

**Formularz zgłaszania uwag do
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
i analiz Wnioskodawcy¹**

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4231.8.2021
Tytuł:	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)”

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. Przeskok 2, 00-032 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji.

Dopuszczalne jest również przesłanie na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl uwag (pkt. 2) wraz z wypełnioną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) podpisaną za pomocą kwalifikowanego podpisu elektronicznego albo podpisu zaufanego

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT bądź przesłane na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

W związku z obowiązującym stanem epidemii wprowadzonym rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie ogłoszenia na obszarze Rzeczypospolitej Polskiej stanu epidemii (Dz. U. z 2020 r., poz. 491 z późn. zm.), w przypadku zamiaru przesłania uwag wraz z Deklaracją Konflikту Interesów przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji, zwracamy się z uprzejmą prośbą o dodatkowe przekazanie skanu (lub zdjęcia) podpisanego dokumentu za pośrednictwem ePUAP lub poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konflikту interesów będą publikowane w BIP AOTMiT².

1. **Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)³** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej:

Krzysztof Adamcewicz

Dotyczy wniosku będącego przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

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

”Czego dotyczy DKI⁴:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości
Dotyczące
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

¹ zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 poz. 523 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2020, poz. 1398 z późn. zm.)

³ o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2020, poz. 1398 z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

Złożenie uwag w związku z upublicznionym porządkiem obrad Rady Przejrzystości

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu⁵:

- nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2020, poz. 1398 z późn. zm.),
- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2020, poz. 1398 z późn. zm.), tj.:
- pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;
 - pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
 - pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
 - posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
 - prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiążą Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

.....

.....

.....

.....

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKL

21.05.2021

⁵ niepotrzebne skreślić

Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie danych osobowych zawartych w DKI których podstawa przetwarzania nie wynika z wypełnienia obowiązku prawnego ciążącego na AOTMiT w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie 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).

Data składania i podpis osoby składającej DKI

21.05.2021

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Strona 12	<p>„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. (...)”</p> <p>Uznano również, że korzyść ze stosowania leku Polivy wykazana na podstawie badania GO29365 nie jest do końca pewna ze względu na niewielką liczbę 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].”</p> <p><u>Polatuzumab wedotyny stosowany w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem u dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B został uznany przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) terapią przełomową (ang. Breakthrough Therapy Designation). Lek otrzymał także oznaczenie PRiority MEdicines przyznane przez Europejską Agencję Leków (EMA).</u></p> <p>W raporcie oceniającym EMA wskazano że zastosowanie terapii POL+BR pozwala uzyskać istotne zwiększenie częstości występowania odpowiedzi całkowitej i odpowiedzi ogółem w porównaniu do terapii BR u chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Wyniki te potwierdzają także dane dotyczące istotnego wydłużenia PFS i OS w grupie stosującej POL+BR względem grupy kontrolnej. Podkreślono również brak dostępnych innych opcji terapeutycznych zatwierdzonych w leczeniu II linii u chorych z nawrotowym/opornym DLBCL. Lek Polivy® stosowany w skojarzeniu z BR może stanowić odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną w II i III linii leczenia chorych z DLBCL. W dokumencie podkreślono także iż zdarzenia niepożądane związane z lekiem są możliwe do opanowania i głównie dotyczą neuropatii obwodowej, w większości przypadków o niskim stopniu nasilenia i innej niż ciężka. W dokumencie EMA wskazano iż na podstawie przeglądu danych dotyczących jakości, skuteczności i bezpieczeństwa, w opinii Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi stosunek korzyści do zagrożeń dla leku Polivy® <u>jest pozytywny</u> we wskazaniu: lek Polivy® 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.</p> <p>Należy także zauważyć w analizach przedstawionych AOTMiT uwzględniono dla wnioskowanej interwencji najnowsze dostępne dane (które nie były dostępne w czasie przygotowywania opinii przez EMA i FDA), w tym aktualne dane dotyczące OS i PFS dla badania randomizowanego, wyniki 3 badań obserwacyjnych dla wnioskowanej interwencji oraz dane dla postaci liofilizowanej z 2 grup (ramię G i H, łącznie N=106 chorych).</p>
Strona 43	<p>„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 błędów poza randomizacją, ukryciem przydziału do grup lub selektywnym raportowaniem wyników. Ryzyko błędu systematycznego dotyczące wyników zostało również ocenione jako wysokie dla wszystkich dostępnych wyników”</p>

	<p>Brak zastosowania zaślepienia jest typowym podejściem stosowanym w badaniach klinicznych przeprowadzanych wśród chorych onkologicznych i podejście to m.in. wg FDA jest uzasadnione ze względów etycznych. Ponadto, w przypadku oceny większości punktów końcowych, m.in. PFS, OS czy odpowiedzi 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, należy zauważyć, że w badaniu GO29365 większość punktów końcowych (w tym PFS, odpowiedź na leczenie) była oceniana zarówno przez badacza jak i przez niezależny komitet oceniający.</p>
4.1.4.	<p><i>„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.”</i></p> <p>W rozdziale 3.6 dokumentu AWA analitycy Agencji przedstawili dyskusję nt. wyboru komparatorów. Jak wskazują autorzy raportu EUnetHTA o przydatności BR jako komparatora należy zdecydować na szczeblu krajowym, a w przypadku populacji polskiej analitycy Agencji ostatecznie zgadzają z wyborem komparatorów wskazanym przez Wnioskodawcę: „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 wiązałyby się z dużą niepewnością.”</p>
4.1.4.	<p><i>„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)”</i></p> <p>Jako pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu GO29365 analizowano częstość występowania odpowiedzi całkowitej po zakończeniu terapii, ocenianej przez niezależny komitet oceniający. Jest to zgodne z zaleceniami EMA, gdyż według danych przedstawionych w Wytycznych dotyczących prowadzenia badań klinicznych dla leków stosowanych w leczeniu chorób nowotworowych opublikowanych w 2017 roku, w przypadku badań II fazy, ich celem powinna być m.in. ocena prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie. Zaletą tego punktu końcowego jest możliwość szybkiej oceny skuteczności i bezpieczeństwa badanej interwencji, co pozwala na ograniczenie długotrwałej ekspozycji na potencjalnie nieskuteczne terapie i szybszą identyfikację chorych wymagających zastosowania dodatkowej terapii. Ma to szczególne znaczenie w przypadku DLBCL który jest chłoniakiem agresywnym. Ponadto, w porównaniu z OS, ocena odpowiedzi na leczenie nie wymaga dużej liczby chorych biorących udział w badaniu.</p>
4.1.4.	<p><i>„Populacje w ramionach fazy randomizowanej badania GO29365 były nierównoważone 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</i></p>

	<p><i>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 populację pacjentów z ramienia POL+BR”</i></p> <p>Należy zauważyć iż kwestia ta była analizowana w dokumencie EMA i stwierdzono że analizy (skorygowane lub nie) dostarczone przez Wnioskodawcę w celu zbadania wpływu nierównowagi wyjściowych zmiennych prognostycznych na cztery punkty końcowe: (CR, BOR, PFS i OS) prowadzą do spójnych szacunków w modelach statystycznych dla danego punktu końcowego pod względem korzyści klinicznych. CHMP uznał, że analizy przedstawione w celu uzasadnienia wpływu braku równowagi wyjściowych zmiennych prognostycznych na punkty końcowe dotyczące skuteczności są wystarczające, biorąc pod uwagę ograniczenia badania. Efekt działania leku pozostaje stabilny we wszystkich podgrupach, niezależnie od początkowych zaburzeń równowagi między ramionami, co potwierdza wewnętrzną spójność badania.</p>
4.1.4.	<p><i>„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”</i></p> <p>W raporcie porównawczą ocenę POL+BR vs PIX przedstawiono jedynie w załączniku na podstawie wyników analizy MAIC z dokumentu Roche 2019. Do AKL nie włączono poszczególnych publikacji dotyczących badania PIX301 gdyż na podstawie tych publikacji możliwe byłoby wykonanie jedynie prostego zestawienia wyników z badań dla POL+BR i PIX (ang. <i>naive comparison</i>), co obarczone byłoby bardzo dużym ryzykiem niepewności z uwagi na brak homogeniczności wskazanych badań w zakresie populacji chorych uczestniczących w tych badaniach (np. brak jednoznacznej informacji wskazującej że w badaniach dla PIX uczestniczyli wyłącznie chorzy z rozpatrywanej populacji docelowej czyli niekwalifikujący się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych). W związku z tym dane w AKL ograniczono do przedstawienia wyników analizy MAIC z dokumentu Wnioskodawcy. Odstąpiono w związku z tym od wykonywania pełnego opisu (w tym oceny wg Cochrane) dla badania PIX301. Charakterystykę tego badania przedstawiono dodatkowo, jedynie w celach informacyjnych.</p>
4.1.4.	<p><i>„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.”</i></p> <p>W ramach uzupełnienia analiz, zgodnie z prośbą analityków Agencji, przedstawiono dostępne dane z badania GO29365 dla ramienia G i H (POL jako liofilizat). W raporcie uwzględniono dostępne dane z publikacji dostępnych w domenie publicznej tj. EMA 2019 i raportu EUnetHTA 2020 oraz abstraktu Sehn 2020. Dane z dokumentu otrzymanego od Wnioskodawcy uwzględniono dodatkowo by przedstawić wszystkie dostępne dane dla wnioskowanej interwencji. Należy też zauważyć iż dane z dokumentu otrzymanego od Wnioskodawcy pochodzą z analizy przygotowywanej dla EUnetHTA.</p>
Strona 126	<p>Obecnie terapia polatuzumabem wedotyny jest również refundowana w Słowenii, Danii, Holandii, Norwegii i Szwecji.</p>

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁶

a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

b. Uwagi do analizy ekonomicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

⁶ analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2021 poz. 523 z późn. zm.)

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.