

Rekomendacja nr 55/2021

z dnia 28 maja 2021 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją leku Polivy (polatuzumab wedotyny) w ramach programu lekowego: „Leczenie opornego/nawrotowego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) (ICD-10 C83)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją leku Polivy (polatuzumab wedotyny) w ramach programu lekowego: „Leczenie opornego/nawrotowego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) (ICD-10 C83)” i wydawanie go bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej pod warunkiem pogłębienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz wdrożenia dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka opartego o uzyskane efekty zdrowotne.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii pod warunkiem przedstawienia instrumentu dzielenia ryzyka opartego o uzyskane efekty zdrowotne.

Pod uwagę wzięto wyniki analizy klinicznej, które w głównej mierze oparto o randomizowane badanie porównujące skuteczność i bezpieczeństwo polatuzumabu wedotyny stosowanego w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (POL+BR) względem BR, 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%) w medianie czasu obserwacji wynoszącej 22,3 miesiąca. Dodatkowo stosowanie wnioskowanej technologii wiązało się ze statystycznie istotnym wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji (dla mediany okresu obserwacji 42,9 miesiąca: 9,2 miesiąca vs 3,7 miesiąca) oraz przeżycia całkowitego (dla mediany okresu obserwacji 42,9 miesiąca: 12,4 miesiąca vs 4,7 miesiąca).

W porównaniu pośrednim POL+BR vs piksantron (PIX) z zastosowaniem techniki MAIC, szacunkowa nieważona różnica wskaźnika odpowiedzi całkowitej wynosiła 46,7% (95% CI: 22,7; 67,9), a mediana przeżycia całkowitego (OS) dla chorych leczonych POL+BR wyniosła 32 miesiące w porównaniu z 10,2 miesiąca dla chorych leczonych PIX.

Należy mieć jednak na względzie, że analiza kliniczna wnioskodawcy opiera się głównie na wynikach fazy randomizowanej badania GO29365, w którym część punktów końcowych była punktami eksploracyjnymi, tj. przeżycie wolne od progresji, czas trwania odpowiedzi, przeżycie wolne od zdarzeń w ocenie badacza oraz przeżycie całkowite. Ze względu na brak postawionej hipotezy statystycznej w badaniu, należy powyższe wyniki interpretować z ostrożnością (niekontrolowane prawdopodobieństwo popełnienia błędu pierwszego rodzaju). Brak jest również randomizowanych badań porównujących wnioskowaną technologię z komparatorami innymi niż terapia bendamustyną skojarzoną z rytuksymabem.

Analiza ekonomiczna przeprowadzona przez wnioskodawcę wskazuje, że wnioskowana terapia jest

Należy jednak mieć na względzie, że kwestia doboru komparatora jest dyskusyjna, co było podnoszone przez inne agencje HTA. W raporcie EUnetHTA wskazano, że skojarzenie bendamustyny z rytuksymabem nie jest zarejestrowane ani zalecane w europejskich wytycznych dla populacji objętej badaniem. W Europie schemat BR jest najczęściej stosowany u pacjentów w bardzo podeszłym wieku lub w powolnym przebiegu chłoniaków.

Drugim ważnym ograniczeniem przedstawionych analiz jest brak spójności w doborze komparatorów pomiędzy analizami. 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 analizie wpływu na budżet przyjęto, iż POL+BR będzie przejmował udziały BR

Tym samym dla wskazanych powyżej trzech analiz przyjęto różne komparatory.

W odnalezionych wytycznych klinicznych (wydanych po zarejestrowaniu leku Polivy) terapia polatuzumabem wedotyny w skojarzeniu z rytuksymabem i bendamustyną jest rekomendowana w leczeniu nawrotowego/opornego (R/R) chłoniaka rozlanego z dużych komórek B.

Większość odnalezionych rekomendacji refundacyjnych pozytywnie odnosiła się do finansowania wnioskowanej technologii, jednakże pod warunkiem poprawy efektywności kosztowej terapii lub dostarczenia polatuzumabu wedotyny zgodnie z odpowiednimi ustaleniami cenowymi. W dwóch negatywnych rekomendacjach zwrócono uwagę na ograniczenia danych klinicznych oraz brak klinicznego znaczenia komparatora.

Prezes Agencji mając na względzie stanowisko Rady, dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne, ale jednocześnie ograniczenia płynące z przedstawionych analiz (brak porównania z pozostałymi komparatorami, mała ilość pacjentów włączonych do badania), uważa za zasadne finansowanie polatuzumabu wedotyny w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, jednakże pod warunkiem pogłębienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka i wdrożenia instrumentu dzielenia ryzyka opartego o efekty.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Polivy (polatuzumab wedotyny), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 140 mg, 1 fiol. proszku, kod EAN: 07613326024143, dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w ramach programu lekowego, w ramach nowej grupy limitowej. Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

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. 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%). 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 stanowią 30–40% chłoniaków nieziarniczych (chłoniaków nie-Hodgkina). 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.

Alternatywna technologia medyczna

Mając na względzie wytyczne kliniczne, opinie ekspertów klinicznych należy wskazać, że brak jest ustalonego standardu postępowania w omawianej grupie chorych. Mając to na względzie oraz leki aktualnie finansowane we wnioskowanym wskazaniu za technologie alternatywne należy uznać:

- bendamustyna w skojarzeniu z rytuksymabem;
- GDP (gemcytabina, deksametazon, cisplatyna) ± rytuksymab;
- DHAP (deksametazon, cytarabina, cisplatyna) ± rytuksymab;
- ICE (etopozyd, karboplatyna, ifosfamid) ± rytuksymab;
- ESHAP (etopozyd, metylprednizolon, cytarabina, cisplatyna);
- bendamustyna w monoterapii;

- CVP (cyklofosfamidu, winkrystyny, prednizolonu);
- piksantron.

Opis wnioskowanego świadczenia

Polatuzumab wedotyny jest koniugatem przeciwciała monoklonalnego skierowanego przeciwko CD79b (rekombinowana humanizowana immunoglobulina G1 (IgG1) i leku antymitotycznego (monometyloaurystatyna E, MMAE). Przeciwciała 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 internalizowany, a łącznik zostaje rozszczepiony przez proteazy lizosomalne, co umożliwia dostarczenie MMAE do wnętrza komórki. MMAE wiążąc się z mikrotubulami powoduje śmierć komórek poprzez zahamowanie ich podziału i indukcję apoptozy.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Polivy w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL – ang. *diffuse large B-cell lymphoma*), którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zarejestrowanym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Wyniki analizy klinicznej pochodzą z publikacji Sehn 2019, dotyczącej badania GO29365, wielośrodkowego, otwartego badania, z randomizowaną II fazą porównujące bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo polatuzumabu wedotyny stosowanego w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (POL+BR) względem 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. Mediana czasu obserwacji w fazie II randomizowanej wyniosła:

- 22,3 mies. (Sehn 2019);
- 30 mies. (Sehn 2019a);
- 42,9 mies. (Sehn 2020).

Do badania włączono:

- 40 (39 otrzymało lek) pacjentów do ramienia interwencji;
- 40 (39 otrzymało lek) pacjentów do ramienia komparatora;
- 106 pacjentów (ramięG+H) otrzymało postać liofilizowaną POL+BR.

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.

Celem przeprowadzenia porównania pośredniego uwzględniono badanie PIX301 (PIX), porównujące piksantron z monoterpią według uznania lekarza. Było to randomizowane, eksperymentalne badanie fazy III, typu open-label. Okres obserwacji wynosił 18 miesięcy od zakończenia ostatniego cyklu leczenia (do 6 msc terapii + 18 msc follow-up).

Wnioskodawca dokonał 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.

Skuteczność kliniczna

W badaniu GO29365 wykazano istotną statystycznie różnicę w zakresie (przedstawiono wyniki dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji):

- odpowiedzi na leczenie po zakończeniu terapii (mediana czasu obserwacji 22,3 msc):
 - w ocenie niezależnego komitetu oceniającego (IRC – ang. Independent Review Committee)
 - obiektywna odpowiedź na leczenie – 45,0% vs 17,5%, OR=3,86 (95% CI: 1,38; 10,76), a NNT=4 (95% CI: 3; 13);
 - odpowiedź całkowita – 40,0% vs 17,5%, OR=3,14 (95% CI: 1,12; 8,82), a NNT=5 (95% CI: 3; 34);
 - w ocenie badacza:
 - obiektywna odpowiedź na leczenie – 47,5% vs 17,5%, OR=4,27 (95% CI: 1,53; 11,89), a NNT=4 (95% CI: 3;10);
 - odpowiedź całkowita – 42,5% vs 15,0%, OR=4,19 (95% CI: 1,44; 12,22), a NNT=4 (95% CI: 3; 10);
 - progresja choroby – 30,0% vs 65,0%, OR=0,23 (95% CI: 0,09; 0,59), a NNH=3 (95% CI: 2; 7);
- najlepszej odpowiedzi na leczenie po zakończeniu terapii (mediana czasu obserwacji 22,3 msc):
 - w ocenie IRC:
 - obiektywna odpowiedź na leczenie – 62,5% vs 25,0%, OR=5,00 (95% CI: 1,91; 13,06), a NNT=3 (95% CI: 2; 6);
 - odpowiedź całkowita – 50,0% vs 22,5%, OR=3,44 (95% CI: 1,31; 9,06), a NNT=4 (95% CI: 3; 15);
 - w ocenie badacza:
 - obiektywna odpowiedź na leczenie – 70,0% vs 32,5%, OR=4,85 (95% CI: 1,88; 12,48), a NNT=3 (95% CI: 2;6);
 - odpowiedź całkowita – 57,5% vs 20,0%, OR=5,41 (95% CI: 2,00; 14,66), a NNT=3 (95% CI: 2; 6);

- progresja choroby – 17,5% vs 55,0%, OR=0,17 (95% CI: 0,06; 0,48), a NNH=3 (95% CI: 2; 6);
- czasu trwania odpowiedzi na leczenie:
 - czasu trwania odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza (mediana czasu obserwacji 22,3 msc) – dla tego punktu końcowego w ocenie IRC nie wykazano różnic istotnych statystycznie:
 - 10,3 msc vs 4,1 msc – HR=0,44 (95% CI: 0,20; 0,95);
 - czas trwania odpowiedzi na leczenie u chorych wykazujących odpowiedź (mediana czasu obserwacji 30 msc):
 - 12,7 msc vs 4,1 msc – HR=0,42 (95% CI: 0,19; 0,91);
- przeżycia wolnego od progresji choroby:
 - w ocenie IRC (mediana czasu obserwacji 42,9 msc) – 9,2 msc vs 3,7 msc, HR=0,4 (95% CI: 0,2; 0,7);
 - w ocenie badacza (mediana czasu obserwacji 30,0 msc) – 7,5 msc vs 2,0 msc, HR=0,33 (95% CI: 0,20; 0,56);
- przeżycia całkowitego (mediana czasu obserwacji 42,9 msc):
 - 12,4 msc vs 4,7 msc – HR=0,4 (95% CI: 0,2; 0,7);
- czasu przeżycia wolnego od zdarzenia (mediana czasu obserwacji 22,3 msc):
 - 6,4 msc vs 2,0 msc – HR=0,30 (95% CI: 0,18; 0,50).

Bezpieczeństwo

W badaniu GO29365 (dane z mediany okresu obserwacji 22,3 miesiące) 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% - wynik dotyczy obydwu wymienionych kategorii stopnia nasilenia), 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%).

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności

Wyniki dla ramienia POL (postać liofilizatu)+BR z badania GO29365

okresie obserwacji:

- całkowitą odpowiedź na leczenie w ramieniu G + H stwierdzono u 39,6% pacjentów;
- najlepszą obiektywną odpowiedź na leczenie i całkowitą odpowiedź uzyskano u prawie 56,6% i 52,8% chorych (wg oceny IRC) ;
- mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła ;
- mediana PFS oceniana przez niezależny komitet oceniający kohorty G + H wyniosła 6,1 miesiąca (95% CI: 5,1; 8,0) , natomiast w ocenie badacza ;
- mediana OS wyniosła 11 miesięcy. Wnioskodawca zaznaczył, że dane dotyczące OS dla ramienia G+H są niedojrzałe.

Wyniki badań obserwacyjnych

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.

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.

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%).

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%).

Wyniki porównania pośredniego

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 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.

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.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Wyniki dla ramienia POL (postać liofilizatu)+BR z badania GO29365

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%).

Wyniki badań obserwacyjnych

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.

Wyniki porównania pośredniego

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

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- brak jest randomizowanych badań porównujących wnioskowaną technologię z pozostałymi komparatorami poza terapią bendamustyną skojarzoną z rytuksymabem;
- 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;
- 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 wyniki interpretować z ostrożnością (niekontrolowane prawdopodobieństwo popełnienia błędu pierwszego rodzaju);
- populacje w ramionach fazy randomizowanej badania GO29365 były nie zrównoważone 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 wedotyny 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;
- w badaniu GO29365 nie prowadzono bezpośredniej oceny wpływu stosowanego leczenia na jakość życia chorych związaną ze stanem zdrowia.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 155 514 zł (3 x 51 838 zł)

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Celem analizy ekonomicznej było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem ze środków publicznych polatuzumabu wedyoty 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. W tym celu przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności [redacted] z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent).

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.

○ [redacted]

- [redacted]
- [redacted]

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

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 [redacted]

Ograniczenia

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.

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- [redacted]

- [redacted]
- 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.

Obliczenia własne Agencji

Ze względu na występujące ograniczenia w ramach obliczeń własnych testowano wpływ na wyniki analizy przyjęcia trzech scenariuszy (pozostałe założenia wnioskodawcy nie były modyfikowane):

- W scenariuszu nr 1 testowano częstości występowania zdarzeń niepożądanych;
- W scenariuszu nr 2 testowano koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- w scenariuszu nr 3 założenia stanowią połączenie założeń uwzględnionych w scenariusz 1 i 2.

Wyniki obliczeń własnych Agencji wskazują, że przyjęcie sposobu naliczania ww. kosztów w niewielkim stopniu wpływa na wzrost wartości ICUR względem wyników przedstawionej przez wnioskodawcę.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

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

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

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka



Uwagi do programu lekowego

W odniesieniu do proponowanego brzmienia programu lekowego jeden z ekspertów klinicznych wskazał, 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.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

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



Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 3 wytyczne kliniczne odnoszące się do wnioskowanej populacji:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2020 r.;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2018r.;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2021 r.

W wytycznych National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2016 oraz British Society for Haematology (BSH) 2016, nie odniesiono się do populacji wnioskowanej.

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 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.

W ramach wyszukiwania odnaleziono 7 rekomendacji finansowych:

- 5 pozytywnych warunkowych:
 - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2021;
 - National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) 2021;
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2020;

- Scottish Medicine Consortium (SMC) 2020;
- Zorginstituut Nederland (ZIN) 2020;
- 2 negatywne:
 - Haute Autorité de santé (HAS) 2020;
 - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2019;

W rekomendacjach warunkowych wskazano się na konieczność poprawy efektywności kosztowej terapii lub dostarczenie polatuzumabu vedotyny zgodnie z odpowiednimi ustaleniami cenowymi.

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

Szwedzka Agencja Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (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.

Dodatkowo na stronie All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) odnaleziono informację, że produkt leczniczy Polivy spełnił kryteria wykluczenia ze względu na ocenę prowadzoną przez NICE.

Na stronie Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (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 przedsiębiorstwa wyłącznie w odniesieniu do informacji o liczbie pacjentów w populacji docelowej i kosztach leczenia dla ustawowych zakładów ubezpieczeń zdrowotnych.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Polivy jest finansowany w 9 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych): Austrii, Danii, Holandii, Niemczech, Norwegii, Słowenii, Szwajcarii, Szwecji, Wielkiej Brytanii. W tym w żadnym kraju o zbliżonym do Polski PKB *per capita*. 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). Według informacji z wniosku w powyższych krajach nie stosuje się instrumentów podziału ryzyka.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 08.03.2021 r. Ministra Zdrowia (znaki pisma: PLR.4500.837.2020.12.AP) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją leku Polivy (polatuzumabum vedotinum) w ramach programu lekowego: „Leczenie opornego/nawrotowego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) (ICD-10 C83)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 55/2021 z dnia 24 maja 2021 roku w sprawie oceny leku Polivy (polatuzumabum vedotinum) w ramach programu lekowego: „Leczenie opornego/nawrotowego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) (ICD-10 C83)”

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Stanowisko Rady Przejrzystości nr 55/2021 z dnia 24 maja 2021 roku w sprawie oceny leku Polivy (polatuzumabum vedotinum) w ramach programu lekowego: „Leczenie opornego/nawrotowego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) (ICD-10 C83)”
2. Raport nr OT.4231.8.2021. 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.