin, bendamustine and rituximab in diffuse large B-cell lymphoma. J Comp Eff Res. 2020 Oct;9(14):1003-1015.
ChPL Polivy	Charakterystyka Produktu Leczniczego Polivy: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/polivy-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 31.03.2021]
Crump 2017	Crump M et al.: Randomized Comparison of Gemcitabine, Dexamethasone, and Cisplatin Versus Dexamethasone, Cytarabine, and Cisplatin Chemotherapy Before Autologous Stem-Cell Transplantation for Relapsed and Refractory Aggressive Lymphomas: NCIC-CTG LY.12. J Clin Oncol 2014; 32:3490-3496.
ERG 2019	Armstrong N, Büyükkaramikli N, Penton H, Fayter D, Wetzelaer P, Corro Ramos I, Cha ker A, Worthy G, Ross J, Wolff R, Al M, Kleijnen J. Polatuzumab vedotin with rituximab and bendamustine for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: a Single Technology Assessment. York: Kleijnen Systematic Reviews Ltd, 2019.
HPI Polivy	Highlights of Prescribing Information Polivy FDA: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761121s000_b1.pdf [data dostępu 06.04.2021]
Lech-Marańda 2015	Lech-Marańda E., Warzocha K. Ocena stopnia zaawansowania i odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaka Hodgkina i chłoniaki nie-Hodgkina — rekomendacje Międzynarodowej Grupy Roboczej z Lugano. Hematologia 2015; 6(3): 223–232. https://journals.viamedica.pl/hematologia/article/view/44298 [data dostępu: 07.04.2021]
Maurer 2014	Maurer M., Ghesquières H., Jais J-P. i in., Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy, J Clin Oncol. 2014 Apr 1;32(10):1066-73. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3965261/pdf/zlj1066.pdf [data dostępu: 28.04.2021]
Opinia COMP Polivy FDA	Opinia COMP z 16 stycznia 2020: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/polivy-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf [data dostępu: 06.04.2021]

- Opinia RP 35/2021** Opinia Rady Przejrzystości nr 35/2021 z dnia 22 lutego 2021 roku w sprawie oceny zasadności uwzględnienia produktu leczniczego Polivy w Wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/ERP.pdf [data dostępu: 06.04.2021]
- Opinia RP 51/2021** Opinia Rady Przejrzystości nr 51/2021 z dnia 31 marca 2021 roku w sprawie oceny wszystkich technologii zawartych na wykazie leków o wysokim poziomie innowacyjności, przygotowanym przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, które uważa za innowacyjne w różnym stopniu, w tym zasadności uwzględnienia produktu leczniczego Polivy we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/ERP.pdf [data dostępu: 19.04.2021]
- Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 016/2020** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych, Opracowanie w ramach Funduszu Medycznego leku Polivy (polatuzumab vedotyny) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2020_016.pdf [data dostępu: 08.04.2021]
- OT.4331.38.2020** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych, Opracowanie w sprawie zasadności finansowania środków publicznych leku Kymriah (tisagenlecleucelum) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie tisagenlecleucelum chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ICD- 10 C83, C85) (BIP Agencji 237/2020). https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/237/AWA/2021.01.22_OT.4331.38.2020_Kymriah.pdf [data dostępu 11.05.2021]
- Patel 2020** Patel KK, Isufi I, Kothari S, Foss F, Huntington S. Cost-effectiveness of polatuzumab vedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2020 Dec;61(14):3387-3394.
- SRE Polivy FDA** Statistical Review and Evaluation Polivy FDA: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/761121Orig1s000StatR.pdf [data dostępu: 06.04.2021]
- Szczekliak 2018** Warzocha K., Robak T., Meder J. i in. Nowotwory limfoproliferacyjne. W: Gajewski P, red. *Interna Szczekliaka 2018, Medycyna Praktyczna Kraków 2018*: 1816-1824.
- Warzocha 2017** Warzocha K., Puła B. Rozpoznawanie i leczenie chorych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B. *Hematologia 2017*; 8(2): 113–131. <https://journals.viamedica.pl/hematologia/article/view/Hem.2017.0015> [data dostępu: 07.04.2021]

15. Załączniki

- Załącznik 1. ██████████ Polivy (polatuzumab wedotyny) stosowany w skojarzeniu z bendamustyna i rytuksymabem u dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych - analiza problemu decyzyjnego, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa 2020
- Załącznik 2. ██████████, Polivy (polatuzumab wedotyny) stosowany w skojarzeniu z bendamustyna i rytuksymabem u dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych- analiza kliniczna, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa 2020
- Załącznik 3. ██████████ Polivy (polatuzumab wedotyny) stosowany w skojarzeniu z bendamustyna i rytuksymabem u dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych- analiza ekonomiczna, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa 2020
- Załącznik 4. ██████████ Polivy (polatuzumab wedotyny) stosowany w skojarzeniu z bendamustyna i rytuksymabem u dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych- analiza wpływu na system ochrony zdrowia, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa 2020
- Załącznik 5. ██████████, Polivy (polatuzumab wedotyny) stosowany w skojarzeniu z bendamustyna i rytuksymabem u dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych - analiza racjonalizacyjna, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa 2020
- Załącznik 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla Polivy (polatuzumab wedotyny) zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie AOTMiT znak OT.4231.8.2021.MPo.3.
- Załącznik 7. 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

Tłumaczenie analityków Agencji:

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) 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

Tłumaczenie analityków Agencji:

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 vedotyny 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 nieznany.

Aktywność Polivy była niższa, gdy lek był podawany w skojarzeniu z obinutuzumabem 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.