



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Polivy (polatuzumab wedotyny)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe
(ICD-10: C82, C83, C85)”
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.423.1.14.2023

Data ukończenia: 22 czerwca 2023 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. w 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. z 2022 r. poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r. poz. 1233).

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. z 2022 r. poz. 902) 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.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r. poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r. poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy)

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy)

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHS	Cancer Care Alberta
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
Bd	brak danych
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CUA	analiza kosztów użyteczności
CUR	współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>Cost-Utility Ratio</i>)
CZN	cena zbytu netto
DFS	przeżycie bez objawów choroby (ang. <i>disease-free survival</i>)
DLBCL	chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. <i>diffuse large B-cell lymphoma</i>)
DOR	czas trwania odpowiedzi na leczenie
ECOG	Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
EORTC QLQ-C30	kwestionariusz oceny jakości życia (ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Version 3.0</i>)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardu (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICER	inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
IS	istotność statystyczna
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2022 r. poz. 2301 z późn zm.)
MMAE	monometyloaurystyna E
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	liczebność osób ogółem w grupie
n	liczba zdarzeń
NALT	nowe leczenie przeciwchłoniakowe

NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OS	czas przeżycia całkowitego
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PD	progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival</i>)
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
POL	polatuzumab wedotyny
POL+R-CHP	polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z cyklofosfamidem, doksorubicyną, prednizonem i rytuksymabem
PRO	punkty końcowe zgłaszane przez chorych
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
R-CHOP	rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon
R-CHP	rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna i prednizon
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 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 2021 r., poz. 74)
RP	Rada Przejrzystości
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SAE	ciężkie zdarzenia niepożądane
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	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 2023 r., poz. 826)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
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.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	15
3.2. Problem zdrowotny	16
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	20
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	23
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	23
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	27
3.5. Refundowane technologie medyczne	30
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	30
4. Ocena analizy klinicznej	32
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	32
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	32
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	33
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	34
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	34
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	39
4.1.3.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	41
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	41
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	41
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	41
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	47
4.2.3. Informacje na podstawie innych źródeł	53
4.2.3.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	53

4.2.3.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	53
4.3.	Komentarz Agencji	54
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	57
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	57
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	57
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	58
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	63
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	63
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	64
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	64
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	67
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	68
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	70
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	71
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	72
5.4.	Komentarz Agencji.....	72
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	74
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	74
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	74
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	74
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	76
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	77
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	79
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	80
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	81
6.4.	Komentarz Agencji	81
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	82
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	83
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	84
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	87
11.	Kluczowe informacje i wnioski	88
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	93
13.	Źródła.....	95
14.	Załączniki.....	97

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami	07.04.2023 PLR.4500.2424.2022.20.PRU PLR.4500.2425.2022.17.PRU
---	--

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Polivy, polatuzumabum vedotinum, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 30 mg, 1 fiol., kod GTIN: 07613326029353
 - Polivy, polatuzumabum vedotinum, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 140 mg, 1 fiol., kod GTIN: 07613326024143
 - Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”
-

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 kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza problemu decyzyjnego
 - analiza racjonalizacyjna
-

Podmiot odpowiedzialny

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

Wnioskodawca

Roche Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 28
02-672 Warszawa
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 07.04.2023 r., znak PLR.4500.2424.2022.20.PRU oraz PLR.4500.2425.2022.17.PRU (data wpływu do AOTMiT 7.04.2023 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. z 2023 r. poz. 826) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Polivy, polatuzumabum vedotinum, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 30 mg, 1 fiol., kod GTIN: 07613326029353,
- Polivy, polatuzumabum vedotinum, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 140 mg, 1 fiol., kod GTIN: 07613326024143

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)” 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 28.04.2023 r., znak OT.423.1.14.2023.3.PZ. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 25.05.2023 r. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych zamieszczono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKTOWANE], Polivy (polatuzumab wedotyny) stosowany w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (R-CHP) w leczeniu dorosłych chorych z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii. Analiza problemu decyzyjnego, Wersja 1.1, MAHTA Sp. z o. o., Warszawa, 24.05.2023 r.;
- [REDAKTOWANE], Polivy (polatuzumab wedotyny) stosowany w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (R-CHP) w leczeniu dorosłych chorych z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii. Analiza kliniczna, Wersja 1.1, MAHTA Sp. z o. o., Warszawa, 24.05.2023 r.;
- [REDAKTOWANE], Polivy (polatuzumab wedotyny) stosowany w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (R-CHP) w leczeniu dorosłych chorych z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii. Analiza ekonomiczna, Wersja 1.1, MAHTA Sp. z o. o., Warszawa, 24.05.2023 r.;
- [REDAKTOWANE], Polivy (polatuzumab wedotyny) stosowany w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (R-CHP) w leczeniu dorosłych chorych z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Wersja 1.1, MAHTA Sp. z o. o., Warszawa, 24.05.2023 r.;
- [REDAKTOWANE], Polivy (polatuzumab wedotyny) stosowany w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (R-CHP) w leczeniu dorosłych chorych z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii. Analiza racjonalizacyjna, Wersja 1.1, MAHTA Sp. z o. o., Warszawa, 24.05.2023 r.;
- Odpowiedzi na uwagi do analiz HTA względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r., przekazanych w piśmie Prezesa AOTMiT OT.423.1.14.2023.3.PZ z dnia 28 kwietnia 2023 r.

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

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Polivy, polatuzumabum vedotinum, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 30 mg, 1 fiol., kod GTIN: 07613326029353 Polivy, polatuzumabum vedotinum, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 140 mg, 1 fiol., kod GTIN: 07613326024143
Kod ATC	L01FXC14 Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe; inne leki przeciwnowotworowe; przeciwciała monoklonalne.
Substancja czynna	Polatuzumab vedotyny
Wnioskowane wskazanie	W ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85),”
Dawkowanie	<p><u>Pacjenci nie poddani wcześniejszej terapii</u> Zalecana dawka produktu leczniczego Polivy to 1,8 mg/kg mc., podawana w infuzji dożylną co 21 dni w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (R-CHP) przez 6 cykli. Produkt leczniczy Polivy, rytuksymab, cyklofosfamid i doksorubicyna mogą być podawane w dowolnej kolejności w 1. dniu każdego cyklu po podaniu prednizonu. Prednizon jest podawany w dniach 1.-5. każdego cyklu. Cykle 7 i 8 polegają na podaniu rytuksymabu jako jedyne leku.</p> <p>Należy zapoznać się z Charakterystykami Produktów Leczniczych (ChPL) podawanych w skojarzeniu z produktem leczniczym Polivy pacjentom z DLBCL niepoddanym wcześniejszej terapii.</p> <p><u>Pacjenci z chorobą nawrotową lub oporną</u> Zalecana dawka produktu leczniczego Polivy to 1,8 mg/kg mc., podawana w infuzji dożylną co 21 dni w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem przez 6 cykli. Produkt leczniczy Polivy, bendamustyna i rytuksymab mogą być podawane w dowolnej kolejności w 1. dniu każdego cyklu. W leczeniu skojarzonym z produktem leczniczym Polivy zalecana dawka bendamustyny wynosi 90 mg/m² pc /dobę w 1. i 2. dniu każdego cyklu, a zalecana dawka rytuksymabu wynosi 375 mg/m² pc. w 1. dniu każdego cyklu. W związku z ograniczonym doświadczeniem klinicznym, u pacjentów leczonych produktem leczniczym Polivy w dawce 1,8 mg/kg masy ciała (mc.), którzy otrzymali go w dawce całkowitej > 240 mg, zaleca się, aby nie przekraczać dawki 240 mg na cykl.</p> <p><u>Pacjenci z chorobą nawrotową lub oporną niepoddani wcześniejszej terapii</u> Jeśli pacjent nie otrzymał wcześniejszej premedykacji, przed podaniem produktu leczniczego Polivy należy zastosować u pacjenta premedykację lekiem antyhistaminowym i przeciwgorączkowym.</p> <p><u>Modyfikacje dawkowania</u> Istnieją różne możliwości modyfikacji dawki produktu leczniczego Polivy u pacjentów z DLBCL niepoddanych wcześniejszej terapii oraz u pacjentów z chorobą nawrotową lub oporną. Należy zmniejszyć szybkość wlewu lub przerwać wlew produktu leczniczego Polivy, jeśli u pacjenta wystąpi reakcja związana z infuzją. Podawanie produktu leczniczego Polivy należy natychmiast przerwać i na stałe zakończyć, jeśli u pacjenta wystąpi reakcja zagrażająca życiu.</p>
Droga podania	<p>Produkt leczniczy Polivy musi być podawany wyłącznie pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu pacjentów z chorobami nowotworowymi.</p> <p>Produkt leczniczy Polivy jest przeznaczony do podawania dożylnego. Dawkę początkową produktu leczniczego Polivy należy podawać we wlewie dożylnym trwającym 90 minut. W trakcie wlewu i przez co najmniej 90 minut po zakończeniu podawania dawki początkowej, pacjentów należy monitorować pod kątem reakcji związanych z infuzją i (lub) reakcji nadwrażliwości. Po rozpuszczeniu produkt nie zawiera substancji konserwujących i jest przeznaczony wyłącznie do podania pojedynczej dawki. Należy zawsze przestrzegać zasad aseptyki podczas postępowania z tym produktem leczniczym.</p>
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Polatuzumab vedotyny jest koniugatem przeciwciała skierowanego przeciwko CD79b i leku antymitotycznego (monometyloaurystatyna E, MMAE). Koniugat ten dostarcza silny lek antymitotyczny preferencyjnie do limfocytów B, powodując śmierć nowotworowych limfocytów B. Częsteczką polatuzumabu vedotyny składa się z MMAE połączonej kowalencyjnie z humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym immunoglobuliną G1, za pomocą rozszczepialnego łącznika. Przeciwciało monoklonalne wiąże się z dużym powinowactwem i selektywnością z CD79b, znajdującym się na powierzchni receptora komórki B. Ekspresja CD79b jest ograniczona do komórek prawidłowych w obrębie linii komórek B (z wyjątkiem komórek plazmatycznych) i złośliwych limfocytów B; jego ekspresja występuje w > 95% chłoniaków rozlanych z dużych komórek B. Po</p>

	związaniu z CD79b polatuzumab wedotyny jest szybko internalizowany, a łącznik zostaje rozszczepiony przez proteazy lizosomalne, co umożliwi dostarczenie MMAE do wnętrza komórki. MMAE wiążąc się z mikrotubulami powoduje śmierć komórek poprzez zahamowanie ich podziału i indukcję apoptozy.
--	---

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; DLBCL – chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*); pc – powierzchnia ciała; MMAE – monometyloaurystyna E; R-CHP – schemat chemioterapii obejmujący cyklofosfamid, doksorubicynę i prednizon oraz rytuksymab

Źródło: ChPL Polivy

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EU/1/19/1388/001 EU/1/19/1388/002 Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 stycznia 2020 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 3 grudnia 2021 r. Data dopuszczenia do obrotu wydana dla schematu POL+R-CHP: 24 maja 2022 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<i>Produkt leczniczy Polivy w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (R-CHP) jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (ang. <i>diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL</i>), którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii.</i> <i>Produkt leczniczy Polivy w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.</i>
Status leku sierocego	EU/3/18/2013 Data wydania decyzji: 16 kwietnia 2018 r.
Warunki dopuszczenia do obrotu	<i>Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania, zawierający środki określone w odrębnych przepisach.</i> <i>Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.</i>

DLBCL – chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*); EUDR – daty referencyjne Unii Europejskiej (ang. *The European Union reference dates*); PSUR – raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. *periodic safety update report*)

Źródło: ChPL Polivy

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Terapia produktem leczniczym Polivy (polatuzumab wedotyny) była trzykrotnie przedmiotem oceny Agencji w 2021 r., we wskazaniu innym niż oceniane: w nawrotowym/opornym chłoniaku rozlanym z dużych komórek B.

Pierwsza ocena Agencji¹ dotyczyła 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. Rada Przejrzystości² opinią nr 35/2021 z dnia 22 lutego 2021 r. uznała za zasadne uwzględnienie leku Polivy w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności. Prezes Agencji zaliczył produkt leczniczy Polivy do wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Opinią nr 51/2021³ dnia 31 marca 2021 r. Rada Przejrzystości nie umieściła Polivy na liście leków, które należy traktować priorytetowo.

Ponadto w 2021 r. terapia lekiem Polivy w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem była oceniana przez Agencję (AWA Polivy, nr OT.4231.8.2021)⁴ w ramach programu lekowego: „Leczenie opornego/nawrotowego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) (ICD-10 C83)” w II linii leczenia pacjentów dorosłych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują

¹ Opracowanie analityczne AOTMiT nr: 016/2020 z dnia 19 lutego 2021 r., https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2020_016.pdf

² Opinia Rady Przejrzystości nr 35/2021 z dnia 22 lutego 2021 roku w sprawie technologii lekowych ocenianych pod kątem uwzględniania na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/ORP.pdf

³ Opinia Rady Przejrzystości nr 35/2021 z dnia 22 lutego 2021 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/ORP.pdf

⁴ AWA Polivy, nr OT.4231.8.2021 https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/045/AWA/45_AWA_OT.4231.8.2021_Polivy_14.05.2021_BIP_REOPTR.pdf

się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 55/2021 z dnia 24 maja 2021 r. było pozytywne pod warunkiem oparcia RSS o efekt leczenia w ten sposób, by płatnik nie ponosił kosztów leczenia preparatem Polivy chorych, u których przeżycie całkowite było krótsze niż mediana przeżycia całkowitego w ramieniu kontrolnym badania GO29365. Prezes Agencji decyzją nr 55/2021 z dnia 28 maja 2021 r. zarekomendował objęcie refundacją leku Polivy (polatuzumab vedotyny) 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. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska/Opinie RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 35/2021 z dnia 22 lutego 2021 r.⁵</p>	<p><i>Rada Przejrzystości uważa za zasadne uwzględnienie w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności następujących pozycji, spośród przedstawionych przez Agencję do oceny Rady:</i></p> <p><i>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;</i></p> <p><u><i>Uzasadnienie:</i></u></p> <p><i>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 wynikowej; 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.</i></p> <p><u><i>Uwagi Rady:</i></u></p> <p><i>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.</i></p>
<p>Wykaz TLI Prezesa AOTMiT 26 lutego 2021 r.⁶</p>	<p><i>Prezes AOTMiT na podstawie art. 40a ust. 2 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2020 poz. 357 z późn. zm.) zmienianej w art. 36 z dnia 7 października 2020 r. o Funduszu Medycznym (Dz.U. 2020 poz. 1875 z późn. zm.), zaliczył produkt leczniczy Polivy do wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym/ opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.</i></p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 51/2021 dnia 31 marca 2021 r.⁷</p>	<p><i>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.</i></p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 55/2021 z dnia 24 maja 2021 r.⁸</p>	<p><i>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie 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: „Leczenie opornego /nawrotowego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) (ICD-10 C83)”, w ramach nowej grupy limitowej wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem poprawienia RSS.</i></p> <p><u><i>Uzasadnienie stanowiska:</i></u></p>

⁵ Opinia Rady Przejrzystości nr 35/2021 z dnia 22 lutego 2021 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/ORP.pdf

⁶ Wykaz TLI Prezesa AOTMiT 26 lutego 2021 r. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/tli/7310-wykaz-tli>

⁷ Opinia Rady Przejrzystości nr 51/2021 dnia 31 marca 2021 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/protokoly/2021_RP/210331_protokol_RP_14_do_publicacji.pdf

⁸ Stanowisko Rady Przejrzystości nr 55/2021 z dnia 24 maja 2021 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/045/SRP/U_22_127_24052021_s_55_Polivy_polatuzumabum_vedotinum_w_ref_z_acz_REOPTR.pdf

Nr i data wydania	Stanowiska/Opinie RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	<p>Rada Przejrzystości nie akceptuje propozycji instrumentu dzielenia ryzyka i wnioskuje jego oparcie o efekt leczenia w ten sposób, by płatnik nie ponosił kosztów leczenia preparatem Polivy chorych, u których przeżycie całkowite było krótsze niż mediana przeżycia całkowitego w ramieniu kontrolnym badania GO29365.</p> <p>Rada zgłasza następujące uwagi do projektu programu lekowego: wymóg pierwotnego niekwalifikowania się pacjenta do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych przy spełnianiu łącznie wszystkich pozostałych kryteriów włączenia do programu powinien być rozumiany w ten sposób, że w razie uzyskania dobrej odpowiedzi na leczenie Polivy-BR i poprawy stanu chorego mogą ustąpić przeciwwskazania do przeszczepienia komórek krwiotwórczych i pacjent może być wtórnie zakwalifikowany do takiej procedury. Powinno to znaleźć odzwierciedlenie w zapisach programu lekowego.</p> <p>Główne argumenty decyzji:</p> <p>Głównym argumentem, który, zdaniem Rady, uzasadnia finansowanie leku Polivy w omawianym wskazaniu jest znaczący zysk w przeżyciach całkowitych w grupie POL+BR vs. BR wykazany w badaniu GO29365. Choć wyniki dotyczące mediany OS w badaniach obserwacyjnych były niższe w porównaniu do wyników osiągniętych w badaniu GO29365, to były one bardziej korzystne niż w ramieniu kontrolnym z badania prospektywnego. Oszacowany przez Wnioskodawcę ICUR dla porównania POL+BR vs BR znajduje się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji. Jednocześnie, badanie GO29365 miało ograniczoną liczebność próby, a jako komparator zastosowano schemat BR, co nie jest powszechnie uważane za standard opieki w omawianym wskazaniu.</p> <p>Stanowi to istotne ograniczenie dla wiarygodności przeprowadzonej analizy ekonomicznej i powinno, zdaniem Rady, stanowić przesłankę dla znaczącego pogłębienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka i jego oparcie o efekt leczenia.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 55/2021 z dnia 28 maja 2021 r.⁹</p>	<p>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.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji:</p> <p>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.</p> <p>(...) 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 (...).</p> <p>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.</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)

Na wniosek Ministra Zdrowia w AOTMiT dokonano także oceny zasadności wprowadzenia kompleksowej zmiany polegającej na utworzeniu jednego programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)” poprzez połączenie aktualnie refundowanych terapii we wskazaniu leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe w ramach programów lekowych:

- B.12. „Leczenie chorych na chłoniaki złośliwe (ICD-10 C82.0; C82.1; C82.7)”, oraz
- B.93. „Leczenie chorych na chłoniaki rozlane z dużych komórek B oraz inne chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C83, C85)”.

Rada Przejrzystości opinią¹⁰ nr 165/2022 z dnia 14 listopada 2022 r. uznała za zasadne wprowadzenie kompleksowej zmiany polegającej na utworzeniu jednego programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”. Jako główny argument decyzji Rada podała, że *proponowane zmiany programów lekowych są zgodne z aktualną wiedzą medyczną, racjonalizują dotychczasowe zapisy poprzez ich uporządkowanie, uniknięcie zbędnych powtórzeń i wprowadzenie mechanizmów pozwalających na większą*

⁹ Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 55/2021 z dnia 28 maja 2021 r.
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/045/REK/2021_05_28_BP_rekomendacja_nr_55_2021_egz_do_wysyki_RTM_zaczerniona_REOPTR.pdf

¹⁰ Opinia Rady Przejrzystości nr 165/2022 z dnia 14 listopada 2022 roku w sprawie kompleksowego programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/protokoly/2022_RP/2_14112022_protokol_RP_45_BIP_REOPTR.pdf

personalizację terapii, a koszty finansowe zmian nie powinny stanowić nadmiernego obciążenia dla budżetu płatnika publicznego.

Należy zauważyć, że po pozytywnej opinii Rady Przejrzystości¹¹ 165/2022 z dnia 14 listopada 2022 r. Zarządzeniem Nr 19/2023/DGL Prezesa NFZ z dnia 31 stycznia 2023 r.¹² połączono programy lekowe: B.12. "Leczenie chorych na chłoniaki złośliwe (ICD-10 C82.0; C82.1; C82.7)" oraz B.93. "Leczenie chorych na chłoniaki rozlane z dużych komórek B oraz inne chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C83, C85)" w program lekowy B.12 "Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)".

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa B.93
[REDACTED]	[REDACTED]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

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

¹¹ Opinia Rady Przejrzystości nr 165/2022 z dnia 14 listopada 2022 roku w sprawie kompleksowego programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/protokoly/2022_RP/2_14112022_protokol_RP_45_BIP_REOPTR.pdf

¹²<https://medice.app/porady-prawne/zarzadzenie-nr-192023dgl-prezesa-nfz-z-dnia-31-stycznia-2023-r-zmieniajace-zarzadzenie>

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

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

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zarejestrowane dla technologii lekowej Polivy obejmuje m.in. stosowanie leku w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (R-CHP) w leczeniu dorosłych chorych z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (ang. diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii.

Wskazanie wnioskowane jest zgodne z zarejestrowanym i zostało dodatkowo zawężone poprzez kryteria kwalifikacji i wykluczenia z programu lekowego, które zostały opisane szerzej w Tabeli 5.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Polivy będzie on dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”.

Poziom odpłatności wnioskowanego leku jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji.

Grupa limitowa

Zgodnie z wnioskiem, technologia lekowa Polivy ma być refundowana w ramach istniejącej grupy limitowej. W uzasadnieniu wnioskodawca wskazuje, że *polatuzumab wedotyny jest refundowany w Polsce w skojarzeniu*

z bendamustyną i rytuksymabem u chorych z opornym lub nawrotowy chłoniakiem DLBCL, u których zastosowano co najmniej jedną linię leczenia, w ramach programu lekowego B.12: „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”. Przedmiot wniosku obejmuje rozszerzenie refundacji Polivy o 1. linię leczenia w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną oraz prednizonem.

Instrument dzielenia ryzyka



3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Chłoniaki nieziarnicze (ang. *non-Hodking lymphoma*, NHL) 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). Pierwotnym umiejscowieniem chłoniaków nieziarniczych są najczęściej węzły chłonne. Choroba może również rozwijać się od początku w innych narządach m.in. takich jak skóra bądź żołądek.

Pierwotne chłoniaki śródpiersia z dużych komórek B (ang. *primary mediastinal large B-cell lymphoma*, PMBCL/ PMBL) i chłoniaki rozlane z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL) odmiana chłoniaków nieziarniczych wywodzących się z dojrzałych obwodowych limfocytów B, pochodzących z ośrodków rozmnażania.

Zgodnie z Rewizją Dziesiątą Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych z 2008 r. kody C83 i C85 obejmują:

C83 Chłoniak nieziarniczy 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 Niezróżnicowany (rozlany)
- C83.7 Guz Burkitta
- C83.8 Inne postacie rozlanych chłoniaków nieziarniczych
- C83.9 Rozlany chłoniak nieziarniczy, nieokreślony

C85 Inne i nieokreślone postacie chłoniaka nieziarniczego

- C85.0 Mięsak limfatyczny
- C85.1 Chłoniak z komórek B, nieokreślony
- C85.7 Inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego
- C85.9 Chłoniak nieziarniczy, nieokreślony

Etiologia większości NHL nie jest znana. Istnieje wiele czynników o udowodnionym związku przyczynowym z zachorowaniem, w tym środowiskowe, infekcyjne, immunologiczne i jatrogenne. Istotną rolę odgrywa też predyspozycja genetyczna.

¹³ AWA Polivy, nr OT.4231.8.2021

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/045/AWA/45_AWA_OT.4231.8.2021_Polivy_14.05.2021_BIP_REOPTR.pdf

Źródło: Opracowanie nr: OT.4220.28.2022

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B (DLBCL, ang. *diffuse large B-cell lymphoma*) należące do grupy chłoniaków nieziarnicznych (NHL, ang. *non-Hodking lymphoma*) stanowią dużą grupę nowotworów hematologicznych wywodzącą się z dojrzałych obwodowych limfocytów B. Klonalny rozrost komórek limfoidalnych charakteryzuje się wysoką heterogenicznością i agresywnością.

Źródło: Szczeklik 2022

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 2022, Warzocha 2017, AWA OT.4231.8.2021

Etiologia

Etiologia większości DLBCL pozostaje niewyjaśniona. Istnieje wiele czynników, w tym środowiskowe, infekcyjne, immunologiczne i jatrogenne, o udowodnionym związku przyczynowym z zachorowaniem. Wzrost zachorowalności odnotowuje się u osób narażonych na zanieczyszczenia chemiczne, tj. pracowników przemysłu chemicznego (zwłaszcza gumowego oraz petrochemicznego), rolników (kontakt z herbicydami i pestycydami), a także wśród osób narażonych na kontakt z benzenem, azbestem oraz promieniowaniem jonizującym, u strażaków oraz u osób mających częsty kontakt z farbami do włosów. Ponadto, wykazano wpływ zakażeń wirusowych (wirusami HTLV-1, EBV, HIV, HHV-8, HCV) na częstość występowania określonych podtypów chłoniaków nie-Hodgkina. Wśród czynników ryzyka NHL wymienia się również zakażenia bakteryjne i choroby autoimmunologiczne, które rozwijają 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 zakażenia *Helicobacter pylori*, w przypadku chłoniaków pozawęzłowych skórnych – *Borrelia burgdoferi*, jelitowych – *Campylobacter jejuni*, a okolicach oczodołu – *Chlamydia psittaci*. Wśród chorób autoimmunologicznych predysponujących do powstania chłoniaków MALT zalicza się chorobę Hashimoto, zespół Sjorgena, toczeń rumieniowaty, reumatoidalne

zapalenie stawów (RZS), wrodzone lub nabyte niedobory odporności (też immunosupresja po przeszczepieniu narządu lub komórek krwiotwórczych). Grupa ryzyka zachorowania na NHL obejmuje także osoby, które z powodu choroby nowotworowej zostały poddane chemioterapii, zwłaszcza w skojarzeniu z radioterapią.

Źródło: Szczeklik 2022, AWA OT.4231.8.2021

Patomechanizm indukcji DLBCL stanowi wystąpienie aberracji chromosomowych lub mutacji genów polegające na wystąpieniu niestabilności genetycznej z następowym zaburzeniem regulacji stopnia ekspresji onkogenów i/lub utratą funkcji nowotworowych genów supresorowych.

Źródło: PTOK 2020

Rozpoznanie

Rozpoznanie DLBCL powinno uwzględniać ocenę stopnia zaawansowania choroby na podstawie zmodyfikowanej w Lugano klasyfikacji Ann Arbor. Klasyfikacja ta od 2014 roku funkcjonuje pod nazwą klasyfikacji Lugano (Tabela 5). Ponadto należy uwzględnić czynniki rokownicze wchodzące w zakres Międzynarodowego Indeksu Progностycznego (IPI) przedstawione w tabeli 6.

Źródło: 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

Źródło: Szczeklik 2022, AWA OT.4231.8.2021

U chorych na DLBCL zaawansowanie chłoniaków ustala się przy użyciu 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: PTOK 2020

Obraz kliniczny

Najczęstszymi objawami DLBCL jest powiększenie węzłów chłonnych, obecność guza w obszarze pozawęzłowym oraz ze względu na obecność objawów ogólnych choroby, m.in. gorączka, nocne poty, czy utrata masy ciała. Pozostałe objawy kliniczne mogą zależeć od zajęcia procesem chorobowym innych niż obwodowe węzły chłonne narządów limfatycznych i pozalimfatycznych, w tym wątroby, śledziony, szpiku kostnego, pierścienia Waldeyera, przewodu pokarmowego, układu oddechowego, ośrodkowego układu nerwowego (OUN), skóry, gruczołów wydzielania zewnętrznego (tarczyca, ślinianka) oraz, rzadziej, serca wraz z osierdziem, nerek i nadnerczy, narządów rozrodczych i gruczołów piersiowych.

Źródło: PTOK 2020

Epidemiologia

Chłoniaki DLBCL są najczęściej występującymi u dorosłych, stanowiącymi 30–40% wszystkich przypadków zachorowań i około 80% spośród tak zwanych chłoniaków agresywnych. W Europie częstość występowania DLBCL szacuje się na kilkanaście przypadków na 100 tys. ogólnej populacji na rok i wzrasta z wiekiem: od 2 na 100 tys. w wieku 20–24 lat, 45 na 100 tys. w wieku 60–64 lat i do 112 na 100 tys. w wieku 80–84 lat. U około 20–30% chorych z DLBCL występuje nawrót choroby, a u 10–15% chorych występuje pierwotna oporność na leczenie.

Według danych KRN w Polsce w 2020 r. na chłoniaki nieziarnicze rozlane (ICD-10: C83) zachorowało 1 417 dorosłych (tj. od 20 r.ż.). Surowy współczynnik zachorowalności wyniósł 4,0/100 tys. u mężczyzn i 3,4/100 tys. u kobiet. Zgony stwierdzono łącznie u 474 osób (238 mężczyzn i 236 kobiet, wsp. surowy na 100 tys. mieszkańców wyniósł odpowiednio 1,3 u mężczyzn i 1,2 u kobiet).

Źródło: AWA OT.4331.38.2020, PTOK 2020, KRN 2022

Rokowanie

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B należą do chłoniaków agresywnych, w przebiegu których przeżycie chorych bez leczenia wynosi od kilku do kilkunastu miesięcy. Cechuje je 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.

Źródło: AWA OT.4331.38.2020, Szczeklik 2018, Warzocha 2017

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Opinie ekspertów

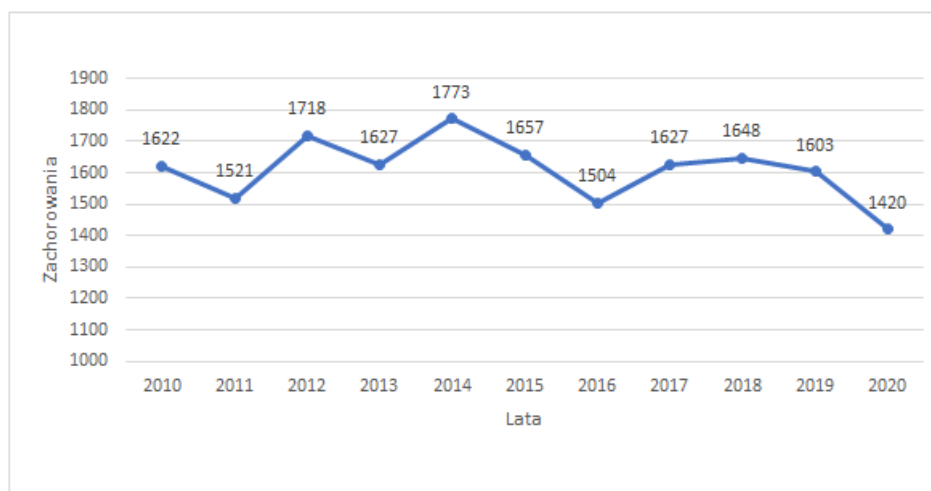
W ramach prac otrzymano 2 opinie eksperckie: od prof. dr hab. n. med. Jana Walewskiego, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej i prof. dr hab. n. med. Lidii Gil, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie hematologii. Liczebność populacji spełniającej kryteria włączenia do projektu programu lekowego wskazana przez prof. dr hab. n. med. Lidię Gil wynosi ok. 270 pacjentów (90% z 300 pacjentów). Natomiast prof. dr hab. n. med. Jan Walewski wskazał jedynie odsetek bez odniesienia się do liczebności populacji.

Tabela 8. Dane epidemiologiczne na podstawie opinii eksperckich

Wskazanie	Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej			Prof. dr hab. n. med. Lidia Gil, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii		
	Obecna liczba chorych	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Obecna liczba chorych	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
Pacjenci w wieku ≥ 18 r. ż. z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B	Brak danych	1 500	<i>n. d.</i>	1 800	1 500	20%
Pacjenci w wieku ≥ 18 r. ż. z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B			20%	600		45%
Pacjenci spełniający kryteria włączenia do projektu programu lekowego: „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD 10: C82, C83, C85)”			35%	300		90%
Źródło	<i>onkologia.org.pl, NCCN-IPI Blood 2013 oraz własne</i>			<i>Oszacowanie własne</i>		

Dane epidemiologiczne

Zgodnie z danymi KRN w 2020 r. (data dostępu: 16.06.2023 r.) odnotowano 1 420 zachorowań oraz 474 zgony z powodu chłoniaka nieziarniczego rozlanego, klasyfikowanego według rozpoznania ICD-10 C83.



Rysunek 1 Liczba zachorowań na chłoniaka nieziarniczego rozlanego (ICD-10: C83) w latach 2010–2020 – opracowanie własne na podstawie danych KRN

Według danych NFZ liczba dorosłych pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C83 (wraz z podkodami) wyniosła 10 624 w 2018 r., 10 513 w 2019 r., 9 874 w 2020 r., 9 969 w 2021 r. i 7 539 w 2022 roku (dane za I półrocze). Natomiast z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C85.7: 6 275 w 2018 r., 7 403 w 2019 r., 7 750 w 2020 r., 8 004 w 2021 r. i 6 325 w 2022 r. (dane za I półrocze). W oparciu o powyższe dane nie jest możliwe oszacowanie populacji docelowej ze względu na fakt, że proponowany program lekowy dodatkowo zawęży populację kryteriami włączenia/wyłączenia.

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentek w latach 2018-2021 w oparciu o dane NFZ.

Tabela 9 Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ – liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C83 (wraz z podkodami), w rozbiciu na podkody oraz C85.7

Rozpoznanie główne i/lub współistniejące ICD-10*	Lata				
	2018	2019	2020	2021	I poł. 2022
C83 wraz z podkodami	10 624	10 513	9 874	9 969	7 539
C83	5 689	5 482	4 921	4 866	3 234
C83.0	856	892	784	829	578
C83.1	152	137	127	169	115
C83.2	598	599	556	589	424
C83.3	243	331	395	584	491
C83.4	306	289	253	235	152
C83.5	1 086	1 089	1 021	1 044	711
C83.6	196	211	200	228	169
C83.7	269	250	241	260	182
C83.8	2 251	2 200	2 061	2 162	1 708
C83.9	2 256	2 280	2 150	2 088	1 542
C85.7	6 275	7 403	7 750	8 004	6 325

* C83 Chłoniak nieziarniczy 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 Niezróżnicowany (rozlany); C83.7 Guz Burkitta; C83.8 Inne postacie rozlanych chłoniaków nieziarniczych; C83.9 Rozlany chłoniak nieziarniczy, nieokreślony; C85.7 Inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego

Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C83 (wraz z podkodami) zgodnie z danymi NFZ w 2022 r. (dane za I półrocze), u których zrefundowano schemat R-CHOP wyniosła 4 089, natomiast w 2021 r. 5 009. Należy jednak podkreślić, że dane te nie odnoszą się jedynie do stosowania schematu R-CHOP w I linii u pacjentów z DLBCL.

W tabeli poniżej przedstawiono, w oparciu o dane NFZ, liczbę pacjentów dorosłych z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C83 (wraz z podkodami), w podziale na podkody oraz C85.7, u których w latach 2018-2022 (dane za I półrocze) zastosowano schemat R-CHOP.

Tabela 10 Liczebność populacji wg danych NFZ – liczba pacjentów dorosłych z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C83 (wraz z podkodami), w podziale na podkody oraz C85.7 stosujących schemat R-CHOP

Rozpoznanie główne i/lub współistniejące ICD-10*	Lata				
	2018	2019	2020	2021	I poł. 2022
Schemat R-CHOP					
C83 wraz z podkodami	4 281	4 634	4 728	5 009	4 089
C83	2 288	2 366	2 276	2 327	1 571
C83.0	348	407	370	393	279
C83.1	65	58	59	86	43
C83.2	291	326	320	369	275
C83.3	145	223	261	404	333
C83.4	156	152	139	142	96
C83.5	588	616	637	689	488
C83.6	107	123	106	140	111
C83.7	130	113	128	142	98
C83.8	1 199	1 259	1 238	1 332	1 088
C83.9	1 114	1 171	1 171	1 174	938
C85.7	2 296	2 818	3 023	3 079	2 396

* C83 Chłoniak nieziarniczy 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 Niezróżnicowany (rozlany); C83.7 Guz Burkitta; C83.8 Inne postacie rozlanych chłoniaków nieziarniczych; C83.9 Rozlany chłoniak nieziarniczy, nieokreślony; C85.7 Inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego

Zgodnie z otrzymanymi danymi NFZ w 2022 roku (dane za I-III kwartał) 10 pacjentów z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C.83 (wraz z podkodami) leczonych było polatuzumabem wedotyny w ramach RDTL. Polatuzumab wedotyny był refundowany w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z rytuksymabem oraz z rytuksymabem i bendamustyną.

Szczegółowe dane zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 11. Liczba pacjentów leczonych polatuzumabem wedotyny w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C83 (wraz z podkodami) w latach 2021-2022

Substancja czynna	2021	2022*
polatuzumab wedotyny^	13	10

* dane za I-III kwartał 2022 r.

^ refundowana w ramach RDTL zarówno w monoterapii, jak również w skojarzeniu z rytuksymabem oraz w skojarzeniu z rytuksymabem i bendamustyną.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 16.06.2023 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia dorosłych pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii. Przeszukano następujące źródła:

- strony internetowe wybranych polskich organizacji:
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) (<https://ptok.pl/>),
 - Polska Unia Onkologii (PUO) (<http://www.puo.pl/>),
- strony internetowe wybranych zagranicznych organizacji:
 - European Society for Medical Oncology (ESMO) (<https://www.esmo.org/>),
 - National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (<https://www.nccn.org/>),
 - American Society of Hematology (ASH) (<https://www.hematology.org/>)
 - American Society of Clinical Oncology (ASCO) (<https://www.asco.org/>),
 - American Journal of Managed Care (<https://www.ajmc.com/>),
 - Cancer Therapy Advisor (<https://www.cancertherapyadvisor.com/>)
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<https://nice.org.uk/>),
 - National Cancer Institute (NCI) (<https://www.cancer.gov/>),
 - European Organization for Research and Treatment of Cancer (<https://www.eortc.org/guidelines/>),
 - National Health and Medical Research Council (<https://www.nhmrc.gov.au/>),
 - Guidelines International Network (G-I-N) (<https://g-i-n.net/>).

Korzystano również z wyszukiwarki Google. Do analizy włączono opracowania najnowszych wytycznych opublikowanych w latach 2020-2023, ze względu na fakt, że pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla produktu Polivy zostało wydane w 2020 r., a pozwolenie dotyczące analizowanego skojarzenia POL+R-CHP w 2022 r.

Odnaleziono 5 dokumentów wytycznych dotyczących leczenia dorosłych pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii: Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2020 r. (PTOK), National Comprehensive Cancer Network z 2023 r. (NCCN), European Society for Medical Oncology z 2023 r. (ESMO), Cancer Care Alberta z 2023 r. (AHS), oraz Lymphoma Canada z 2021 r. (LC).

PTOK 2020 rekomenduje stosowanie skojarzenia rytuksymabu z cyklofosfamidem, doksorubicyną, winkrystyną i prednizonem (R-CHOP) we wczesnych i zaawansowanych stadiach choroby. Wytyczne zalecają uzupełniające stosowanie radioterapii. U pacjentów wysokiego ryzyka według IPI, alternatywę dla schematu R-CHOP mogą stanowić protokoły R-CHOEP-14¹⁴, R-CODOX-M¹⁵/R-IVAC¹⁶ lub DA-EPOCH-R¹⁷. Wytyczne wskazują na rozważenie zastosowanie wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganej auto-HSCT w celu konsolidacji pierwszej remisji (CR1).

NCCN 2023 wskazuje, że w I linii leczenia preferowanym schematem jest R-CHOP. W II-IV stadium zaawansowania preferowanym schematem jest POL+R-CHP (polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem).

Według konsensusu trzech ekspertów ESMO 2023 u pacjentów z IPI >2 rekomenduje się użycie polatuzumabu wedotyny w skojarzeniu z R-CHP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, prednizon).

¹⁴ R-CHOEP – rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, etopozyd, prednizon

¹⁵ R-CODOX-M – rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, metotreksat

¹⁶ R-IVAC – rytuksymab, etopozyd, ifosfamid, cytarabine

¹⁷ DA-EPOCH-R – etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna, rytuksymab;

Wytyczne AHS 2023 w 1. linii leczenia zalecają stosowanie schematu R-CHOP oraz dodatkowo radioterapię, jeżeli odnotowano jedynie odpowiedź częściową po 4 cyklach lub pacjent nie toleruje więcej niż 3 cykly R-CHOP.

Wytyczne LC 2021 w I linii leczenia zarówno we wczesnym, jak i zaawansowanym stadium choroby rekomendują użycie schematu R-CHOP oraz rozważenie radioterapii. W przypadku pierwszej remisji zaleca się rozważenie przeszczepu autologicznego. U pacjentów z IPI 2-5 zaleca się terapię R-CHOP. Jeśli pod koniec leczenia R-CHOP stwierdzono pozytywny wynik w badaniu PET zaleca się włączenie radioterapii.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Rekomendacje polskie	
<p>PTOK 2020 (Polska)</p> <p>Konflikt interesów: brak informacji</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p><u>Zalecenia postępowania terapeutycznego w rozlanym chłoniaku z dużych komórek B.</u></p> <p>Leczenie pierwszej linii:</p> <p><u>Wczesne stadia choroby:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - w przypadku wczesnej postaci DLBCL (CS I) bez zmiany masywnej (< 7,5 cm) w obszarach z dobrą tolerancją radioterapii (pachwina, pachy, szyja) zaleca się zastosowanie 3–4 cykly R-CHOP z uzupełniającą ISRT w dawce 30 Gy (IB). Alternatywą dla leczenia skojarzonego w przypadku lokalizacji choroby w obszarach predestynowanych do wystąpienia wczesnej lub późnej toksyczności po radioterapii może być wyłączna immunochemioterapia 6 cyklami R-CHOP (IA); - u osób chorych na wczesną postać DLBCL (CS II) bez zmiany masywnej (< 7,5 cm) należy zastosować 6 cykly R-CHOP (IA); - pacjentów chorych na wczesną postać DLBCL (CS I-II) ze zmianą masywną należy leczyć tak jak w przypadku choroby zaawansowanej, czyli 6 cyklami R-CHOP z uzupełniającą ISRT w dawce 30 Gy w obszarze zmiany (bulky) (IB). <p><u>Zaawansowane stadia choroby:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - u chorych na DLBCL w zaawansowanych stadiach choroby zaleca się podanie 6–8 cykly R-CHOP-21, których wariantami jest 6 cykly R-CHOP-21 lub R-CHOP-14, z następczymi 2 dodatkowymi dawkami rytuksymabu (IA); - nie ma ustalonego standardu postępowania u pacjentów wysokiego ryzyka według IPI, a także u chorych na DHL/THL; najczęściej stosuje się schemat R-CHOP, którego alternatywą mogą być protokoły R-CHOEP-14, R-CODOX-M/R-IVAC lub DA-EPOCH-R (IIC). Można rozważyć zastosowanie wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganą auto-HSCT w celu konsolidacji CR1, zwłaszcza w ramach badań klinicznych (IC); - po zakończeniu immunochemioterapii zaleca się zastosowanie uzupełniającej ISRT na wyjściowe zmiany masywne (> 7,5 cm) lub lokalizacje pozawęzłowe (IB); - u niektórych chorych należy rozważyć profilaktykę zmian w OUN [64] (IIB); <p><u>Poziomy jakości dowodów naukowych:</u></p> <p>I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją</p> <p>II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)</p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <p>A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce</p> <p>B — Wskazania prawdopodobne i potencjał</p> <p>C — Wskazania określane indywidualnie</p>
Rekomendacje zagraniczne	
<p>NCCN 2023 (USA)</p> <p>Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p> <p>Źródło finansowania: brak zewnętrznych źródeł finansowania</p>	<p>Zalecenia dotyczą pacjentów z chłoniakiem z rozlanymi komórkami B</p> <p>Wszystkie rekomendacje są oznaczone kategorią 2A, chyba, że zaznaczono inaczej.</p> <p>U pacjentów z DLBCL w I linii leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stadium I-II (z wyłączeniem stadium II z rozległą chorobą krezki) <ul style="list-style-type: none"> ○ R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) • Stadium II (z rozległą chorobą krezki) oraz stadium III-IV <ul style="list-style-type: none"> ○ Preferowane schematy: <ul style="list-style-type: none"> ▪ R-CHOP (kat. 1) ▪ Polatuzumab wedotyny (polatuzumab wedotyny), rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, prednizon (IPI≥2) (kat. 1) ○ Inne zalecane schematy:

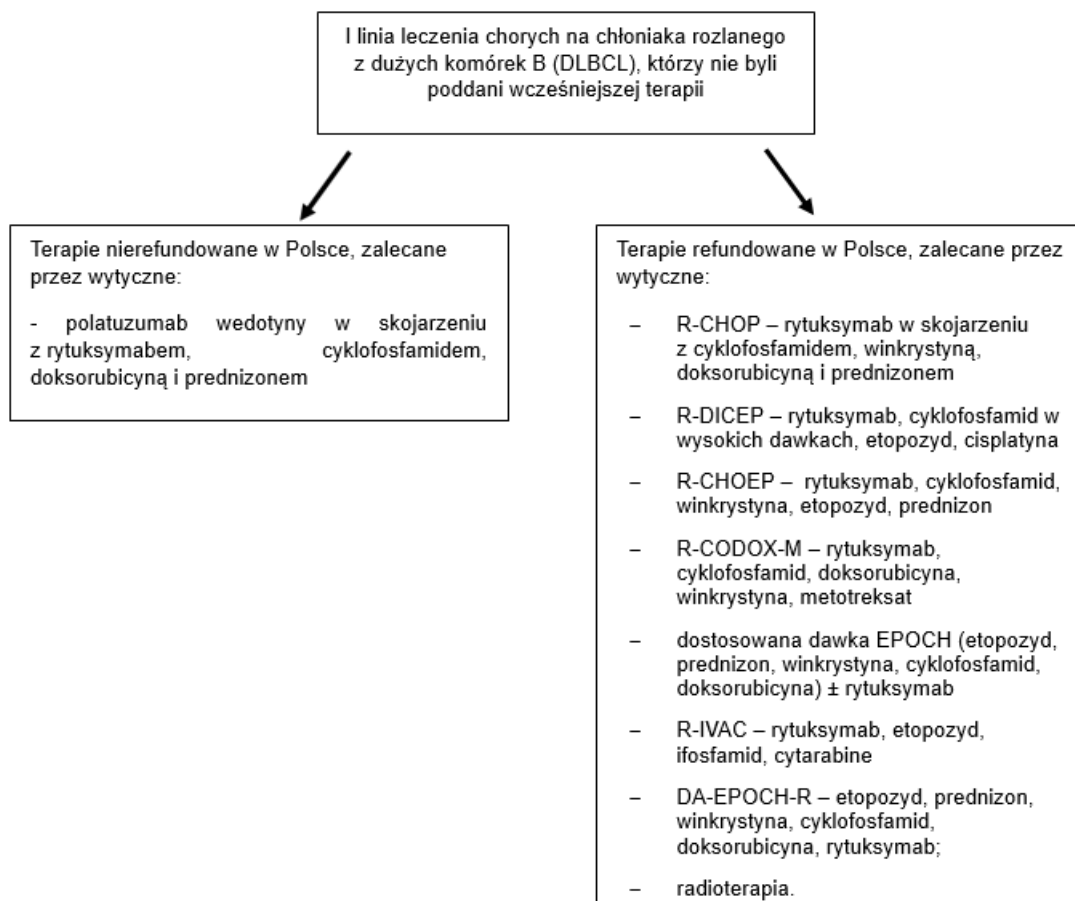
Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ dostosowana dawka EPOCH (etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosfamid, dokсорubicyna) ± rytuksymab • Pacjenci ze słabą czynnością lewej komory (we wszystkich stadiach), inne zalecane schematy (w kolejności alfabetycznej): <ul style="list-style-type: none"> ○ DA-EPOCH (etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosfamid, dokсорubicyna) ± rytuksymab ○ RCDOP (rytuksymab, cyklofosfamid, dokсорubicyna liposomalna, winkrystyna, prednizon) ○ RCEOP (rytuksymab, cyklofosfamid, etopozyd, winkrystyna, prednizon) ○ RGCVP (rytuksymab, gemcytabina, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) ○ RCEPP (rytuksymab, cyklofosfamid, etopozyd, prednizon, prokarbazyna) (kat. 2B) • Pacjenci bardzo słabi oraz pacjenci >80 r.ż. z chorobami współistniejącymi, inne zalecane schematy (w kolejności alfabetycznej): <ul style="list-style-type: none"> ○ RCDOP ○ R-mini-CHOP ○ RGCVP ○ RCEPP (kat. 2B) <p>Konsolidacja I linii (opcjonalnie):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie podtrzymujące lenalidomidem (kategoria 2B) u pacjentów w wieku 60–80 lat <p><u>Siła zaleceń:</u></p> <p>1 – oparte na dowodach wysokiej jakości, istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa. 2A – w oparciu o dowody niższej jakości, istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa. 2B – w oparciu o dowody niższej jakości, wypracowano konsensus, że interwencja jest właściwa. 3 – w oparciu o dowody dowolnej jakości, brak konsensusu co do tego, czy interwencja jest właściwa.</p>
<p>ESMO 2023 Europa Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów Źródło finansowania: nie zadeklarowano zewnętrznego źródła finansowania</p>	<p><u>Konsensus trzech ekspercki</u> <u>Leczenie pierwszego rzutu pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka (IPI >2):</u> Większość pacjentów nie spełnia kryteriów zastosowania chemioterapii ograniczonej do 6 cykli CHOP oraz 8 cykli rytuksymabem i nie ma choroby niskiego ryzyka (IPI<2). W badaniu RCT wykazano przewagę w przeżyciu wolnym od progresji choroby i zmniejszoną potrzebę zastosowania dalszych linii leczenia u pacjentów leczonych polatuzumabem wedotyny zamiast winkrystyny wraz ze schematem standardowym R-CHP, u pacjentów z nowo rozpoznany chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) oraz IPI >2. Polatuzumab wedotyny dopuszczony do obrotu w 2022 roku w Europie jest schematem preferowanym dla tych pacjentów. Zaleca się stosowanie antagonisty receptora neurokininy 1 oraz antagonisty metoklopramidu i serotoniny oraz filgastym w celu zmniejszenia działań niepożądanych polichemioterapii.</p> <p>Poziomy dowodów i stopnie zaleceń – nie dotyczy</p>
<p>AHS 2023 (Kanada) Konflikt interesów: brak zewnętrznych źródeł finansowania Źródło finansowania: Brak zewnętrznych źródeł finansowania</p>	<p><u>Konsensus Zespołu ds. Nowotworów Alberta Health Services</u> U pacjentów z DLBCL w I linii leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Stadium wczesne: zmiana <10cm w badaniu PET, IPI=0-1 (ze względu na wiek>60 lat lub zaawansowanie II) <ul style="list-style-type: none"> • R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, dokсорubicyna, winkrystyna, prednizon) 4 cykle, jeżeli stwierdzona odpowiedź całkowita w badaniu PET/CT 14-21 dni po trzecim cyklu • R-CHOP+IFRT 6 cykli, jeżeli odnotowano częściową odpowiedź na leczenie po 4 cyklu R-CHOP • R-CHOP + IFRT 3 cykle, jeśli chorzy nie tolerują więcej niż 3 cykli R-CHOP. – Stadium wczesne: zmiana <10cm, IPI=2-4 lub IPI=1 (wskutek podwyższone LDH lub ECOG >1) <ul style="list-style-type: none"> • R-CHOP 6 cykli, jeżeli stwierdzona odpowiedź całkowita w badaniu PET/CT 14-21 dni po trzecim cyklu • R-CHOP+IFRT – Stadium zaawansowane: zmiana ≥10cm, IPI=0-3 lub wiek ≥70 r.ż. lub zła kondycja fizyczna <ul style="list-style-type: none"> • R-CHOP 6 cykli, następnie ewentualnie IFRT (30-35Gy) w przypadku niepostępującej choroby w badaniu PET + wykryta w badaniu PET/CT 21-28 d po 6. cyklu R-CHOP choroba resztkowa <p>Stadium zaawansowane: IPI=4-5 lub wiek <70 r.ż.</p> <ul style="list-style-type: none"> • R-CHOP, następnie ASCT, jeżeli brak odpowiedzi całkowitej lub progresja • IFRT+R-CHOP <p>Polatuzumab wedotyny + BR zalecany w dalszych liniach leczenia u pacjentów z chorobą nawrotową</p> <p>Poziomy dowodów i stopnie zaleceń – brak informacji</p>
<p>LC 2021</p>	<p><u>I linia leczenia u chorych z DLBCL:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Choroba w stadium ograniczonym (IPI 0-1, choroba bez zmiany masywnej, zajęte ≤1 miejsce

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>(Kanada)</p> <p>Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p>pozawęzłowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3-4 (wyjątkowo 6) cykle R-CHOP, a następnie ocena PET. W przypadku podania 3 cykli R-CHOP zaleca się kontynuację leczenia skojarzonego z RT lub wykonanie obrazowania PET. Jeżeli wynik PET jest negatywny, należy zastosować jeden dodatkowy cykl R-CHOP. <p>– Zaawansowane stadium choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> • standardowo rekomenduje się podanie 6 cykli R-CHOP. Jeśli pod koniec leczenia R-CHOP stwierdzono pozytywny wynik PET zaleca się włączenie radioterapii. Terapię ratunkową rekomenduje się w przypadku zajęcia nowego miejsca lub progresji choroby (brak odpowiedzi). W przypadku pierwszej remisji zaleca się rozważenie przeszczepu autologicznego. <p>W grupie wysokiego ryzyka zajęcia OUN należy rozważyć działanie profilaktyczne przez zastosowanie HD-MTX (2-4 cykle, dawka 3 g/m²) w połączeniu z R-CHOP. W przypadku nietolerancji, zaleca się 4 cykle IT MTX/ AraC/hydrokortyzon.</p> <p>U chorych objawowych i/lub starszych (>60 lat) rekomenduje się rozważenie wstępnego podania kortykosteroidów oraz profilaktykę pierwotną z użyciem G-CSF otrzymujących R-CHOP lub R-CEOP. Każdy chory z epizodem gorączki neutropenicznej, niezależnie od wieku, powinien otrzymać późniejszą profilaktykę G-CSF. W przypadku chłoniaka z dużych komórek śródpiersia rekomenduje się 6 cykli DA-R-EPOCH, a następnie wykonanie badania PET, w przypadku DCBCL zlokalizowanego w żołądku zaleca się dodatkowo radioterapię.</p> <p>Siła zaleceń: nie dotyczy</p>

Skróty: ABC-DLBCL – DLBCL wywodzący się z aktywowanych komórek B (ang. activated B-cell like DLBCL), ASCT – autologiczny przeszczep komórek (ang. autologous stem cell transplant); auto-HSC – przeszczep autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. autologous hematopoietic stem cell transplantation); BR – bendamustyna, rytuksymab; CAR-T – terapia wykorzystująca zmodyfikowane (chimeryczne) limfocyty T (ang. chimeric antigen receptor T-cell therapy); CR1 – konsolidacja pierwszej remisji (ang. consolidation of the first remission); CS - stopień zaawansowania klinicznego (ang. clinical stage); DA-EPOCH – etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna; DA-EPOCH-R – etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna, rytuksymab; DHL/THL – chłoniak podójwego/potrójnego trafienia (ang. double-/triple-hit lymphoma); DLBCL – chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. diffuse large B-cell lymphoma); ECOG – skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych (ang. Eastern Cooperative Oncology Group); EPOCH – etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna; FISH – fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (ang. fluorescent in situ hybridization); GCB-DLBCL – DLBCL wywodzący się z ośrodków rozmnażania (ang. germinal centre B-cell like DLBCL); HDCT – wysokodawkowa terapia (ang. high-dose therapy); HD-MTX – wysoka dawka metotreksatu (ang. high-dose methotrexate); G-CSF – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. granulocyte colony stimulating factor); Gy – grej (jednostka dawki pochłoniętej); IFRT – zaawansowana radioterapia polowa (ang. involved-field radiation therapy); IPI – międzynarodowy indeks prognostyczny (ang. international prognostic index); ISRT – strategią radioterapii zajętej okolicy (ang. involved site radiation treatment); IT – dokanałowo (ang. Intrathecal); LDH – dehydrogenaza mleczanowa; MTX – metotreksat; OUN – ośrodkowy układ nerwowy; PET – pozytonowa tomografia emisyjna (ang. positron emission tomography); POL+R-CHOP – polatuzumab wedotyny, rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, prednizon; R-BuMel – rytuksymab, busulfan/melphalan; RCEPP – rytuksymab, cyklofosfamid, etopozyd, prednizon, prokarbazyna; R-CHOP – rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon; RCDOP – rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna liposomalna, winkrystyna, prednizon; RCEOP – rytuksymab, cyklofosfamid, etopozyd, winkrystyna, prednizon; R-CODOX-M – rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, metotreksat; RGCVP – rytuksymab, gemcytabina, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon; R-IVAC – rytuksymab, etopozyd, ifosfamid, cytarabina; R-MelTBI – rytuksymab, melphalan z radioterapią całego ciała (ang. Rituximab, Melphalan plus total body irradiation)

Na poniższym diagramie zaprezentowano ścieżkę postępowania u dorosłych pacjentów w ramach I linii leczenia chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii, opracowaną na podstawie wytycznych klinicznych oraz aktualnego obwieszczenia MZ¹⁸ dot. finansowania terapii w tym wskazaniu. Na diagramie znajdują się terapie, które są refundowane w Polsce na dzień 1 maja 2023 r. Przedstawiono również umiejscowienie wnioskowanej terapii.

Rysunek 2. Postępowanie w przypadku I linii leczenia chorych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii z uwzględnieniem umiejscowienia wnioskowanej terapii



3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. W ramach prac otrzymano 2 opinie eksperckie od prof. dr hab. n. med. Jana Walewskiego, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej, prof. dr hab. n. med. Lidii Gil, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie hematologii. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Szczegółowe informacje zawarto w poniższej tabeli.

¹⁸ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2023 r.

Tabela 13. Opinie ekspertów klinicznych

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Prof. dr hab. n. med. Lidia Gil, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 1° linia: R-CHOP mniej skuteczny w przypadku IPI 3+ (30-50% niepowodzeń) ➤ 2°+ linia leczenia: wysoka skuteczność CAR-T, ale krytyczny czynnik czasu. Potrzebne skuteczne leczenie „pomostowe” – optymalne byłoby polatuzumab vedotin + chemioterapia inna niż BR, ponieważ BR „paraliżuje” limfocyty T. 	Leczenie powszechnie znane i dostępne; możliwe do zastosowania u większości chorych do 75 roku życia; umożliwia uzyskanie remisji całkowitych u około 50%-60%, jeśli zastosowane w pełnej dawce i pełnym cyklu. Problemy dotyczą pacjentów starszych i z obciążeniami kardiologicznymi
Rozwiązania systemowe, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	<ul style="list-style-type: none"> ➤ zwiększenie dostępności i zastosowania terapii CAR-T ➤ „odłączenie” polatuzumabu vedotin od immunochemioterapii BR 	<p>1. Szybka diagnostyka histopatologiczna. Obecnie czas oczekiwania na wynik jest bardzo długi; często wyniki są niekompletne; konieczny jest dostęp do badań molekularnych</p> <p>2. Dotychczasowe dostępne formy leczenia i proponowany program mają charakter chemioterapii jednodniowych; zwiększenie bazy łóżek „jednodniowych” poprawi dostępność do leczenia; umożliwi wczesne rozpoczęcie leczenia i jego terminowe przeprowadzenie.</p> <p>3. Istotny jest dostęp do diagnostyki obrazowej – przede wszystkim PET</p>
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	<ul style="list-style-type: none"> ➤ powiązanie PV z BR (p. wyżej) ➤ PV-CHP nie poprawia OS 	Brak
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	-	Stosowanie u chorych bez pełnej diagnostyki histopatologicznej i oceny zaawansowania choroby
Subpopulacja pacjentów, która mogłaby <u>bardziej skorzystać</u> na stosowaniu ocenianej technologii	W 1°linii – pacjenci z IPI 3+	Subpopulacje chorych z dużym zaawansowaniem choroby (IPI ≥3).
Subpopulacja pacjentów, która <u>nie skorzysta</u> ze stosowania ocenianej technologii	-	Wydaje się, że chorzy z niskim zaawansowaniem (IPI <3) będą mieli podobną odpowiedź na CHOP-R i Pola-R-CHP, ale może to być zweryfikowane w przyszłości

Poniżej zaprezentowano informacje o aktualnie stosowanych technologiach oraz o technologiach, które będą stosowane w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii na podstawie opinii ekspertów.

Tabela 14. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących	
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii
Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	1° linia leczenia: R-CHOP Pacjenci z IPI 3+ i w PS 0-2 będą leczeni nowym programem	90 %	70%
	2°+ linia leczenia: DHAP lub GDP lub GemOx lub IVAC Pacjenci z p-wskazaniem do ASCT będą częściej leczeni Pola-RB, ale nie ci pacjenci, którzy będą planowani do CAR-T ze względu na niedogodność bendamustyny	90%	50%

Ekspert	Technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących	
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii
Prof. dr hab. n. med. Lidia Gil, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii	<i>CHOPR Standard leczenia; nowa terapia dla pacjentów z wysokim IPI</i>	70%	50%
	<i>COPR Leczenie zredukowane – brak antracykliny – ze względu na wiek lub choroby współistniejące</i>	15%	0%
	<i>Radioterapia Choroba mało zaawansowana lub postępowanie paliatywne</i>	5%	0%
	<i>Leczenie paliatywne Dotyczy pacjentów nie kwalifikujących się do leczenia przeciwnowotworowego</i>	10%	0%

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2023 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2022 poz. 14), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii:

- w ramach chemioterapii katalog C w leczeniu chłoniaka nieziarniczego rozlanego ICD-10: C83 (wraz z podkodami): siarczan bleomycyny, karboplatyna, chlorambucyl, cisplatyna, kładrybina, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna, epirubicyna, etopozyd, fludarabina, gemcytabina, hydroksykarbamid, ifosfamid, melfalan, merkaptopuryna, metotreksat, oksaliplatyna, pegaspasara, tioguanina, winkrystyna, pleryksafor oraz mitoksantron;
- w ramach katalogu C – busulfan jest refundowany we wskazaniu chłoniak nieziarniczy rozlany dla pod kodu: 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” między innymi: azatiopryna, chlorambucyl, buprenorfina, busulfan, cyklofosfamid, prednizon, prednizolon, metylprednizolon, deksametazon.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla skojarzenia polatuzumabu wedotyny z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem wskazał najlepszą terapię standardową – BSC, rozumianą jako stosowanie winkrystyny w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem. W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz Agencji.

Tabela 15. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
R-CHOP, tj. podanie rytuksymabu (monoklonalne przeciwciało anti-CD20) w połączeniu ze schematem CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon/prednizolon).	<p>Według wytycznych klinicznych zarówno polskich z 2020 roku, jak i zagranicznych (w tym najnowszych wytycznych NCCN z 2022 roku) „złotym standardem” postępowania u chorych z uprzednio nieleczonym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B jest zastosowanie immunochemioterapii R-CHOP, tj. podanie rytuksymabu (monoklonalne przeciwciało anti-CD20) w połączeniu ze schematem CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon/prednizolon).</p> <p>Pozostałe alternatywne opcje terapeutyczne stosowane w I linii dotyczą szczególnych populacji chorych i obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> • R-CEOP – zalecane u chorych, którzy przebyli chorobę serca i mają zmniejszoną frakcję wyrzutową lewej komory lub u chorych z wcześniejszą maksymalną skumulowaną ekspozycję na antracykliny; • DA-EPOCH-R – zalecane u chorych na chłoniaka z podwójną lub potrójną translokacją (MYC i BCL2 i/lub BCL6); • R-CEPP, R-CDOP, R-GCVP – zalecane u dorosłych o słabej kondycji lub osób starszych, obciążonych chorobami lub u chorych z problemami sercowymi; • R-mini-CHOP – zalecane u dorosłych o słabej kondycji lub osób starszych, obciążonych chorobami, chorych w wieku >80 r.ż.; • R-DHAP, R-ESHAP, R-ICE, R-Gem-Ox, bendamustyna, piksantron – zalecane u starszych chorych niekwalifikujących się do przeszczepienia komórek macierzystych; • chemioterapia dooponowo lub HD-MTX – zalecane w grupie wysokiego ryzyka zajęcia OUN. <p>(...) Prof. Sebastian Giebel, kierownik Kliniki Transplantacji Szpiku i Onkohematologii w Gliwickim oddziale Centrum Onkologii – Instytucie im. Marii Skłodowskiej-Curie podkreślił, że w opinii klinicystów celem terapeutycznym jest trwałe wyleczenie chorego, a standardem postępowania w pierwszej linii jest</p>	Wybór komparatorów dokonany przez wnioskodawcę jest zgodny z aktualną praktyką kliniczną w Polsce.

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
	<p><i>zastosowanie chemioterapii skojarzonej z przeciwciałem monoklonalnym anti-CD20. Terapia ta jest stosowana od wielu lat i pozwala na wyleczenie znacznej części chorych [Medexpress 2021].</i></p> <p><i>Biorąc pod uwagę powyższe informacje uznano, iż spośród opcji terapeutycznych wskazanych jako potencjalne komparatory dla polatuzumabu wedotyny stosowanego w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (POL+R-CHP) w analizowanej populacji chorych, rytuksymab w skojarzeniu z cyklofosfamidem, doksorubicyną, winkrystyną i prednizonem (R-CHOP, standard postępowania w I linii leczenia) powinien stanowić komparator dla analizowanej interwencji w leczeniu dorosłych chorych z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii. Wybór ten uzasadniają zarówno polskie i zagraniczne wytyczne kliniczne, [redacted]</i></p>	

DA-EPOCH-R – etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna, rytuksymab, DLBCL – chłoniak rozlany z dużych komórek B, HD-MTX – wysoka dawka metotreksatu (ang. high-dose methotrexate), OUN – ośrodkowy układ nerwowy, R-CHOP – rytuksymab podawany w skojarzeniu z cyklofosfamidem, doksorubicyną, winkrystyną i prednizonem/prednizonem, R-CEOP – rytuksymab, cyklofosfamid, etopozyd, winkrystyna, prednizon, R-CEPP – rytuksymab, cyklofosfamid, etopozyd, prednizon, prokarbazyna, R-CDOP – rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna liposomalna, winkrystyna, prednizon, R-GCVP – rytuksymab, gemcytabina, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon, R-DHAP – rytuksymab, deksametazon, cytarabina, cisplatyna, R-ESHAP – rytuksymab, etopozyd, solumedrol, cytarabina, cisplatyna, R-ICE – schemat chemioterapii obejmujący ifosfamid, karboplatynę i etopozyd w skojarzeniu z rytuksymabem, R-Gem-Ox – schemat chemioterapii obejmujący oksaliplatynę i gemcytabinę w skojarzeniu z rytuksymabem

Wybór komparatora dokonany przez wnioskodawcę pokrywa się z opiniami ekspertów ankietowanych przez Agencję (prof. dr hab. n. med. Jan Walewski, oraz prof. dr hab. n. med. Lidia Gil, Konsultanci Wojewódzcy w dziedzinie hematologii), którzy wskazali, że 70%-90% pacjentów uprzednio nieleczonym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B otrzymuje schemat R-CHOP. Pozostałe opcje terapeutyczne stosowane w tym wskazaniu powinny zostać uznane jako komparatory dodatkowe. [redacted]

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę było wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa leku Polivy (polatuzumab wedotyny) stosowanego w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (R-CHP) w leczeniu dorosłych chorych z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii.

Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie dwuetapowo. W pierwszej kolejności poszukiwano badań pierwotnych i wtórnych dotyczących porównania wnioskowanej terapii z obranym komparatorem. W drugim etapie przeszukano bazy dodatkowe: stronę EMA (pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy) oraz inne bazy dodatkowe (pod kątem informacji uzupełniających analizę bezpieczeństwa). W odpowiedzi na uwagę Agencji dot. braku włączenia abstraktu konferencyjnego Friedberg 2022 do przeglądu systematycznego badań pierwotnych oraz uzupełnienia informacji dotyczącej nowego leczenia przeciwcłoniakowego pacjentów w ramach charakterystyki badania POLARIX, wnioskodawca uzupełnił przegląd systematyczny w tym zakresie.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji badań pierwotnych i wtórnych do analizy klinicznej wnioskodawcy oraz kryteria ich wykluczenia.

Tabela 16. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<i>Dorośli chorzy z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), z wynikiem IPI 3-5, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii. W przypadku braku badań dla populacji wnioskowanej, do analizy włączane będą badania dla szerszej populacji, tj. dorosłych chorych na DLBCL, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii, bez względu na wynik IPI.</i>	<i>Niezgodna z kryteriami włączenia (np. chorzy z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, dzieci)</i>	Populacja zgodna z wnioskowaną
Interwencja	<i>Polatuzumab wedotyny stosowany w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (R-CHP). 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 rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (R-CHP) przez 6 cykli. Produkt leczniczy Polivy, rytuksymab, cyklofosfamid i doksorubicyna mogą być podawane w dowolnej kolejności w 1. dniu każdego cyklu po podaniu prednizonu. Prednizon jest podawany w dniach 1.-5. każdego cyklu. Cykle 7 i 8 polegają na podaniu rytuksymabu jako jedynego leku.</i>	<i>Inna niż wymieniona.</i>	Brak uwag.
Komparator ¹⁹	<i>Immuonochemioterapia: rytuksymab w skojarzeniu z cyklofosfamidem, doksorubicyną, winkrystyną i prednizolonem (R-CHOP).</i>	<i>Niezgodny z założonymi.</i>	Komentarz w rozdz. 3.6

¹⁹ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Punkty końcowe	<p><i>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby; • przeżycie całkowite; • przeżycie wolne od zdarzeń; • odpowiedź na leczenie; • przeżycie wolne od choroby; • czas trwania odpowiedzi; • nowe leczenie przeciw chłoniakowi; ocena PRO²⁰; • profil bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane). 	<p><i>Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki.</i></p>	Brak uwag.
	<p><i>Strona EMA:</i></p> <p><i>Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.</i></p>	<p><i>Strona EMA:</i></p> <p><i>Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki</i></p>	
	<p><i>Bazy dodatkowe:</i></p> <p><i>Profil bezpieczeństwa.</i></p>	<p><i>Bazy dodatkowe:</i></p> <p><i>Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.</i></p>	
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy) • 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 interwencji²¹) • Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych z populacji docelowej w grupie 	<ul style="list-style-type: none"> • Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe 	Brak uwag.
	<p><i>Strona EMA:</i></p> <p><i>Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.</i></p>	<p><i>Strona EMA:</i></p> <p><i>Niezgodny z założonymi.</i></p>	
	<p><i>Bazy dodatkowe:</i></p> <p><i>Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.</i></p>	<p><i>Bazy dodatkowe:</i></p> <p><i>Inne niż wymienione.</i></p>	
Status publikacji	<ul style="list-style-type: none"> • Publikacje w językach: polskim i angielskim • Publikacje pełnotekstowe lub abstrakty konferencyjne (...) tylko, jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy 	<ul style="list-style-type: none"> • Publikacje w językach innych niż polski lub angielski • Niezgodne z założonymi 	Brak uwag.

Skróty: ChPL – charakterystyka produktu leczniczego; DLBCL – chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*); IPI – Międzynarodowy Indeks Progностyczny (ang. *International Prognostic Index*); PRO – punkty końcowe zgłaszane przez chorych; R-CHP – schemat chemioterapii obejmujący cyklofosfamid, doksorubicynę, prednizon oraz rytuksymab; R-CHOP – schemat chemioterapii obejmujący rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicynę, winkrystynę i prednizon.

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, the Cochrane Library, rejestrów badań klinicznych (National Institutes of Health oraz EU Clinical Trials Register). Przeszukano także strony internetowe wybranych agencji rządowych EMA, europejską bazę danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ADRReports), FDA, URPLW MiPB oraz WHO UMC oraz odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów. Jako datę ostatniego wyszukiwania podano

²⁰ wyn ki zgłaszane przez chorych (PRO) dotyczące oceny jakości życia (QoL) na podstawie kwestionariuszy

²¹ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

14.11.2022 r. Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził przeszukiwanie baz po dacie złożenia wniosku (24.05.2023 r.) celem uzupełnienia analiz w odpowiedzi na pismo Agencji OT.423.1.14.2023.3.PZ ws. niespełnienia wymagań minimalnych).

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo dla ocenianej interwencji i populacji docelowej 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 publikacji medycznych).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w dniu 27.04.2023 r. W wyniku wyszukiwań własnych nie odnaleziono nowych publikacji, które spełniałyby kryteria włączenia do raportu.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, podwójnie zaślepione badanie III fazy POLARIX dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa polatuzumabu wedotyny stosowanego w skojarzeniu z R-CHP w leczeniu dorosłych chorych z DLBCL, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii. W analizie klinicznej uwzględniono populację obejmującą dorosłych pacjentów chorych na DLBCL z wynikiem IPI równym 3-5, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii.

Wnioskodawca do przeglądu systematycznego włączył również jedno eksperymentalne, nierandomizowane, otwarte badanie kliniczne fazy Ib oraz fazy II GO29044 oceniające skuteczność i bezpieczeństwo polatuzumabu wedotyny stosowanego w skojarzeniu z cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem oraz rytuksymabem lub obinutuzumabem (R-CHOP lub G-CHOP), prowadzone bez grupy kontrolnej. Badanie obejmowało populację chorych z wynikiem w skali IPI: 2-5 punktów, z tego względu wyniki tego badania przedstawiono w niniejszej AWA dodatkowo.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badań wtórnych, wnioskodawca zidentyfikował 1 przegląd systematyczny Sheng 2023, którego celem było dostarczenia dowodów mogących pomóc w wyborze leczenia u chorych z DLBCL, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W tabelach poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę badań POLARIX i GO29044. Szczegółowa charakterystyka badań POLARIX oraz GO29044 znajduje się w rozdz.13.5 analizy klinicznej wnioskodawcy.

Tabela 17. Skrótowa charakterystyka badania POLARIX włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>POLARIX (Tilly 2022, Trneny 2022, Boissard 2022, Herrera 2022, ab. konf. Friedberg 2022), [redacted])</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> F. Hoffmann-La Roche Ltd</p>	<p><u>Typ badania:</u> randomizowane, wieloośrodkowe (211 ośrodków w 22 krajach), międzynarodowe, podwójnie zaślepione, zamknięte badanie III fazy</p> <p><u>Hipoteza:</u> superiority.</p> <p><u>Analiza danych:</u> Skuteczność oceniono w populacji ITT (zdefiniowanej jako wszyscy chorzy zrandomizowani do badania), natomiast w analizie bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich chorych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku (polatuzumab wedotyny, rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna lub prednizon), przy czym chorych analizowano w grupach zgodnie z faktycznie otrzymanym schematem leczenia. W szczególności do analizy bezpieczeństwa w grupie POL+R-CHP zostali włączeni chorzy, którzy otrzymali jakąkolwiek ilość polatuzumabu wedotyny, niezależnie od wstępnego przydzielenia leczenia.</p>	<p><u>Wybrane kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> rozpoznany chłoniak rozlany z dużych komórek B, z obecnością antygenu CD20 (DLCL CD20+); wiek 18-80 r.ż.; brak wcześniejszego leczenia chłoniaka; dostępny fragment tkanki nowotworowej (archiwalny lub świeżo pobrany) przed włączeniem do badania; wynik w skali IPI: 2-5 punktów; wynik w skali sprawności wg ECOG: 0, 1 lub 2; oczekiwana długość życia ≥ 12 miesięcy; co najmniej jedna dwuwymiarowo mierzalna zmiana, zdefiniowana jako $>1,5$ cm w najdłuższym wymiarze w CT lub MRI; wynik LVEF $\geq 50\%$ na podstawie echokardiografii lub wielobramkowej angiografii radioizotopowej; wyniki badań hematologicznych na odpowiednim poziomie, tj.: hemoglobina $\geq 9,0$ g/dl bez przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych w czasie 14 dni przed 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> PFS – przeżycie wolne od progresji wg oceny badacza; <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> EFS – przeżycie wolne od zdarzeń OS – przeżycie całkowite; DOR – czas trwania odpowiedzi; DFS – przeżycie wolne od objawów choroby Odpowiedź na leczenie PRO – jakość życia zgłaszana przez chorego; Profil bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Okres obserwacji²² [mies.], mediana (zakres/IQR) analiza okresowa: Data odciążenia 28.06.2021 r.: 28,2 (IQR: 0,01-43,4) Data odciążenia 15.06.2022 r.: 39,7 (zakres brak informacji)</p> <p>W badaniu przydzielenie chorych do grup odbywało się z uwzględnieniem czynników stratyfikujących, tj. wyniku IPI (2 vs 3-5), statusu choroby z dużą masą guza (obecna jedna lub więcej zmian o wielkości $\geq 7,5$ cm vs. brak obecności zmian) oraz regionu geograficznego (Europa Zachodnia, Stany Zjednoczone, Kanada i Australia vs Azja vs reszta świata)²³.</p> <p><u>Interwencja badana POL+R-CHP:</u> Łącznie zaplanowano osiem 21-dniowych cykli leczenia, przy czym podczas pierwszych sześciu cykli chorzy otrzymywali schemat R-CHOP, a w cyklu 7. i 8., chorzy otrzymywali monoterapię rytuksymabem i.v. w dawce 375 mg/m² p.c. W ramach schematu POL+R-CHP, w pierwszych 6 cyklach chorym podano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • polatuzumab wedotyny i.v. w dawce 1,8 mg/kg mc. (masy ciała) w dniu 1. każdego cyklu; • placebo i.v. odpowiadające winkrystynie w dniu 1. każdego cyklu; • rytuksymab i.v. w dawce 375 mg/m² powierzchni ciała (p.c.) w dniu 1. każdego cyklu; • cyklofosfamid i.v. w dawce 750 mg/m² p.c. w dniu 1. każdego cyklu; • doksorubicynę i.v. w dawce 50 mg/m² p.c. w dniu 1. każdego cyklu prednizon p.o. w dawce 100 mg raz na dobę w dniach od 1. do 5. w każdym z pierwszych sześciu cykli <p><u>Komparator: R-CHOP</u> Łącznie zaplanowano osiem 21-dniowych cykli leczenia, przy czym podczas pierwszych sześciu cykli chorzy otrzymywali schemat R-CHOP, a w cyklu 7. i 8., chorzy otrzymywali monoterapię rytuksymabem i.v. w dawce 375 mg/m² p.c. W ramach schematu R-CHOP, w pierwszych 6 cyklach chorym podano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • placebo i.v. odpowiadające POL w dniu 1. każdego cyklu; • winkrystynę i.v. w dawce 1,4 mg/m² p.c. (maksymalnie 2 mg) w dniu 1. każdego cyklu; • rytuksymab i.v. w dawce 375 mg/m² p.c. w dniu 1. każdego cyklu; • cyklofosfamid i.v. w dawce 750 mg/m² p.c. dniu 1. każdego cyklu; 	<p>leczeniem, ANC $\geq 1\ 000/\mu\text{l}$, liczba płytek krwi $5\ 000/\mu\text{l}$;</p> <ul style="list-style-type: none"> • negatywny wynik testu ciążowego z surowicy w czasie 7 dni przed rozpoczęciem leczenia; • abstynencję lub zgodę na stosowanie odpowiednich metod antykoncepcji w okresie leczenia i przez ≥ 12 miesięcy po podaniu ostatniej dawki badanego leku w przypadku kobiet oraz w okresie leczenia i przez ≥ 3 miesiące po ostatniej dawce rytuksymabu oraz przez ≥ 6 miesięcy po ostatniej dawce winkrystyny (lub odpowiadającego placebo), polatuzumabu wedotyny (lub odpowiadającego placebo) lub cyklofosfamidu w przypadku mężczyzn. <p><u>Wybrane kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przeciwwskazanie do stosowania któregokolwiek z leków w terapii R-CHOP, w tym przyjmowanie antracyklin w wywiadzie lub ciężkie reakcje alergiczne lub anafilaktyczne na humanizowane lub mysie przeciwciała monoklonalne w wywiadzie lub potwierdzona nadwrażliwość lub alergia na przeciwciała monoklonalne (ang. murine products); • stwierdzona neuropatia obwodowa o stopniu nasilenia >1 lub demielinizacyjna postać choroby Charcot-Marie-Tooth; • rozpoznanie jednego z następujących rodzajów chłoniaków: chłoniak grudkowy o stopniu zaawansowania 3B, chłoniak komórek B nieklasyfikowalny z cechami pośrednimi między DLBCL a klasycznym chłoniakiem Hodgkina, pierwotny chłoniak śródpiersia (grasicy) z dużych komórek B, chłoniak Burkitta, chłoniak ośrodkowego układu nerwowego (OUN), pierwotny wysiękowy DLCBL, pierwotny skórny DLBCL; • leczenie lekami cytotoksycznymi w czasie 5 lat od badania przesiewowego w kierunku dowolnego stanu chorobowego (np. raka, reumatoidalnego zapalenia stawów) w wywiadzie; • stosowanie przeciwciał anti-CD20 w wywiadzie; • stosowanie przeciwciał monoklonalnych w czasie 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia w wywiadzie; • leczenie eksperymentalne w czasie 28 dni od rozpoczęcia leczenia w wywiadzie; • radioterapia okolicy śródpiersia/osierdzia w wywiadzie; • leczenie DLCBL w wywiadzie; • inny nowotwór złośliwy w wywiadzie, który może mieć wpływ na zgodność z protokołem lub interpretację wyników; 	

²² W przypadku wyników dla podgrupy chorych z wynikiem IPI 3-5 ekstrahowano wyłącznie dane dla daty odciążenia 15.06.2022 r.

²³ formalne testowanie zostało przeprowadzone wyłącznie dla pierwszorzędnego punktu końcowego (PFS wg IA) oraz kluczowych drugorzędowych punktów końcowych (EFSeff wg IA, CR wg BICR po zakończeniu terapii oraz OS), tj. punktów końcowych testowanych hierarchicznie. W raporcie uwzględniono wyniki analizy stratyfikowanej ze względu na wynik IPI (2 vs 3-5), dużą masę guza o wielkości $\geq 7,5$ cm (obecna vs nieobecna) oraz region geograficzny (Europa Zachodnia, Stany Zjednoczone, Kanada i Australia vs Azja vs reszta świata). W przypadku pozostałych drugorzędowych i dodatkowych punktów końcowych (innych niż wymienione powyżej) autorzy nie przeprowadzili formalnego testowania statystycznego, w związku z tym nie interpretowano istotności statystycznej.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> doksorubicynę i.v. w dawce 50 mg/m² p.c. dniu 1. każdego cyklu; prednizon p.o. w dawce 100 mg raz na dobę w dniach od 1. do 5. w każdym z pierwszych sześciu cykli. <p><u>Leczenie wspomagające obejmowało:</u> środki antykoncepcyjne, hormonalną terapię zastępczą, premedykację lekami przeciwhistaminowymi, przeciwgorączkowymi, i/lub przeciwbólowymi, kortykosteroidy, witamina D. W przypadku działań niepożądanych dopuszczono stosowanie terapii wspomagającej, zgodnej ze wskazaniami klinicznymi.</p> <p><u>Nowe leczenie przeciwchłoniakowe obejmowało radioterapię lub leczenie systemowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> dowolną monoterapię lub schemat wielolekowy, np. chemioterapia, chemioterapia w skojarzeniu z rytuksymabem, leczenie ratunkowe, leczenie ratunkowe w skojarzeniu z rytuksymabem, rytuksymab w monoterapii, POL w skojarzeniu z rytuksymabem i bendamustyną; terapię komórkową, w tym: terapię komórkami macierzystymi autologicznymi lub allogenicznymi lub terapię CAR-T. 	<p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> POL+R-CHP – ogółem w grupie: 440, R-CHOP – ogółem w grupie: 439, <p>Podtypy GCB i ABC stwierdzono u odpowiednio ok. 56% i ok. 31% chorych w grupie POL+R-CHP oraz u odpowiednio ok. 50% i ok. 35% chorych w grupie R-CHOP. Z kolei współwystępowanie rearanżacji MYC z BCL2 lub rzadziej BCL6 – typu double hit lymphoma lub triple hit lymphoma – u ok. 8% chorych w grupie POL+R-CHP oraz u ok. 6% chorych w grupie R-CHOP.</p> <p><u>Mediana wieku w momencie randomizacji w obu grupach wynosiła 67 lat.</u></p>	
<p>GO29044 (Tilly 2019, EMA EPAR 2022, ab. konf. Tilly 2017) <u>Źródło finansowania:</u> F Hoffmann-La Roche/Genentech</p>	<p><u>Typ badania:</u> eksperymentalne, nierandomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe (11 ośrodków, USA i Francja), otwarte, fazy Ib/II</p> <p><u>Hipoteza:</u> n/o</p> <p><u>Analiza danych:</u> nie przeprowadzono testowania statystycznego, wyniki przedstawiono w sposób opisowy</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> mediana okresu obserwacji dla chorych z fazy II badania, wynosiła 21,5 miesiąca (IQR 16,7; 24,3) dla daty odcięcia danych: 29 grudnia 2017 roku (oceny kliniczne przeprowadzono co 3 miesiące, a tomografię komputerową co 6 miesięcy przez 2 lata po zakończeniu badanego leczenia)</p> <p><u>Interwencja badana POL+R-CHP (1,8 mg/kg):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> cyklofosfamid i.v. (750mg/ m²) w 1. dniu każdego cyklu; doksorubicyna i.v. (50 mg/ m²) w 1. dniu każdego cyklu; prednizon p.o. (100 mg) raz na dobę w 1-5. dniu każdego cyklu; rytuksymab i.v. (375 mg/ m²) w 1. dniu każdego cyklu; Badanie zostało podzielone na dwie główne fazy. <p><u>Faza I (eskalacja dawki).</u> W ramach tej fazy wyodrębniono 5 ramion, w których chorzy przyjmowali różne dawki POL w różnych schematach: POL+R-CHP – 1,0; 1,4 i 1,5 mg/kg; oraz POL+G-CHP – 1,4 i 1,8 mg/kg. Podczas fazy eskalacji dawki początkowa dawka polatuzumabu wedotyny wynosiła 1,0 mg/kg przy planowanej eskalacji dawki o mniej niż 50% w stosunku do poprzedniej</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p><u>Faza Ib:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> histologicznie potwierdzony chłoniak nie-Hodgkina z komórek B: nowo rozpoznany lub nawracający/oporny na leczenie; maksymalnie jeden zastosowany schemat leczenia układowego chłoniaka (monoterapia przeciwciałem monoklonalnym anti-CD20 nie jest brana pod uwagę jako wcześniejszy schemat leczenia); brak leczenia antracyklinami w wywiadzie; <p><u>Faza II:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> rozpoznany chłoniak rozlany z dużych komórek B, brak wcześniejszego leczenia chłoniaka; wynik w skali IPI: 2-5 punktów. <p><u>Kryteria ogólne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 r.ż.; co najmniej jedna dwuwymiarowo mierzalna zmiana, zdefiniowana jako >1,5 cm w najdłuższym wymiarze w CT lub MRI; oczekiwana długość życia ≥24 tygodnie; wynik w skali sprawności wg ECOG: 0, 1 lub 2; wynik badań hematologicznych na odpowiednim poziomie, tj.: hemoglobina ≥9,0 g/dl ANC ≥1,5x10⁹/l, liczba płytek krwi ≥75x10⁹/l; mężczyźni: zgoda na zachowanie abstynencji (powstrzymanie się od stosunków heteroseksualnych) lub stosowanie prezerwatyw i dodatkowej metody antykoncepcji, które łącznie 	<ul style="list-style-type: none"> profil bezpieczeństwa POL+R-CHP – pierwszorzędowny punkt końcowy; PFS – przeżycie wolne od progresji choroby wg IA; EFS_{all} – przeżycie wolne od zdarzenia wg IA; odpowiedź na leczenie wg IA; OS – przeżycie całkowite; DOR – czas trwania odpowiedzi wg IA

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>dawki, a dawka maksymalna wynosiła 1,8 mg/kg (początkowo miało to być 2,4 mg/kg, jednak ze względu na wcześniejsze badania i rekomendacje nie podano dawek >1,8 mg/kg).</p> <p><u>Faza II (faza rozszerzona).</u> W ramach tej fazy wyodrębniono 2 grupy chorych otrzymujących POL w jednym z dwóch schematów dawkowania w leczeniu skojarzonym z R-CHP/G-CHP w zalecanej dawce 1,8 mg/kg. Schematy dawkowania w tej fazie były zgodne ze schematami przedstawionymi dla fazy eskalacji dawki.</p> <p>Polatuzumab wedotyny podawano chorym infuzją dożylną za pomocą pompy strzykawkowej zawierającej filtr 0,22 µm. Prednizon podawany był przed polatuzumabem wedotyny. Początkową dawkę dobrze nawodnionym chorym podawano ponad 90 min. Infuzję polatuzumabu wedotyny można było spowolnić lub przerwać u chorych, u których wystąpiły niepożądane objawy związane z infuzją. Jeśli poprzednie wlewy były dobrze tolerowane, kolejne dawki polatuzumab wedotyny podawano w czasie 30 min., a następnie przez 30 minut obserwowano chorego.</p> <p><u>Leczenie wspomagające obejmowało:</u> leki przeciwbólowe, leki przeciwhistaminowe, glikokortykosteroidy, doustne środki antykoncepcyjne, mesna, G-CSF.</p>	<p>skutkują wskaźnikiem niepowodzeń wynoszącym <1% rocznie w okresie leczenia i przez co najmniej 5 miesięcy po podaniu ostatniej dawki badanego leku i zgoda na powstrzymanie się od oddawania nasienia w tym samym okresie.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p><u>Faza Ib:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie pierwotnego DLBCL śródpiersia; <p><u>Faza II:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> transformowany chłoniak; wcześniejsza terapia chłoniaka nie-Hodgkina; <p><u>Kryteria ogólne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przeszczepienie komórek macierzystych w wywiadzie; reakcje alergiczne o ciężkim nasileniu lub reakcje anafilaktyczne na humanizowane lub mysie przeciwciała monoklonalne w wywiadzie lub potwierdzona nadwrażliwość lub alergja na produkty pozyskane od myszy; przeciwwskazanie do stosowania któregokolwiek z leków terapii R-CHP lub G-CHP; stwierdzona neuropatia obwodowa o stopniu nasilenia >1; pierwotny chłoniak OUN; inny nowotwór złośliwy w wywiadzie, który może mieć wpływ na zgodność z protokołem lub interpretację wyników; chorzy z leczonym rakiem podstawnokomórkowym/płaskonabłonkowym/czerniakiem skóry w wywiadzie lub rakiem szyjki macicy in situ kwalifikują się do badania; chorzy z nowotworem leczonym operacyjnie wykluczeni, chyba, że udokumentowano remisję nowotworu przez ≥5 lat bez leczenia przed włączeniem do badania; 	

CR – odpowiedź całkowita (ang. complete response); DFSI – czas przeżycia wolnego od choroby (ang. disease-free survival); DOR – czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. duration of response); EFS – przeżycie wolne od zdarzenia (ang. event-free survival); EFSall – czas przeżycia wolnego od zdarzenia na podstawie wszystkich zdarzeń (ang. event-free survival all causes); EFSeff – czas przeżycia wolnego od zdarzenia na podstawie wyników skuteczności (ang. event-free survival efficacy); NALT – nowe leczenie przeciw chłoniakowi; PET-CT – pozytonowa tomografia emisyjna (ang. positron emission tomography); PFS – przeżycie bez progresji choroby (ang. progression free survival); PR – częściowa odpowiedź na leczenie (ang. partial response)

W poniższych tabelach przedstawiono definicje analizowanych punktów końcowych oraz charakterystykę kwestionariuszy wykorzystanych do oceny jakości życia pacjentów w badaniu POLARIX.

Tabela 18 Charakterystyka analizowanych punktów końcowych w badaniu POLARIX oraz w badaniu GO29044 (Źródło: AKL wnioskodawcy)

Odpowiedź	Definicja
Przeżycie bez progresji choroby (PFS)	<p>W badaniu POLARIX PFS stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy. PFS definiowano jako czas od randomizacji do wystąpienia pierwszego zdarzenia, tj. progresji choroby lub nawrotu choroby w ocenie badacza przy użyciu kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaki według klasyfikacji z Lugano lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej.</p> <p>W badaniu GO29044 PFS stanowił drugorzędowy punkt końcowy. PFS zdefiniowano jako czas od pierwszego dnia badania do czasu progresji, nawrotu choroby lub nastąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w ocenie badacza.</p>
Przeżycie wolne od zdarzenia (EFS)	<p>W badaniu POLARIX analizowano EFS (kluczowy drugorzędowy punkt końcowy) na podstawie wyników skuteczności (EFSeff, ang. EFS efficacy) lub na podstawie wszystkich zdarzeń (EFSall, ang. EFS all causes).</p>

Odpowiedź	Definicja
	<p><i>EFS_{eff}</i> wg oceny badacza zdefiniowano jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia: progresji/nawrotu choroby; zgonu; rozpoczęcia jakiegokolwiek leczenia przeciwchłoniakowego nieokreślonego w protokole (NALT) z powodu pierwotnej przyczyny skuteczności określonej przez badacza, innej niż progresja choroby/nawrót choroby; choroby resztkowej niezależnie od zastosowania NALT, którą stwierdzono na podstawie biopsji pobranej po zakończeniu leczenia.</p> <p><i>EFS_{all}</i> wg oceny badacza zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia najwcześniej zgłoszonego zdarzenia tj.: progresji choroby lub nawrotu choroby; zgonu z jakiegokolwiek przyczyny; rozpoczęcia jakiegokolwiek nowej terapii przeciw chłoniakowi (NALT).</p> <p>W badaniu GO29044 EFS stanowiło drugorzędowy punkt końcowy. EFS zdefiniowano jako czas od pierwszego dnia badania do czasu progresji, nawrotu choroby, następnienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, rozpoczęcia jakiegokolwiek nowej terapii przeciwchłoniakowej.</p>
Przeżycie całkowite (OS)	Czas od pierwszego dnia badania do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. OS stanowiło drugorzędowy punkt końcowy.
Odpowiedź na leczenie	<p>W badaniu POLARIX odpowiedź na leczenie wg badacza (IA) jak i wg niezależnej centralnej komisji oceniającej (BICR) została określona na podstawie kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaki według klasyfikacji z Lugano. Odpowiedź na leczenie stanowiła kluczowy drugorzędowy punkt końcowy. W ramach odpowiedzi na leczenie analizowano występowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • całkowitej odpowiedzi (CR); • częściowej odpowiedzi (PR); • braku odpowiedzi lub stabilnej choroby (SD); • progresji choroby (PD). <p>W badaniu GO29044 odpowiedź całkowita (CR) oceniana była na podstawie pozytonowej tomografii emisyjnej oraz tomografii komputerowej (PET-CT) w fazie rozszerzonej badania stanowiła drugorzędowy punkt końcowy. Odpowiedź na leczenie oceniana była zgodnie z klasyfikacją Workshop to Standardize Response Criteria for Non Hodgkin's Lymphomas 2007.</p>
Czas przeżycia wolnego od choroby (DFS)	Czas od wystąpienia pierwszej udokumentowanej CR do dnia nawrotu choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny u chorych z CR jako najlepszą odpowiedzią na leczenie. Punkt końcowy oceniany tylko w badaniu POLARIX.
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)	Czas od daty pierwszego wystąpienia udokumentowanej odpowiedzi klinicznej (CR lub PR) do daty progresji, nawrotu lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w podgrupie chorych z CR lub PR jako najlepszą odpowiedzią na leczenie. DOR stanowił drugorzędowy punkt końcowy.

CR – odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); DFS_i – czas przeżycia wolnego od choroby (ang. *disease-free survival*); DOR – czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*); EFS – przeżycie wolne od zdarzenia (ang. *event-free survival*); EFS_{all} – czas przeżycia wolnego od zdarzenia na podstawie wszystkich zdarzeń (ang. *event-free survival all causes*); EFS_{eff} – czas przeżycia wolnego od zdarzenia na podstawie wyników skuteczności (ang. *event-free survival efficacy*); PET-CT – pozytonowa tomografia emisyjna (ang. *positron emission tomography*); PFS – przeżycie bez progresji choroby (ang. *progression free survival*); PR – częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response*)

Tabela 19 Charakterystyka kwestionariuszy dot. oceny jakości życia w badaniu POLARIX (Źródło: AKL wnioskodawcy)

Nazwa kwestionariusz/skali	Krótką charakterystyka	Kierunek zmiany
EORTC QLQ-C30	<p>Klinicznie znaczącą poprawę <u>funkcjonowania fizycznego</u> zdefiniowano jako wzrost wyniku o ≥ 7 punktów, a klinicznie znaczące pogorszenie jako zmniejszenie o ≥ 10 punktów względem wartości początkowej.</p> <p>Klinicznie znaczącą poprawę <u>zmęczenia</u> zdefiniowano jako zmniejszenie wyniku o ≥ 9 punktów, a klinicznie znaczące pogorszenie jako zwiększenie o ≥ 10 punktów względem wartości początkowej.</p>	<p>Ocena funkcjonowania fizycznego: poprawa – wzrost wyniku o ≥ 7 punktów, pogorszenie – zmniejszenie o ≥ 10 punktów względem wartości początkowej.</p> <p>Ocena zmęczenia: poprawa – zmniejszenie wyniku o ≥ 9 punktów, pogorszenie – zwiększenie o ≥ 10 punktów względem wartości początkowej.</p>
FACT-Lym LymS	Klinicznie znaczącą poprawę <u>objawów chłoniaka</u> zdefiniowana jako wzrost o ≥ 3 punkty, a klinicznie znaczące pogorszenie jako zmniejszenie o ≥ 3 punkty względem wartości początkowej.	<p>Ocena objawów chłoniaka: im wyższy wynik, tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Ocena objawów chłoniaka: poprawa – wzrost o ≥ 3 punkty, pogorszenie – zmniejszenie o ≥ 3 punkty względem wartości początkowej.</p>
FACT-GOG/NTX	Wyniki kwestionariusza zawierają się w zakresie od 0 do 44, przy czym wyższe wyniki oznaczają niższy stopień nasilenia neuropatii obwodowej – minimalna klinicznie istotna różnica to obniżenie wyniku o 1,38 do 3,68 punkty	<p>Ocena neurotoksyczności: im wyższy wynik, tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Ocena neurotoksyczności: minimalna klinicznie istotna różnica – obniżenie wyniku o 1,38 do 3,68 punkty.</p>

EORTC QLQ-C30 – kwestionariusz oceny funkcjonowania fizycznego i zmęczenia (ang. The EORTC Core Quality of Life questionnaire designed to measure cancer patients' physical, psychological and social functions); FACT-GOG/NTX – kwestionariusz do oceny neurotoksyczności (ang. Functional Assessment of Cancer Therapy – Neurotoxicity); FACT-Lym LymS – kwestionariusz do oceny objawów chłoniaka (ang. Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma);

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości włączonego do przeglądu badania randomizowanego POLARIX z wykorzystaniem kryteriów narzędzia przedstawionego w Cochrane Handbook. W przypadku wszystkich domen stwierdzono niskie ryzyko popełnienia błędu. Zdaniem analityków Agencji przeprowadzona przez wnioskodawcę ocena ryzyka popełnienia błędu została przeprowadzona w sposób prawidłowy.

Tabela 20 Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego w badaniu POLARIX

Domena	Ocena ryzyka
	POLARIX
Randomizacja	Niskie
Utajnienie kodu randomizacji	Niskie
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy	Niskie
Zaślepienie oceny wyników badania	Niskie
Niepełne dane na temat wyników	Niskie
Wybiórcze raportowanie	Niskie
Inne źródła błędów	Niskie

Wnioskodawca dokonał również oceny jakości włączonych do przeglądu badań za pomocą skali Jadada. Badanie POLARIX zostało ocenione przez wnioskodawcę na 5/5 pkt. Zdaniem analityków Agencji przeprowadzona przez wnioskodawcę ocena wiarygodności badań została przeprowadzona w sposób prawidłowy. Zdecydowano też o ocenie badania GO29044 według skali Jadada, mimo braku randomizacji. Faza 1 badania była fazą eskalacji dawki, więc przeprowadzenie randomizacji nie było możliwe. W badaniu GO29044 nie zastosowano zaślepienia, było to badanie otwarte. Badanie GO29044 oceniono na 1/5 pkt.

Wnioskodawca dokonał oceny jakości przeglądu systematycznego Sheng 2023 z wykorzystaniem skali AMSTAR 2. W związku ze stwierdzeniem 4 negatywnych odpowiedzi w domenach krytycznych stwierdzono bardzo niską jakość przeglądu. Zdaniem analityków Agencji przeprowadzona przez wnioskodawcę ocena ryzyka popełnienia błędu została przeprowadzona w sposób prawidłowy.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (rozdz. 10 AKL wnioskodawcy):

- w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnego badania obserwacyjnego lub przeprowadzonego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Należy przy tym pokreślić, że w dniu 24 marca 2022 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi wydał pozytywną opinię zalecającą zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Polivy. Decyzja w sprawie dopuszczenia terapii POL w skojarzeniu z R-CHP u dorosłych chorych na DLBCL, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii została wydana stosunkowo niedawno (24.05.2022 r.)

-

Komentarz analityków AOTMiT: W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań pierwotnych dla populacji wnioskowanej, obejmującej uprzednio nieleczonych chorych na [redacted], natomiast włączono 2 badania pierwotne obejmujące nieznacznie szerszą niż wnioskowana populację chorych na DLBCL.

- w celu zaprezentowania danych dla populacji wnioskowanej, wykorzystano [redacted]. Badanie POLARIX nie zostało jednak zaprojektowane w celu wykazania istotnych statystycznie różnic w podgrupach. Analiza w podgrupach miała charakter eksploracyjny, nie została ona zdefiniowana jako część testów hierarchicznych i nie określono dla niej nominalnego poziomu istotności statystycznej.

Komentarz analityków AOTMiT:

- w przypadku badania GO29044 uwzględniono wyniki dla chorych leczonych schematem POL+R-CHP z dawkowaniem zgodnym z ChPL – ekstrahowano wyniki wyłącznie dla grupy obejmującej 5 chorych z fazy Ib oraz 40 chorych z fazy II badania. Ponieważ badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania interwencji z wybranym komparatorem, wyniki stanowiły jedynie uzupełnienie niniejszej analizy. Populacja w badaniu GO29044 była szersza niż wnioskowana – chorzy z wynikiem IPI 3-5 stanowili 76,6% chorych w grupie POL+R-CHP (N=45). Ze względu na brak wyników dla populacji wnioskowanej w analizie przedstawiono wyniki dla populacji całkowitej. Należy jednak podkreślić, że badanie GO29044 stanowiło jedynie uzupełnienie analizy, a główne wnioski oparto o wyniki badania POLARIX;
- część wyników badania GO29044 (publikacja Tilly 2019) nie została opublikowana w formie pełnotekstowej publikacji, dlatego też w ramach analizy zaprezentowano uzupełniające dane, przedstawione w abstraktach konferencyjnych, dokumencie opublikowanym przez EMA oraz materiałach otrzymanych od Wnioskodawcy;
- w badaniu POLARIX wskazano, że ze względu na niewielką liczbę zgonów wyniki dla OS były wciąż niedojrzałe w czasie analizy śródkresowej i nie osiągnęły wstępnie określonego progu istotności statystycznej. Należy jednak podkreślić, że dane dla końcowej analizy wykazały, że wyniki OS w dłuższym okresie obserwacji były zgodne z wynikami analizy śródkresowej, co więcej brak wystarczającej liczby zgonów do oszacowania mediany OS może świadczyć o wysokiej skuteczności leczenia;

Komentarz analityków AOTMiT: wyniki całkowitego przeżycia były niedojrzałe, a okres obserwacji nie był wystarczająco długi, aby uchwycić wpływ polatuzumabu z R-CHP na przeżycie. W rekomendacji NICE 2023 podkreślono, że analiza całkowitego czasu przeżycia POLARIX nie wykazała statystycznie istotnej różnicy między polatuzumabem - R-CHP i R-CHOP. Komitet stwierdził, że nie jest pewne, czy polatuzumab ma korzystny wpływ na całkowity czas przeżycia w porównaniu z R-CHOP.

- w badaniu GO29044 nie zastosowano zaślepienia, co potencjalnie może stanowić ograniczenie analizy, gdyż zwiększa ryzyko wystąpienia błędów systematycznych związanych 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 nie zależą one od subiektywnej oceny chorego.
- ze względu na ograniczenia badania GO29044 zaprezentowane wyniki stanowią jedynie uzupełnienie niniejszej analizy. Podstawę analizy stanowi natomiast wysokiej jakości randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie POLARIX.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- w badaniu POLARIX nie prowadzono bezpośredniej oceny wpływu stosowanego leczenia
- W analizie klinicznej wnioskodawcy występuje rozbieżność pomiędzy liczbą chorych, u których wystąpiła gorączka w krótszym okresie obserwacji (publikacja Tilly 2022) : po 28,2 mies. (Tilly 2022) gorączka wystąpiła u 68 pacjentów, Danych tych nie można było zweryfikować (AKL str. 121).
- Należy wskazać brak spójności pomiędzy analizami w zakresie obranego komparatora. W ramach analizy klinicznej i ekonomicznej wnioskodawca wskazuje, iż komparatorem dla wnioskowanego leku jest schemat R-CHOP (rytuksymab w skojarzeniu z cyklofosfamidem, doksorubicyną, winkrystyną i prednizolonem).

Wybór komparatora dokonany przez wnioskodawcę pokrywa się z opiniami ekspertów ankietowanych przez Agencję (prof. dr hab. n. med. Jan Walewski, oraz prof. dr hab. n. med. Lidia Gil, Konsultanci Wojewódzcy

w dziedzinie hematologii), którzy wskazali, że 70%-90% pacjentów uprzednio nieleczonym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B otrzymuje schemat R-CHOP. Pozostałe opcje terapeutyczne stosowane w tym wskazaniu powinny zostać uznane jako komparatory dodatkowe.

4.1.3.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (rozdz. 9 AKL wnioskodawcy):

- w badaniu POLARIX formalne testowanie zostało przeprowadzone wyłącznie w populacji całkowitej dla pierwszorzędnego punktu końcowego (PFS wg IA) oraz kluczowych drugorzędowych punktów końcowych (EFSeff wg IA, CR wg BICR po zakończeniu terapii oraz OS), tj. punktów końcowych testowanych hierarchicznie. W przypadku pozostałych drugorzędowych i dodatkowych punktów końcowych (innych niż wymienione) autorzy nie przeprowadzili formalnego testowania statystycznego. Ze względu na fakt, że punkty te nie zostały dostosowane do wielokrotnego testowania, odstąpiono od wnioskowania o istotności statystycznej;
- w badaniu GO29044 wyniki dla wszystkich ocenianych punktów końcowych zostały przedstawione za pomocą statystyk opisowych – w badaniu nie przeprowadzono testowania statystycznego.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W poniższych rozdziałach przedstawiono wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa stosowania polatuzumabu wedotyny w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (POL+R-CHP) w populacji dorosłych pacjentów chorych na DLBCL [REDACTED], którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii. Na podstawie badania POLARIX porównano bezpośrednio stosowanie polatuzumabu wedotyny w schemacie POL+R-CHP ze schematem R-CHOP (rytuksymab, cyklofosamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon/prednizolon).

W niniejszej analizie wyniki przedstawiono dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji dla danego punktu końcowego. Wyniki, które osiągnęły istotność statystyczną oznaczono pogrubioną czcionką.

Szczegółowe wyniki badania POLARIX dla populacji ogólnej oraz populacji wnioskowanej, tj. chorych z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), [REDACTED], którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii, wnioskodawca przedstawił w rozdz. 4-6 AKL.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki [REDACTED] – badanie POLARIX

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), przeżycie wolne od zdarzenia (EFS) i przeżycie całkowite (OS)

[REDACTED]

[REDACTED]

²⁴ Badanie POLARIX nie zostało zaprojektowane w celu wykazania istotnych statystycznie różnic w podgrupach. Analiza w podgrupach ma charakter eksploracyjny, nie została ona zdefiniowana jako część testów hierarchicznych i nie określono dla niej nominalnego poziomu istotności statystycznej.

Tabela 21 Wyniki analizy skuteczności [redacted], porównanie POL+R-CHP vs R-CHOP dla okresu obserwacji równego [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

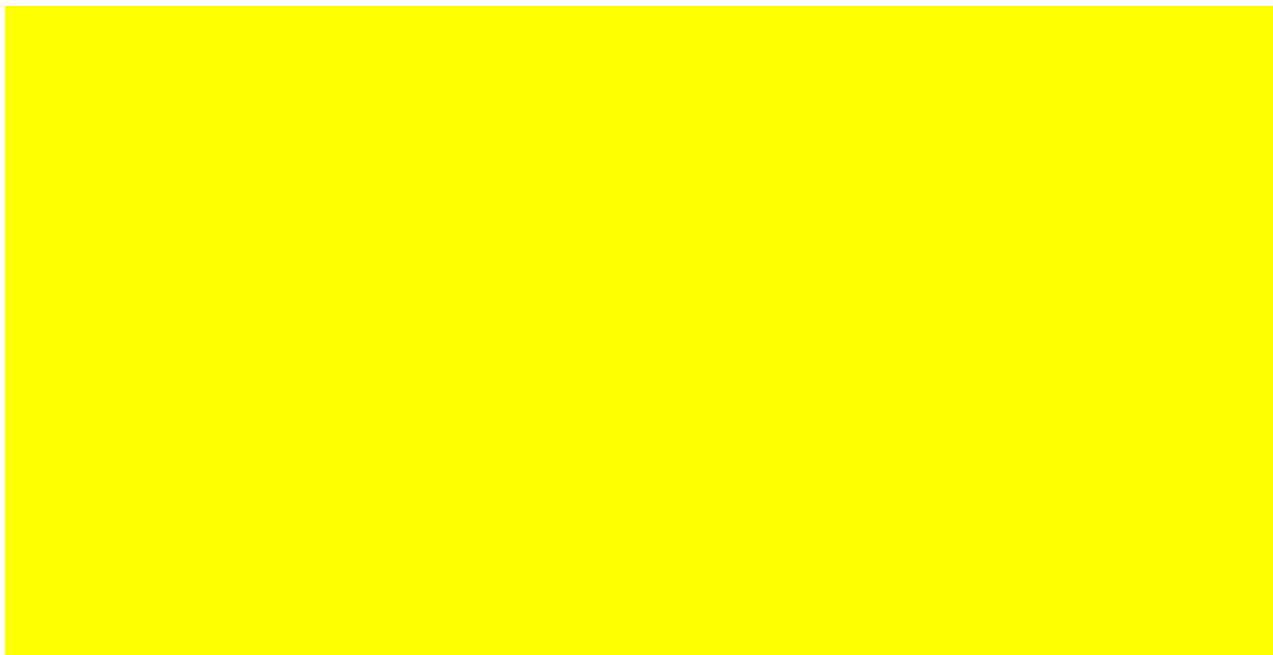


Tabela 22 Szacowany wskaźnik OS

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

Przeżycie wolne od choroby (DFS) i czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23 Wyniki analizy skuteczności [Redacted], zestawienie wyników POL+R-CHP vs R-CHOP – DFS i DOR oceniony według badacza (IA) dla okresu obserwacji [Redacted]

Punkt końcowy	POL+R-CHP		R-CHOP		HR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Odpowiedź na leczenie

Szczegóły dotyczące punktów końcowych z zakresu oceny odpowiedzi na leczenie zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 24 Wyniki analizy skuteczności, zestawienie wyników POL+R-CHP vs R-CHOP

Wyniki

Nowe leczenie przeciwnowotworowe (NALT)

Po zakończeniu przez chorego udziału w badaniu POLARIX można było zastosować nowe leczenie przeciwnowotworowe obejmujące radioterapię i terapię podawaną systemowo (NALT). NALT mógł być podany z lub bez udokumentowanej progresji choroby w każdej z analizowanych grup. Analizę częstości NALT wnioskodawca przedstawił tylko dla populacji ogólnej.

Po okresie obserwacji wynoszącym 28,2 mies., 22,5% pacjentów stosujących POL+R-CHP oraz 30,3% pacjentów w grupie R-CHOP otrzymało przynajmniej 1 kolejny cykl leczenia chłoniaka (IS różnica na korzyść technologii wnioskowanej). W badaniu odnotowano również IS różnicę na korzyść wnioskowanej technologii w zakresie konieczności zastosowania ≥ 1 NALT po wystąpieniu PFS. Nie odnotowano natomiast IS różnic w zakresie konieczności zastosowania radioterapii. Szansa zastosowania terapii komórkami macierzystymi wyniosła 47% i była niższa w grupie pacjentów leczonych POL+R-CHP niż w grupie pacjentów leczonych R-CHOP. Nie wykazano IS różnic między grupami w odniesieniu do szansy zastosowania terapii CAR-T.

Tabela 25 Zestawienie wyników dotyczących profilu bezpieczeństwa chorych ogółem z badania POLARIX – porównanie POL+R-CHP vs R-CHOP

Punkt końcowy	POL+R-CHP N=440	R-CHOP N=439	OR (95% CI)	RD (95% CI)
	n (%)	n (%)		
Okres obserwacji 28,2 miesiąca				
≥ 1 NALT ogółem	99 (22,5)	133 (30,3)	0,67 (0,49; 0,90)	-0,08 (-0,14; -0,02)
≥ 1 NALT przed zdarzeniem PFS	7 (1,6)	16 (3,6)	0,43 (0,17; 1,05)	-0,02 (-0,04; 0,0005)
≥ 1 NALT po zdarzeniu PFS	64 (14,5)	93 (21,2)	0,63 (0,45; 0,90)	-0,07 (-0,12; -0,02)

Punkt końcowy	POL+R-CHP N=440	R-CHOP N=439	OR (95% CI)	RD (95% CI)
	n (%)	n (%)		
≥1 NALT bez zdarzenia PFS	29 (6,6)	31 (7,1)	0,93 (0,55; 1,57)	-0,0047 (-0,04; 0,03)
RT ogółem	41 (9,3)	57 (13,0)	0,69 (0,45; 1,05)	-0,04 (-0,08; 0,0049)
RT planowana	11 (2,5)	18 (4,1)	0,60 (0,28; 1,28)	-0,02 (-0,04; 0,01)
RT nieplanowana	30 (6,8)	39 (8,9)	0,75 (0,46; 1,23)	-0,02 (-0,06; 0,01)
≥1 terapia systemowa ogółem	75 (17,0)	103 (23,5)	0,67 (0,48; 0,93)	-0,06 (-0,12; -0,01)
Terapia komórkami macierzystymi ogółem	17 (3,9)	31 (7,1)	0,53 (0,29; 0,97)	-0,03 (-0,06; -0,0020)
Terapia komórkami macierzystymi autologicznymi	17 (3,9)	30 (6,8)	0,55 (0,30; 1,01)	-0,03 (-0,06; -0,0000)
Terapia komórkami macierzystymi allogenicznymi	0 (0,0)	1 (0,2)	0,14 (0,0027; 6,80)	-0,00 (-0,01; 0,0040)
CAR-T	9 (2,0)	16 (3,6)	0,55 (0,24; 1,26)	-0,02 (-0,04; 0,01)

CAR-T – terapię komórkami T z chimerycznym receptorem antygenowym (ang. *chimeric antigen receptor T-cell therapy*); CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); NALT – nowe leczenie przeciw chłoniakowi; OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); PFS – przeżycie bez progresji choroby (ang. *progression free survival*); POL+R-CHP – schemat chemioterapii obejmujący polatuzumab wedotyny, rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicynę i prednizon; R-CHOP – schemat chemioterapii obejmujący rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicynę, winkrystynę i prednizon; RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); RT - radioterapia

Jakość życia – badania POLARIX

Jakość życia w ocenie pacjenta mierzono za pomocą skal EORTC QLQ-C30, FACT Lym LymS oraz FACT GOG/NTX (szczegółowy opis skal znajduje się w rozdz. 4.1.3 niniejszej AWA). Wyniki obejmowały ocenę funkcjonowania fizycznego i zmęczenia (EORTC QLQ-C30), ocenę objawów chłoniaka (FACT-Lym LymS) oraz ocenę neurotoksyczności (FACT-GOG/NTX). Dostępne są dane jedynie z 28,2 miesięcznego okresu obserwacji. Wyniki przedstawiono dla populacji ogólnej jako odsetek chorych, u których wystąpiła dana zmiana dla każdego z analizowanych parametrów. Należy zaznaczyć, że parametry dotyczące jakości życia zostały obliczone przez autorów badania poglądowo i z tego względu odstąpiono od interpretacji istotności statystycznej różnic. Było to zgodne z protokołem badania klinicznego.

Dla żadnego ocenianego wyniku nie uzyskano IS różnic. Punkty końcowe zdefiniowane jako klinicznie znacząca poprawa wyników oceniana za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30²⁵ oraz FACT-Lym LymS²⁶ wystąpiły ze zbliżoną częstością w obu grupach pacjentów. Również częstość wystąpienia klinicznie znaczącego pogorszenia wyniku zgodnie z EORTC QLQ-C30 i FACT-Lym LymS była zbliżona w obu grupach. Szczegóły zawarto w Tabeli 26 Wyniki analizy skuteczności badania POLARIX, zestawienie wyników POL+R-CHP vs R-CHOP w populacji ogólnej po okresie obserwacji wynoszącym 28,2 mies. – jakość życia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz FACT-Lym LymS

Mediana czasu do wystąpienia klinicznie znaczącego pogorszenia funkcjonowania fizycznego nie została osiągnięta w ramieniu POL-R-CHP, natomiast w ramieniu R-CHOP wyniosła 25,5 miesiąca.

Mediana czasu do wystąpienia klinicznie znaczącego pogorszenia objawów chłoniaka nie została osiągnięta w żadnej z grup.

²⁵ Klinicznie znaczącą poprawę funkcjonowania fizycznego zdefiniowano jako wzrost wyniku o ≥7 punktów, a klinicznie znaczące pogorszenie jako zmniejszenie o ≥10 punktów względem wartości początkowej.

Klinicznie znaczącą poprawę zmęczenia zdefiniowano jako zmniejszenie wyniku o ≥9 punktów, a klinicznie znaczące pogorszenie jako zwiększenie o ≥10 punktów względem wartości początkowej.

²⁶ Klinicznie znaczącą poprawę objawów chłoniaka zdefiniowano jako wzrost o ≥3 punkty, a klinicznie znaczące pogorszenie jako zmniejszenie o ≥3 punkty względem wartości początkowej

Kwestionariuszem FACT-GOG/NTX oceniono neurotoksyczność. Odczuwalne objawy neuropatii obwodowej wystąpiły później w grupie pacjentów leczonych POL+R-CHP w porównaniu do chorych leczonych R-CHOP. Natomiast od 8. cyklu wyniki były porównywalne w obu grupach. Szczegółową analizę odczuwania objawów neuropatii obwodowej przedstawiono w Tabeli 27.

Tabela 26 Wyniki analizy skuteczności badania POLARIX, zestawienie wyników POL+R-CHP vs R-CHOP w populacji ogólnej po okresie obserwacji wynoszącym 28,2 mies. – jakość życia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz FACT-Lym LymS

Kwestionariusz	Domena	POL+R-CHP		R-CHOP		OR (95% CI)	RD (95% CI)
		n (%)	N	n (%)	N		
Częstość klinicznie znaczącej poprawy wyniku							
EORTC QLQ-C30	Sprawność fizyczna	175 (42,4)	413	163 (39,6)	412	1,12 (0,85; 1,48)	0,03 (-0,04; 0,10)
	Zmęczenie	309 (74,8)		281 (68,2)		1,39 (1,02; 1,88)	0,07 (0,0047; 0,13)
FACT-Lym LymS	Objawy chłoniaka	340 (82,3)		335 (81,3)		1,07 (0,75; 1,53)	0,01 (-0,04; 0,06)
Częstość klinicznie znaczącego pogorszenia wyniku							
EORTC QLQ-C30	Sprawność fizyczna	183 (41,6)	440	187 (42,6)	439	0,96 (0,73; 1,25)	-0,01 (-0,08; 0,06)
	Zmęczenie	223 (50,7)		230 (52,4)		0,93 (0,72; 1,22)	-0,02 (-0,08; 0,05)
	Gorączka	74 (16,8)		73 (16,6)		1,01 (0,71; 1,44)	0,0019 (-0,05; 0,05)
	Utrata masy ciała	161 (36,6)		161 (36,7)		1,00 (0,76; 1,31)	-0,0008 (-0,06; 0,06)
	Poty nocne	(101 (23,0)		119 (27,1)		0,80 (0,59; 1,09)	-0,04 (-0,10; 0,02)
FACT-Lym LymS	Objawy chłoniaka	148 (33,6)		138 (31,4)		1,11 (0,83; 1,47)	0,01 (-0,04; 0,06)

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); EORTC QLQ-C30 – kwestionariusz oceny jakości życia (ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Version 3.0*); FACT-Lym LymS – kwestionariusz do oceny objawów chłoniaka (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); POL+R-CHP – schemat chemioterapii obejmujący polatuzumab wedotyny, cyklofosfamid, doksorubicynę i prednizon oraz rytuksymab; R-CHOP – schemat chemioterapii obejmujący rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicynę, winkrystynę i prednizon; RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*)

Tabela 27 Wyniki analizy skuteczności badania POLARIX, zestawienie wyników POL+R-CHP vs R-CHOP – jakość życia wg kwestionariusza FACT-GOG/NTX

Kwestionariusz	Numer cyklu (ocena w 1. dzień każdego cyklu)	POL+R-CHP		R-CHOP		MD
		Średnia	N	Średnia	N	
FACT-GOG/NTX	2	0,22	413	0,01	412	0,21
	3	0,17		-0,76		0,93
	4	-0,48		-1,51		1,03
	5	-0,98		-2,15		1,17
	6	-1,96		-2,89		0,93
	7	-2,71		-3,51		0,80
	8	-2,53		-2,50		-0,03

FACT-GOG/NTX – kwestionariusz do oceny neurotoksyczności (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy – Neurotoxicity*); MD – różnica obliczona samodzielnie przez wnioskodawcę; POL+R-CHP – schemat chemioterapii obejmujący polatuzumab wedotyny, cyklofosfamid, doksorubicynę i prednizon oraz rytuksymab; R-CHOP – schemat chemioterapii obejmujący rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicynę, winkrystynę i prednizon

Wyniki skuteczności POL+R-CHP – badanie GO29044,

W fazie z eskalacją dawki i w fazie rozszerzonej odpowiedź całkowitą odnotowano u 90,9% pacjentów ze stwierdzonym ABC-DLBCL (typ DLBCL z aktywowanych komórek B) oraz u 85,7% u pacjentów z GBC-DLBCL (typ DLBCL z komórek B ośrodków rozmnażania).

W rozszerzonej fazie badania GO29044 odpowiedź całkowitą lub częściową stwierdzono u 90% pacjentów stosujących POL+R-CHP, wskaźnik PFS w 24. miesiącu wyniósł 77,5%, natomiast wskaźnik DOR 83,6%. Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 35,12 miesiąca mediana PFS nie została osiągnięta w żadnym ramieniu.

Wskaźnik EFS_{all} w 24. miesiącu wyniósł 65%. Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 35,12 miesiąca mediana OS nie została osiągnięta, a wskaźnik OS w 24. mies. obserwacji wyniósł 92,5%.

Tabela 28 Zestawienie wyników dotyczących profilu bezpieczeństwa chorych ogółem z grupy POL+R-CHP – badanie GO20044

Punkt końcowy*		OBS, mediana		Faza z eskalacją dawki (N=5)	Rozszerzona faza badania (N=40)	Faza z eskalacją dawki i faza rozszerzona (N=45)
Odpowiedź wg IA						
CR lub PR		n (%)	35,12 mies.	5 (100,0)	36 (90,0)	NR
CR	Ogółem	n (%)	35,12 mies.	5 (100,0)	30 (75,0)	NR
	ABC-DLBCL [^]	n (%)	9,5 mies.	NR	NR	10 (90,9)/N=11
	GBC-DLBCL [^]	n (%)	9,5 mies.	NR	NR	12 (85,7)/N=14
PR		n (%)	35,12 mies.	0 (0,0)	6 (15,0)	NR
SD		n (%)	35,12 mies.	0 (0,0)	0 (0,0)	NR
PD		n (%)	35,12 mies.	0 (0,0)	3 (7,5)	NR
Dane utracono		n (%)	35,12 mies.	0 (0,0)	1 (2,5)	NR
PFS wg IA						
Czas wolny od zdarzenia PFS		Mediana [mies]	35,12 mies.	n/o	n/o	NR
Wskaźnik PFS w 24. Miesiącu		Odsetek (95% CI)	24 mies.	80,0 (44,94; 100,0)	77,5 (64,56; 90,44)	NR
DOR wg IA						
Czas trwania DOR		Mediana [mies]	35,12 mies.	n/o	n/o	NR
Wskaźnik DOR w 24. Miesiącu		Odsetek (95% CI)	24 mies.	80,0 (44,94; 100,0)	83,6 (71,59; 95,61)	NR
EFS_{all} wg IA						
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wskaźnik EFS _{all} w 24. Miesiącu		Odsetek (95% CI)	24 mies.	80,0 (44,94; 100,0)	65,0 (50,22; 79,78)	NR
OS						
Czas OS		Mediana [mies]	35,12 mies.	n/o	n/o	NR
Wskaźnik OS w 24. Miesiącu		Odsetek (95% CI)	24 mies.	100,0 (100,0; 100,0)	92,5 (84,34; 100,0)	NR

ABC-DLBCL – DLBCL wywodzący się z aktywowanych komórek B (ang. activated B-cell like DLBCL); CR – odpowiedź całkowita (ang. complete response); DOR – czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. duration of response); EFS_{all} – czas przeżycia wolnego od zdarzenia na podstawie wszystkich zdarzeń (ang. event-free survival all causes); GBC-DLBCL – DLBCL wywodzący się z ośrodków rozmnażania (ang. germinal centre B-cell like DLBCL); OS – czas przeżycia całkowitego (ang. overall survival); PFS – przeżycie bez progresji choroby (ang. progression free survival); POL+R-CHP – schemat chemioterapii obejmujący polatuzumab wedotyny, rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicynę i prednizon; PD – progresja choroby (ang. disease progression); PR – odpowiedź częściowa (ang. partial response); SD – choroba stabilna (ang. stable disease).

*NR – nie zgłoszono, n/o – nie osiągnięto

[^]n obliczono na podstawie odsetka podanego w publikacji

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki przedstawiono dla dwóch dat odcięcia danych:

- 28.06.2021 r. – mediana okresu obserwacji 28,2 mies.;

- [REDACTED]

W ramach niniejszej analizy ograniczono się do przedstawienia zdarzeń występujących u co najmniej 5% pacjentów w badaniu POLARIX w populacji ogólnej. Szczegółowe oraz dodatkowe dane z zakresu analizy bezpieczeństwa zawiera AKL wnioskodawcy rozdz. 6.

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

Analiza dla populacji ogólnej [REDACTED] (POLARIX)

Dane dot. utraty pacjentów z badania podano dla daty odcięcia 01.11.2021 r. Badania POLARIX nie ukończyło 115 pacjentów (13,1%), z czego z grupy POL+R CHP – 53 (12,0%), a z grupy R CHOP – 62 (14,1%).

Podczas 28,2 mies. obserwacji prowadzonej w badaniu POLARIX w grupie leczonej POL+R-CHP odnotowano 13 zgonów związanych z leczeniem. Natomiast w grupie R-CHOP odnotowano 10 zgonów związanych z leczeniem. Przyczyną zgonów były głównie zdarzenia związane z zakażeniami. Nie wykazano IS różnic między grupami w zakresie częstotliwości występowania zgonów.

Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 30 Zestawienie wyników dotyczących profilu bezpieczeństwa chorych ogółem z badania POLARIX – porównanie POL+R-CHP vs R-CHOP

Punkt końcowy	POL+R-CHP N=435	R-CHOP N= 438	OR (95% CI)	RD (95% CI)
	n (%)	n (%)		
Okres obserwacji 28,2 mies.				
Zgon związany z leczeniem (ogółem)	13* (3,0)	10 ^{^^} (2,3)	-	-
AE ogółem				
AE ≥3. Stopnia				
AE 5. Stopnia				
Ciężkie AE				
Ciężkie AE związane z jakimkolwiek badanym lekiem				
AE prowadzące do przerwania leczenia (dowolnym lekiem)				
AE prowadzące do przerwania leczenia POL/PLC**				
AE prowadzące do pominięcia jakiegokolwiek dawki badanego leku				
AE prowadzące do zmniejszenia dawki leku ogółem				
AE prowadzące do redukcji dawki POL/PLC				
AE prowadzące do przerwania podawania dowolnego leku				
AE prowadzące do odstawienia POL/PLC				

* zgony w grupie POL-R-CHP nastąpiły z powodu zapalenia płuc (4 chorych), sepsy, ostrego uszkodzenia nerek, zgonu sercowego, perforacji jelita oraz niewydolności oddechowej (po 1 chorym), 4 zgony były niewyjaśnione

^{^^} zgony w grupie R-CHOP nastąpiły z powodu zapalenia płuc (3 chorych), sepsy (3 chorych), zespołu dysfunkcji wielonarządowej, całkowitego bloku przedsionkowo-komorowego oraz urazu (po 1 chorym), 1 zgon był niewyjaśniony

** działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia POL w grupie POL+R-CHP oraz winkrystyną w grupie R-CHOP; obydwa leki były głównie związane ze zdarzeniami neurologicznymi

AE – zdarzenia niepożądane; CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); PLC – placebo; POL – polatuzumab wedotyny; POL+R-CHP – schemat chemioterapii obejmujący polatuzumab wedotyny, rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicynę i prednizon; R-CHOP – schemat chemioterapii obejmujący rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicynę, winkrystynę i prednizon; RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*)

Szczegóły zawarto

w poniższej tabeli.

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

[REDACTED]

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

Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania

Istotnie statystycznie częściej w grupie POL+R-CHP niż w grupie R-CHOP występowały zakażenia w stopniu dowolnym (mediana okresu obserwacji wyniosła 28,2 mies.). Nie odnotowano różnic IS dla pozostałych zgłoszonych zdarzeń specjalnego zainteresowania. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym specjalnego zainteresowania w obu grupach pacjentów była neuropatia obwodowa. Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 33. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania, mediana okresu obserwacji 28,2 mies.

Punkt końcowy (stopień nasilenia / ciężkości)		POL+R-CHP N=435	R-CHOP N=438	OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)
		n (%)	n (%)			
Neuropatia obwodowa	Dowolny	230 (52,9)	236 (53,9)	0,96 (0,74; 1,25)	-0,01 (-0,08; 0,06)	n/d
Neutropenia (w tym gorączka neutropeniczna) – AESI	Dowolny	200 (46,0)	187 (42,7)	1,14 (0,87; 1,49)	0,03 (-0,03; 0,10)	n/d
	3. lub 4.	182 (41,8)	176 (40,2)	1,07 (0,82; 1,40)	0,02 (-0,05; 0,08)	n/d
Niedokrwistość	Dowolny	125 (28,7)	114 (26,0)	1,15 (0,85; 1,54)	0,03 (-0,03; 0,09)	n/d
	3. lub 4.	52 (12,0)	38 (8,7)	1,43 (0,92; 2,22)	0,03 (-0,01; 0,07)	n/d
Trombocytopenia	Dowolny	58 (13,3)	58 (13,2)	1,01 (0,68; 1,49)	0,0009 (-0,04; 0,05)	n/d
Zakażenia ogółem	Dowolny	216 (49,7)	187 (42,7)	1,32 (1,01; 1,73)	0,07 (0,0036; 0,14)	14 (7; 277)
	SAE	61 (14,0)	45 (10,3)	1,42 (0,94; 2,15)	0,04 (-0,01; 0,08)	n/d
	3. lub 4.	61 (14,0)	49 (11,2)	1,29 (0,87; 1,94)	0,03 (-0,02; 0,07)	n/d
IRR	Dowolny	58 (13,3)	70 (16,0)	0,81 (0,56; 1,18)	-0,03 (-0,07; 0,02)	n/d
Hiperglikemia	Dowolny	26 (6,0)	27 (6,2)	0,97 (0,56; 1,69)	-0,0019 (-0,03; 0,03)	n/d

AESI – zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (ang. *adverse event of special interest*); CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); IRR – reakcje związane z infuzją (ang. *infusion related reaction*); IS – istotność statystyczna; n/d – nie dotyczy; NNH – liczba pacjentów którym należy podać lek, aby u jednego z nich wystąpił negatywny efekt (ang. *number needed to harm*); OBS – czas obserwacji; OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); POL+R-CHP – schemat chemioterapii obejmujący polatuzumab wedotyny, rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicynę i prednizon; R-CHOP – schemat chemioterapii obejmujący rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicynę, winkrystynę i prednizon; RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse event*)

Zdarzenia niepożądane

W przypadku poszczególnych zdarzeń niepożądanych

Dla pozostałych zdarzeń nie odnotowano IS różnic. Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 34 Częstość występowania działań niepożądanych

Punkt końcowy (stopień nasilenia)		POL+R-CHP N = 435	R-CHOP N = 438	OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)
		n (%)	n (%)			
Okres obs. 28,2 mies.						
Zakażenia (ogółem)	3. lub 4.	66 (15,2)*	55 (12,6)*	1,25 (0,85; 1,83)	0,03 (-0,02; 0,07)	n/d
	1.	170 (39,1)	163 (37,2)	1,08 (0,82; 1,42)	0,02 (-0,05; 0,08)	n/d
	2.	53 (12,2)	68 (15,5)	0,75 (0,51; 1,11)	-0,03 (-0,08; 0,01)	n/d

wedotyny, rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicynę i prednizon; R-CHOP – schemat chemioterapii obejmujący rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicynę, winkrystynę i prednizon; RD – różnica ryzyka (ang. risk difference)

Po okresie obserwacji wynoszącym 28,2 mies. w populacji ogólnej odnotowano dłuższy czas do wystąpienia neuropatii (dowolnego lub ≥ 2 .stopnia) oraz krótszy czas do ustąpienia neuropatii dowolnego stopnia w grupie pacjentów leczonych POL+R-CHP w porównaniu do grupy leczonej R-CHOP. W przypadku neuropatii o ≥ 2 .stopniu nasilenia czas do jej ustąpienia był dłuższy w grupie badanej w porównaniu z grupą leczoną R-CHOP. Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 35 Czas do wystąpienia i ustąpienia neuropatii w populacji ogólnej pacjentów leczonych POL+R-CHP lub R-CHOP, okres obserwacji 28,2 miesiąca

Stopień nasilenia neuropatii	POL+R-CHP N = 435	R-CHOP N = 438
Czas do wystąpienia neuropatii		
Dowolny	2,3 (1,4; 3,5)	1,9 (0,7; 2,9)
≥ 2 .	2,3 (1,4; 3,4)	1,7 (0,7; 2,9)
Czas do ustąpienia neuropatii		
Dowolny	4,0 (0,95; 10,4)	4,6 (1,7; 10,8)
≥ 2 .	8,1 (2,1; 13,5)	6,2 (2,3; 12,1)

POL+R-CHP – schemat chemioterapii obejmujący polatuzumab wedotyny, rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicynę i prednizon; R-CHOP – schemat chemioterapii obejmujący rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicynę, winkrystynę i prednizon

4.2.3. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.3.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Analitycy nie zidentyfikowali dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do analizy.

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

Informacje na podstawie ChPL

U pacjentów z DLBCL nie poddanych wcześniejszej terapii leczonych produktem leczniczym Polivy w skojarzeniu z R-CHP najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi była neuropatia obwodowa (52,9%), nudności (41,6%), neutropenia (38,4%) i biegunka (30,8%). Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 24,1% pacjentów otrzymujących Polivy w skojarzeniu z R-CHP. Najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były gorączka neutropeniczna (10,6%) i zapalenie płuc (5,3%). Trwałe przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych zgłoszono u > 1% pacjentów leczonych preparatem Polivy w skojarzeniu z R-CHP. Dotyczyły one zapalenia płuc (1,1%).

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- **Mielosupresja:** U pacjentów leczonych produktem leczniczym 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 leczniczego Polivy może również wystąpić małopłytkowość lub niedokrwistość w 3 lub 4 stopniu nasilenia.
- **Neuropatia obwodowa (PN):** U pacjentów leczonych produktem leczniczym 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 (...) to głównie PN czuciowa. Zgłaszano również występowanie PN ruchowej i czuciowo-ruchowej.
- **Zakażenia:** U pacjentów leczonych produktem leczniczym Polivy zgłaszano występowanie ciężkich, zagrażających życiu lub śmiertelnych zakażeń, w tym zakażeń oportunistycznych, takich jak zapalenie

płuc (...), bakteriemia, posocznica, zakażenie wirusem opryszczki i cytomegalowirusem. Zgłaszano przypadki reaktywacji infekcji latentnych. (...) Należy rozważyć profilaktykę przeciwnieinfekcyjną przez cały okres stosowania produktu leczniczego Polivy.

- Ludzki wirus upośledzenia odporności (HIV): Działanie produktu leczniczego Polivy nie było oceniane u pacjentów zarażonych HIV.
- 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 leczniczym Polivy zgłaszano występowanie PML.
- Zespół rozpadu guza (ang. tumour lysis syndrome, TLS): U pacjentów z dużą masą guza lub guzem o szybkiej proliferacji ryzyko wystąpienia TLS jest zwiększone.
- Reakcje związane z wlewem (IRR): Produkt leczniczy Polivy może powodować IRR, w tym także ciężkie. Opóźnione IRR stwierdzano nawet po 24 godzinach po podaniu produktu leczniczego Polivy. Przed podaniem produktu leczniczego Polivy należy zastosować lek przeciwhistaminowy i lek przeciwgorączkowy, a przez cały okres trwania wlewu należy dokładnie monitorować pacjentów.
- 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 leczniczym 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 leczniczym 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 leczniczym Polivy zaleca się posiadanie zebranych przed leczeniem zakonserwowanych próbek nasienia.
- Pacjenci w podeszłym wieku: Spośród 435 pacjentów z nieleczonym wcześniej chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B leczonych produktem leczniczym Polivy w skojarzeniu z R-CHP w badaniu GO399942, 227 (52,2%) było w wieku ≥ 65 lat. U pacjentów w wieku ≥ 65 lat częstość występowania ciężkich działań niepożądanych wynosiła 39,2% oraz 28,4% u pacjentów w wieku < 65 lat. Podobną częstość występowania ciężkich działań niepożądanych obserwowano u pacjentów w podeszłym wieku w grupie otrzymującej R-CHOP.
- Toksyczny wpływ na wątrobę: U pacjentów leczonych produktem leczniczym 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.

EMA, FDA, URPL, ADRRepts i VigiAccess

Na stronach FDA, EMA oraz URPL nie odnaleziono żadnych dodatkowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Polivy, które nie znajdują się w ChPL produktu.

W europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ADRReports) oraz bazie VigiAccess prowadzonej przez WHO odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania polatuzumabu wedotyny. Najczęściej występujące komunikaty dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku Polivy pokrywały się z ChPL.

4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę było wykonanie analizy skuteczności i bezpieczeństwa leku Polivy (polatuzumab wedotyny) stosowanego w leczeniu skojarzonym z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (R-CHP) u dorosłych pacjentów chorych na DLBCL z wynikiem IPI równym 3-5, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii.

Jako komparator wnioskodawca wskazał najlepszą terapię standardową (R-CHOP), tj. rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon. Wybór komparatora dokonany przez wnioskodawcę pokrywa się z opiniami ekspertów ankietowanych przez Agencję (prof. dr hab. n. med. Jan Walewski, oraz prof. dr hab. n. med. Lidia Gil, Konsultanci Wojewódzcy w dziedzinie hematologii), którzy wskazali, że 70%-90% pacjentów uprzednio nieleczonym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B otrzymuje schemat R-CHOP. Pozostałe opcje terapeutyczne stosowane w tym wskazaniu powinny zostać uznane jako komparatory dodatkowe.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań pierwotnych dla populacji wnioskowanej, obejmującej uprzednio nieleczonych chorych na [REDAKTOWANO], natomiast włączono 2 badania pierwotne obejmujące nieznacznie szerszą niż wnioskowana populację chorych na DLBCL.

Do AKL włączono jedno randomizowane badanie III fazy POLARIX dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania polatuzumabu wedotyny stosowanego w skojarzeniu z R-CHP w leczeniu dorosłych pacjentów chorych na DLBCL, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii. W AKL przedstawiono [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO] Badanie POLARIX nie zostało jednak zaprojektowane w celu wykazania istotnych statystycznie różnic w podgrupach. Analiza w podgrupach miała charakter eksploracyjny, nie została ona zdefiniowana jako część testów hierarchicznych i nie określono dla niej nominalnego poziomu istotności statystycznej.

Dodatkowo przedstawiono też wyniki eksperymentalnego, nierandomizowanego, otwartego badania klinicznego bez grupy kontrolnej fazy Ib oraz fazy II (GO29044) oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo polatuzumabu wedotyny stosowanego w skojarzeniu z cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem oraz rytuksymabem lub obinutuzumabem (R-CHOP lub G-CHOP). Badania obejmowały populację chorych z wynikiem w skali IPI: 2-5 punktów.

Jakość życia była oceniana w badaniu POLARIX [REDAKTOWANO] a wyniki zostały obliczone przez autorów badania poglądowo i z tego względu odstąpiono od interpretacji istotności statystycznej różnic. Dla żadnego ocenianego wyniku nie uzyskano IS różnic. Punkty końcowe zdefiniowane jako klinicznie znacząca poprawa wyników oceniana za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz FACT-Lym LymS wystąpiły ze zbliżoną częstością w obu grupach pacjentów. Również częstość wystąpienia klinicznie znaczącego pogorszenia wyniku zgodnie z EORTC QLQ-C30 i FACT-Lym LymS była zbliżona w obu grupach.

Mediana czasu do wystąpienia klinicznie znaczącego pogorszenia funkcjonowania fizycznego nie została osiągnięta w ramieniu POL-R-CHP, natomiast w ramieniu R-CHOP wyniosła 25,5 miesiąca.

Mediana czasu do wystąpienia klinicznie znaczącego pogorszenia objawów chłoniaka nie została osiągnięta w żadnej z grup.

Kwestionariuszem FACT-GOG/NTX oceniono neurotoksyczność. Odczuwalne objawy neuropatii obwodowej wystąpiły później w grupie pacjentów leczonych POL+R-CHP w porównaniu do chorych leczonych R-CHOP. Natomiast od 8. cyklu wyniki były porównywalne w obu grupach.

Bezpieczeństwo

Analiza dla populacji ogólnej z wynikiem IPI 2-5 z badania POLARIX wykazała, że podczas 28,2 mies. obserwacji prowadzonej w badaniu POLARIX w grupie leczonej POL+R-CHP odnotowano 13 zgonów związanych z leczeniem. Natomiast w grupie R-CHOP odnotowano 10 zgonów związanych z leczeniem. Przyczyną zgonów były głównie zdarzenia związane z zakażeniami. Nie wykazano IS różnic między grupami w zakresie częstotliwości występowania zgonów.

Zdarzeniem niepożądanym specjalnego zainteresowania występującym istotnie statystycznie częściej w grupie POL+R-CHP niż w grupie R-CHOP były zakażenia w stopniu dowolnym (mediana okresu obserwacji wyniosła 28,2 mies.). Natomiast najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym specjalnego zainteresowania w obu grupach pacjentów była neuropatia obwodowa.

Po okresie obserwacji wynoszącym 28,2 mies. w populacji ogólnej odnotowano dłuższy czas do wystąpienia neuropatii (dowolnego lub ≥ 2 .stopnia) oraz krótszy czas do ustąpienia neuropatii dowolnego stopnia w grupie pacjentów leczonych POL+R-CHP w porównaniu do grupy leczonej R-CHOP. W przypadku neuropatii o ≥ 2 .stopniu nasilenia czas do jej ustąpienia był dłuższy w grupie badanej w porównaniu z grupą leczoną R-CHOP.

Badania wtórne

Celem przeglądu systematycznego Sheng 2023, było dostarczenie dowodów mogących pomóc w wyborze leczenia u chorych z DLBCL, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii. W przeglądzie uwzględniono wyniki pochodzące z 12 randomizowanych badań klinicznych, w tym wyniki z badania POLARIX dla populacji w okresie obserwacji równym 28,2 mies., które wskazują na istotną statystycznie, większą korzyść ze stosowania POL+R-CHP w porównaniu z grupą R-CHOP w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji choroby (HR: 0,73, 95% CI: 0,57; 0,94). W rankingu SUCRA, schemat POL+R-CHP zajął pierwsze miejsce (wydłużenie PFS o 45,6%), z uwagi na największe prawdopodobieństwo bycia najlepszą opcją terapeutyczną pierwszej linii u chorych z uprzednio nieleczonym DLBCL pod względem poprawy PFS.

Ograniczenia analizy klinicznej

Przedmiotowa analiza cechuje się ograniczeniami.

- w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnego badania obserwacyjnego lub przeprowadzonego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej;

- w badaniu POLARIX nie prowadzono bezpośredniej oceny wpływu stosowanego leczenia na jakość życia chorych

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy jest ocena opłacalności polatuzumabu wedotyny (Polivy) stosowanego w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (R-CHP) w porównaniu ze schematem R-CHOP (rytuksymab w skojarzeniu z cyklofosfamidem, doksorubicyną, winkrystyną i prednizolonem) w terapii dorosłych chorych z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, z wynikiem IPI 3-5, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów użyteczności (CUA) oraz analizę kosztów konsekwencji (CCA).

Populacja

Populację docelową analizy stanowią dorośli chorzy z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, z wynikiem IPI 3-5, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii, spełniający kryteria włączenia do programu lekowego.

Porównywane interwencje

Interwencją ocenianą jest lek Polivy (polatuzumab wedotyny) stosowany w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem i zapisami charakterystyki produktu leczniczego (ChPL), natomiast jako komparator wybrano schemat R-CHOP, w którego skład wchodzi rytuksymab w skojarzeniu z cyklofosfamidem, doksorubicyną, winkrystyną i prednizolonem.

Perspektywa

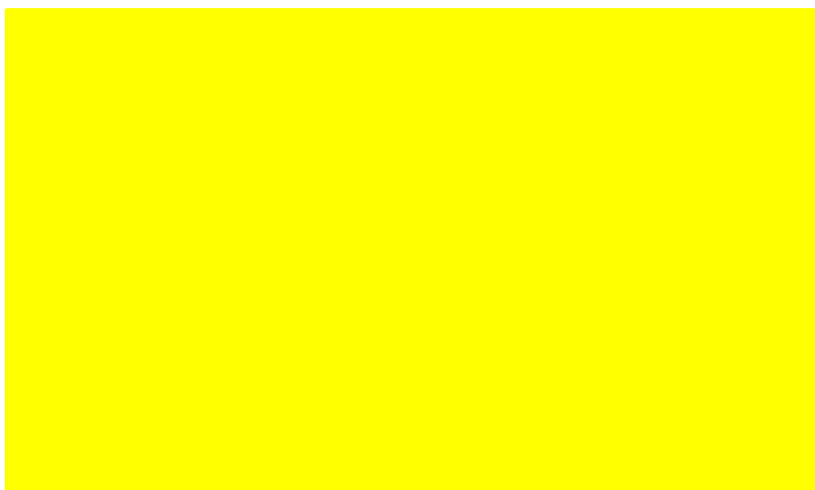
Z uwagi na wnioskowaną kategorię refundacyjną tj. program lekowy i wynikający z niej brak dopłat świadczeniobiorców, wyniki z perspektywy płatnika publicznego są tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów.

Horyzont czasowy

Model

W analizie wykorzystano model globalny udostępniony przez wnioskodawcę, adaptowany do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń. Jest to model typu PSM (podzielonego przeżycia, ang. partitioned survival model) utworzony w programie MS Excel.

Schemat modelu został przedstawiony na poniższym rysunku.



Rysunek 5. Schemat modelu wnioskodawcy – AE wnioskodawcy rozdz. 5.1

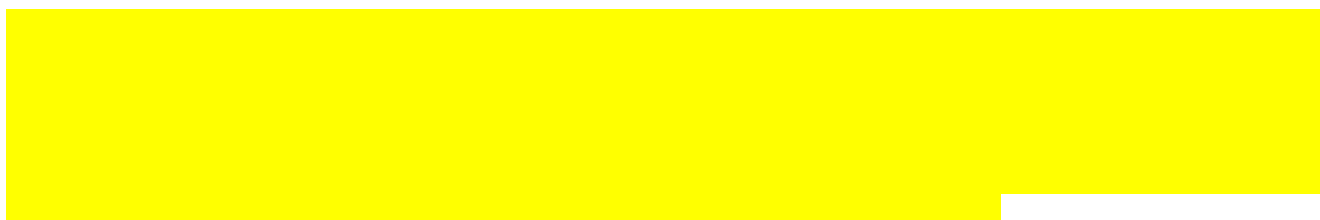
Przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością. Wyniki przedstawiono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) dla produktu leczniczego Polivy.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka populacji



Skuteczność kliniczna



Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. W ramach analizy podstawowej uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków (w tym koszty 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;
 - koszty leczenia po progresji.
- Koszty leków

Koszty wnioskowanej technologii i komparatora

Szczegółowe zestawienie cen leku Polivy (prezentacja 30 mg i 140 mg) w wariantach bez RSS przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36 Wnioskowana cena leku Polivy

Zgodnie z treścią proponowanego programu lekowego i Charakterystyką Produktu Leczniczego, polatuzumab wedotyny podawany będzie w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (R-CHP).

Dawkowanie dla leku Polivy przyjęto na podstawie ChPL, zgodnie z zapisami projektu programu lekowego oraz schematem leczenia w badaniu POLARIX. Dawkowanie komparatora tj.: schematu R-CHOP, określono na podstawie badania POLARIX.

Koszt leków wchodzących w skład schematu POL+R-CHP oraz komparatora R-CHOP określono na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych²⁸ oraz danych refundacyjnych NFZ. W przypadku leków refundowanych w ramach listy A1 i B oparto się na danych DGL²⁹. Koszt substancji rozliczanych w ramach katalogu chemioterapii (katalog C) oparto na średnim koszcie rozliczenia subst. na podst. danych NFZ.

Szczegółowe informacje dotyczące kosztów i wnioskowanego schematu oraz komparatora zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 37 Koszty interwencji i komparatora uwzględnione w modelu – analiza podstawowa

²⁸ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2023 r.

²⁹ Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do lutego 2023 r.

Działanie/zdarzenie niepożądane	Koszt [PLN]	
	POL+R-CHP	R-CHOP
Neutropenia (3. stopień)	9,13	11,70
Neutropenia (4. stopień)	21,37	24,30
Zmniejszenie liczby neutrofilów (3. stopień)	2,28	1,60
Zmniejszenie liczby neutrofilów (4. stopień)	7,26	5,20
Zapalenie płuc	2,70	3,30
Koszt całkowity	72,61	60,16

POL+R-CHP – schemat polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem i rytuksymabem, R CHOP – schemat rytuksymab w skojarzeniu z cyklofosfamidem, doksorubicyną, winkrystyną i prednizonem

- Koszty leczenia wspomagającego

W analizie przyjęto zużycie zasobów związanych z leczeniem wspomagającym dla stanu wolnego od progresji i stanu progresji na podstawie modelu globalnego (w którym uwzględniono dane z wniosku dla piksantronu: NICE TA306³²), a koszty na podstawie aktualnie obowiązujących zarządzeń Prezesa NFZ.

Koszty pobytu w ośrodku opieki dziennej, w hospicjum domowym, w hospicjum stacjonarnym oraz koszt wizyty w ramach konsultacji medycyny paliatywnej określono na podstawie obowiązującego Zarządzenia Prezesa NFZ w zakresie Opieka Paliatywna (NFZ 45/2023/DSOZ³³).

Na podstawie Zarządzenia opieka ambulatoryjna (NFZ 57/2023/DSOZ) w modelu uwzględniono również koszty tomografii komputerowej. W ramach leczenia wspomagającego uwzględniono również koszt hospitalizacji rozliczany w ramach świadczenia Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia.

W celu oszacowania kosztu leczenia wspomagającego w stanie progresji choroby wykorzystano wycenę świadczeń oraz średnią liczbę zasobów na rok.

Do oszacowania kosztu leczenia wspomagającego w stanie wolnym od progresji wykorzystano wycenę świadczeń, średnią liczbę zasobów na rok oraz odsetek chorych wykorzystujących dane świadczenie.

Szczegóły dotyczące kosztów uwzględnionych w ramach leczenia wspomagającego znajdują się w analizie ekonomicznej wnioskodawcy w rozdz. 6.4.

- Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia

W analizie przyjęto, że w przypadku interwencji (POL+R-CHP) 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”.

Przyjęto, że koszt monitorowania w chemioterapii (poza programem lekowym) dla komparatora (R-CHOP) rozliczany będzie w ramach świadczenia

³² Pixantrone monotherapy for treating multiply relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's B-cell lymphoma, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta306>

³³ Zarządzenie Nr 45/2023/DSOZ z dnia 1 marca 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna

³⁴ Zarządzenie Nr 57/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 marca 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna

- Koszty leczenia po progresji

Na podstawie badania POLARIX, Programu Lekowego B.12 „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)” oraz sprawozdania NFZ (Uchwała Nr 8/2023/IV³⁵) ustalono schematy leczenia stosowane po progresji

Koszty leków stosowanych po progresji choroby przyjęto na podstawie komunikatu DGL dot. średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii³⁶, a także komunikatów DGL (Uchwała Nr 8/2023/IV³⁷) dot. wartości refundacji cen leków według kodów EAN.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie rozpatrywanych substancji bądź schematów stosowanych po progresji choroby.

Tabela 39 Koszt leczenia po progresji

Użyteczności stanów zdrowia

W poniższej tabeli zaprezentowano wartości użyteczności uwzględnione w analizie podstawowej.

³⁵ Uchwała Nr 8/2023/IV w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2022 r. z dnia 20 marca 2023 r.

³⁶ Zarządzenie Nr 69/2023/DGL Prezesa NFZ z dnia 21 kwietnia 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe, Zarządzenie Nr 62/2023/DGL Prezesa NFZ z dnia 6 kwietnia 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia

³⁷ Uchwała Nr 8/2023/IV w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2022 r. z dnia 20 marca 2023 r.

Tabela 42 Wyniki CUA z perspektywy NFZ dla porównania POL+R-CHP vs R CHOP

	POL+R-CHP		R CHOP	
	Wzrost	Waga	Wzrost	Waga
Wzrost				
Waga				
Wzrost				
Waga				
Wzrost				
Waga				

Szczegółowe kategorie kosztów wchodzące w skład kosztów całkowitych zaprezentowano w AE wnioskodawcy w rozdz. 8.1 (str. 71-72).

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W opinii analityków Agencji, z uwagi na fakt, iż analiza kliniczna zawiera randomizowane badanie kliniczne, dowodzące wyższości interwencji nad komparatorem okoliczności, o których mowa w **art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji nie zachodzą**.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której testowano alternatywne wartości parametrów analizy:

[Redacted text block]

Szczegółowe dane zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 43. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla wariantów, które mają największy wpływ (>10%) na zmianę wartości ICUR z wariantu podstawowego

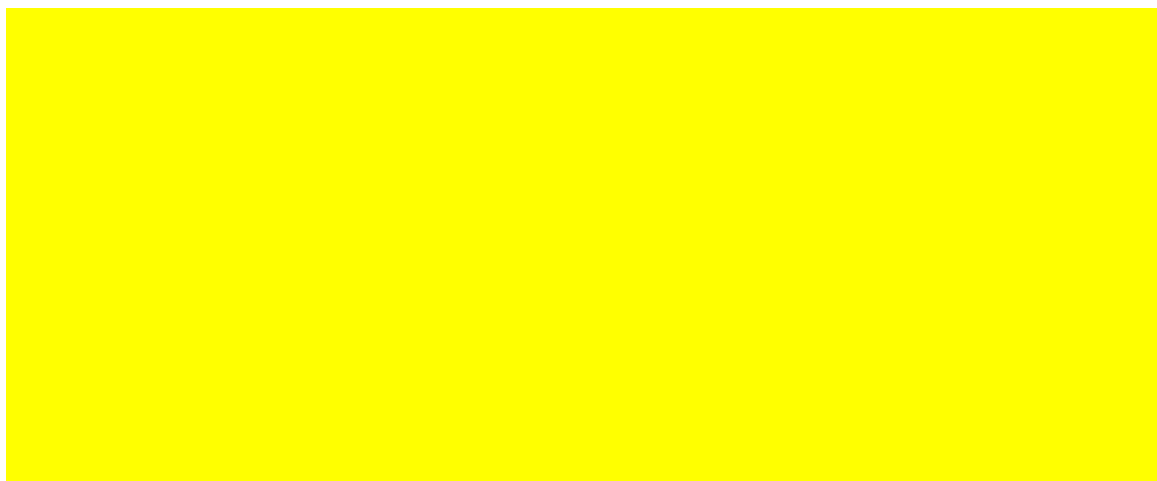
[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]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

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

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Probabilistyczną analizę wrażliwości przeprowadzono dla 1 000 iteracji, dla wariantów z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia RSS. Zgodnie z oszacowaniami prawdopodobieństwo kosztowej efektywności wnioskowanej terapii [REDACTED] Uzyskane wyniki przedstawiono również na wykresach poniżej.





5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 44. 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	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/?	Należy wskazać brak spójności pomiędzy analizami w zakresie obranego komparatora. W ramach analizy klinicznej i ekonomicznej wnioskodawca wskazuje, iż komparatorem dla wnioskowanego leku jest schemat R-CHOP (rytuksymab w skojarzeniu z cyklofosfamidem, doksorubicyną, winkrystyną i prednizolonem). Natomiast w ramach analizy wpływu na budżet
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Należy zauważyć, że założenia modelu cechują się wieloma ograniczeniami, z tego względu wyniki CUA należy interpretować z ostrożnością.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	W analizach przedstawiono oszacowania z perspektywy płatnika publicznego. Biorąc pod uwagę, iż wnioskowany produkt miałby być dostępny w ramach programu lekowego, wyniki w perspektywie wspólnej są tożsame z wynikami uzyskanymi w perspektywie płatnika publicznego.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK/?	

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		[Redacted] [Redacted] Szerszy komentarz zawarto w rozdziale 5.3.2.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
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	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	?	W celu odszukania wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny pierwotnych badań użyteczności stanów zdrowia w bazie Medline. [Redacted] Szczegółowy komentarz odnośnie do przyjętych wartości użyteczności przedstawiono w rozdz. 5.3.2 niniejszej AWA.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia według wnioskodawcy (rozdz. 8 AE):

[Redacted]

Komentarz analityków Agencji:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Komentarz analityków Agencji:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Komentarz analityków Agencji:

[Redacted]

[Redacted]

Komentarz analityków Agencji:

[Redacted]

Dodatkowe uwagi analityków Agencji

W ChPL Polivy wskazano, że „fiolka zawierająca produkt leczniczy Polivy jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami”.

- Ograniczenia wskazane w analizie klinicznej mają również zastosowanie w analizie ekonomicznej, ze względu na oparcie AE na jej wynikach.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia według wnioskodawcy (rozd. 8 AE):

- *W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywotni). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości.*

Komentarz analityków Agencji

Analicycy Agencji zgadzają się z ograniczeniem wskazanym przez wnioskodawcę. Przyjęcie wiąże się z niepewnością związaną z koniecznością ekstrapolacji wyników badań o znacznie krótszym okresie obserwacji.

oraz niekorzystne rokowanie, modelowane przeżycie wiąże się z niepewnością. Wybór krótszego horyzontu czasowego znajduje również uzasadnienie w australijskiej rekomendacji PBAC 2023, gdzie zaznaczono, że 20-letni horyzont czasowy byłby bardziej odpowiedni (uznano model podstawowy za niewiarygodny, m.in. ze względu na przyjęty 25-letni horyzont czasowy).

Komentarz analityków Agencji

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną w celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń. Wnioskodawca przeanalizował wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzono również, czy odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelu stanach sumują się do wartości zgodnych z założeniami modelu, oceniono dopasowanie wizualne parametrycznych krzywych przeżycia do surowych danych KM. Ponadto dokonano weryfikacji wszystkich formuł obliczeniowych znajdujących się w modelu.

Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej weryfikowano tezę, że wykorzystane w ramach analizy ekonomicznej modelowanie krzywych PFS i OS oparte o dopasowanie funkcji parametrycznych do danych empirycznych za pomocą techniki MCM (mixture cure model) pozwala na uzyskanie wyników zgodnych z ogólnie dostępną wiedzą medyczną opisaną w publikacjach naukowych.

W ramach walidacji zewnętrznej nie dokonano oceny zgodności wyników modelowania krzywych z opublikowanymi wynikami badań obserwacyjnych. Wnioskodawca nie wskazał, czy w jego ocenie wykonana walidacja zewnętrzna wykazała poprawność przyjętych założeń/estymacji.

Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w populacji ocenianej. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 analizy ekonomiczne: NICE 2023, Kambhampati 2023, Kambhampati 2022

W ramach wniosku refundacyjnego w Wielkiej Brytanii dla agencji NICE 2023 przeprowadzono analizę użyteczności-kosztów (CUA) w dożywotnim (60-letnim) horyzoncie czasowym w populacji pacjentów dorosłych chorych z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii z wynikiem IPI 2-5. Jako model ekonomiczny przyjęto model podzielonego przeżycia. Wyniki analizy wykazały, iż zastosowanie schematu POL+R-CHP w miejsce R-CHOP było droższe i skuteczniejsze. Wartość parametru ICER wyniosła 179 249,58 PLN (brak informacji dotyczącej wartości QALY).

W ramach publikacji Kambhampati 2023 oraz Kambhampati 2022 przeprowadzono analizę użyteczności-kosztów (CUA) w dożywnym horyzoncie czasowym w populacji pacjentów dorosłych z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii (bez określenia wyniku IPI). Zastosowanie schematu POL+R-CHP w miejsce R-CHOP było droższe i skuteczniejsze.

Szczegółowe wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 45 Wyniki analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach walidacji konwergencji

Publikacja	Interwencja	Komparator	Koszt inkrementalny*	Inkrementalny wynik zdrowotny (QALY)	ICER*
NICE 2023	POL+R-CHP	R-CHOP	b/d	b/d	34 339 GBP = 179 249,58 PLN
Kambhampati 2022 [^]	POL+R-CHP	R-CHOP	76 936 USD = 317 745,68 PLN	0,91	84 308 USD = 348 192,04 PLN
Kambhampati 2023 [^]	POL+R-CHP	R-CHOP	31 614 EUR = 141 314,58 PLN	0,65	48 637 EUR = 217 407,39 PLN

* kurs walut określono na podstawie danych Narodowego Banku Polskiego na dzień 14.06.2023 r.: 1 GBP = 5,2298, 1 USD = 4,1393, 1 EUR = 4,4715

[^] wariant podstawowy: POL+R-CHP i R-CHOP mają takie same 2-5 letnie wskaźniki nawrotu choroby

b/d – brak danych, ICER – współczynnik kosztów-efektywności (ang. incremental cost-effectiveness ratio), QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years), POL+R-CHP – schemat polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem i rytuksymabem, R-CHOP – schemat rytuksymab w skojarzeniu z cyklofosfamidem, doksorubicyną, winkrystyną i prednizonem

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała konieczności przeprowadzenia oszacowań własnych. Wątpliwości dotyczące założeń zostały częściowo przetestowane w analizie wrażliwości wnioskodawcy.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy jest ocena opłacalności polatuzumabu wedotyny (Polivy) stosowanego w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (R-CHP) w porównaniu ze schematem R-CHOP (rytuksymab w skojarzeniu z cyklofosfamidem, doksorubicyną, winkrystyną i prednizonem) w terapii dorosłych chorych z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, z wynikiem IPI 3-5, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii.

Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów użyteczności.

[REDAKTED]

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wskazują, że prawdopodobieństwo kosztowej efektywności wnioskowanej terapii [REDAKTED]

[REDAKTED]

W opinii analityków Agencji z uwagi na fakt, iż analiza kliniczna zawiera randomizowane badanie kliniczne, dowodzące wyższości interwencji nad komparatorem okoliczności, o których mowa w **art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, nie zachodzą.**

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza ekonomiczna charakteryzuje się ograniczeniami.

Przyjęty w [REDAKTED]. Przyjęcie tak długiego horyzontu czasowego wiąże się z koniecznością ekstrapolacji wyników badań o znacznie krótszym okresie obserwacji, a biorąc pod uwagę niedojrzałość danych dotyczących przeżycia całkowitego pacjentów stosujących schemat POL+R-CHP w badaniu klinicznym oraz wiek pacjentów wchodzących do modelu powyższe założenie związane jest z dużą niepewnością. [REDAKTED]

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 analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Polivy (polatuzumab wedotyny) w leczeniu dorosłych chorych z DLBCL, z wynikiem IPI 3-5, którzy nie byli poddani wcześniej terapii, spełniających kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego – Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ oraz pacjenta). Z uwagi na wnioskowaną kategorię refundacyjną tj. program lekowy i wynikający z niej brak dopłat świadczeniobiorców, [REDAKTOWANE].

[REDAKTOWANE]. W ramach niniejszej analizy przedstawiono wydatki z perspektywy płatnika publicznego.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym (od stycznia 2024 r.).

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz „istniejący”

W scenariuszu istniejącym lek Polivy nie podlega refundacji, a pacjenci we wnioskowanym wskazaniu stosują poszczególne schematy chemioterapii, [REDAKTOWANE].

Scenariusz „nowy”

W scenariuszu nowym założono finansowanie polatuzumabu wedotyny (Polivy) ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. Lek będzie dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach programu lekowego.

Warianty analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z wariantu podstawowego, wariantów skrajnych (minimalnego i maksymalnego) oraz analizy wrażliwości.

Instrument podziału ryzyka

Grupa limitowa

Wnioskowane jest włączenie leku Polivy we wnioskowanym wskazaniu do istniejącej grupy limitowej – 1242.0 Polatuzumab wedotyny.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową rozpatrywaną w ramach niniejszej analizy stanowią dorośli chorzy z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, z wynikiem IPI 3-5, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii, spełniający kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Szczegóły przedstawiono w poniższych tabelach.

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

Udział w rynku

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

Koszty

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszty leków;
- koszty przepisania i podania leków;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty leczenia wspomagającego;
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- koszty leczenia po progresji.

Szczegółowe dane przedstawiono w rozdz. 5.1.2 niniejszej AWA.

Czas trwania leczenia

Maksymalny czas trwania terapii POL+R-CHP wynosi 6 cykli (zalecana dawka produktu leczniczego Polivy podawana w skojarzeniu R-CHP, w infuzji dożylniej co 21 dni przez 6 cykli), dodatkowo cykle 7 i 8 polegają na podaniu rytuksymabu jako jedyne leku. Cykl terapii w modelu wynosi 1 tydzień.

Szczegółowe dane przedstawiono w rozdz. 5.1.2 niniejszej AWA.

Inne założenia

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 48. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku*		

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	125	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy w perspektywie płatnika publicznego (NFZ)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS)		Perspektywa NFZ (bez RSS)	
	I rok [mln PLN]	II rok [mln PLN]	I rok [mln PLN]	II rok [mln PLN]
Scenariusz istniejący				
Koszt POL				
Koszty pozostałych leków				
Koszty pozostałe*				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszt POL				
Koszty pozostałych leków				
Koszty pozostałe*				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszt POL				
Koszty pozostałych leków				
Koszty pozostałe*				
Koszty sumaryczne				

* koszty przepisania i podania leków; leczenie zdarzeń niepożądanych; leczenie wspomagające; diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia; koszty leczenia po progresji

Skróty: NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, RSS – instrument podziału ryzyka (ang. risk sharing agreement), POL – polatuzumab wedotyny

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 50. 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?	?	Wnioskodawca w analizie podstawowej przedstawił oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadzone z wykorzystaniem

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK/?	Wyniki przedstawiono w 2-letnim horyzoncie czasowym, co jest zgodne z Wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań.
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/?	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK/?	Zgodnie z opiniami ekspertów ankietowanych przez Agencję: prof. dr hab. Lidii Gil, KW w dziedzinie hematologii oraz prof. dr hab. n. med. Jana Walewskiego, Dyrektora Narodowego Instytutu Onkologii, aktualnie pacjenci we wnioskowanym wskazaniu w największym stopniu stosują schemat R-CHOP (70%-90%) - Prof. dr hab. Lidia Gil wskazała również na stosowanie schematu R-COP (15%) oraz radioterapii (5%) i leczenia paliatywnego (10%) we wnioskowanym wskazaniu. Należy również wskazać na brak spójności pomiędzy analizami w zakresie obranego komparatora.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Produkt leczniczy Polivy jest obecnie refundowany 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 PL B.93.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?		

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Przyjęty w analizie wnioskodawcy poziom odpłatności – bezpłatnie w ramach programu lekowego, spełnia kryteria o których mowa w art. 14 ustawy o refundacji.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Komentarz do uzasadnienia refundacji w ramach istniejącej grupy limitowej 1242.0 Polatuzumab wedotyny dla technologii wnioskowanej przedstawiono w rozdziale 3.1.2.3 niniejszej AWA.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK/?	W ramach AWB przedstawiono wariant minimalny i maksymalny oszacowań, a także przeprowadzono analizę wrażliwości dla parametrów, które w największym stopniu, zdaniem wnioskodawcy, wpływają na wyniki analizy oraz cechujących się największą niepewnością.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AWB według wnioskodawcy (rozdz. 6 AWB wnioskodawcy):

Liczebność populacji docelowej oraz udziały w rynku technologii wnioskowanej i komparatorów

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

- [Redacted]

- [REDACTED]
- W niniejszej analizie uwzględniono modelowanie kosztów z wykorzystaniem szacowania kosztów opartych na analizie przeżycia uwzględnionej w modelowaniu ekonomicznym. Wszystkie wymienione w ramach Analizy ekonomicznej ograniczenia są również ograniczeniami niniejszej analizy, ze względu na oparcie modelowania na wynikach modelowania ekonomicznego. Wszystkie ograniczenia wynikające z modelowania przeprowadzonego w Analizie ekonomicznej, mają zastosowanie w niniejszej analizie wpływu na budżet.

Ograniczenia AWB według analityków Agencji

- W oszacowaniach populacji docelowej nie uwzględniono kodu ICD-10: C85.7, w ramach którego może być również klasyfikowany chłoniak rozlany z dużych komórek B. Wnioskodawca w odpowiedzi na pismo ws. wymagań minimalnych zaznaczył: „wyodrębnienie podgrupy chorych z DLBCL spośród kodu C85.7, który może obejmować również inne postacie chłoniaka niezarniczego, nie jest możliwe na podstawie dostępnych danych z KRN. [REDACTED]. Analitycy Agencji również nie dysponują danymi NFZ, które umożliwiłyby wyodrębnienie omawianej grupy pacjentów, z tego względu nie wiadomo, czy i w jakim stopniu uwzględnienie pacjentów z tym rozpoznaniem spowodują ewentualny wzrost populacji chorych kwalifikujących się do PL.
- [REDACTED] W ChPL Polivy wskazano, że „fiolka zawierająca produkt leczniczy Polivy jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami”. [REDACTED] Należy podkreślić, że zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ Nr 31/2023/DGL § 23. punkt 6. *świadczeniodawca ma prawo rozliczyć tylko taką ilość leku, która została podana lub wydana świadczeniobiorcom. Niewykorzystana część leku nie podlega rozliczeniu.*
- Oszacowania kosztowe w analizie wpływu na budżet opierają się na modelu z analizy ekonomicznej, w związku z tym jej ograniczenia dotyczą, także niniejszej analizy.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości zostały przedstawione w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy (str.54- 56).

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wskazała nieprawidłowości.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Polivy (polatuzumab wedotyny) w leczeniu dorosłych chorych z DLBCL, z wynikiem IPI 3-5, którzy nie byli poddani wcześniej terapii, spełniających kryteria wnioskowanego programu lekowego.

[Redacted text block]

W opinii analityków Agencji głównym ograniczeniem AWB wnioskodawcy jest

[Redacted text block]

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[Redacted content]

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi ekspertów klinicznych:

Ankietowani eksperci (prof. dr hab. n. med. Jan Walewski, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej oraz prof. dr hab. n. med. Lidia Gil, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii) nie mieli uwag do zapisów programu lekowego.

Uwagi analityków Agencji:

Brak.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Polivy (polatuzumab wedotyny) w leczeniu dorosłych chorych z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), z wynikiem IPI 3-5, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Walia – <http://www.awmsg.org>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 16.06.2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Polivy, polatuzumab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 pozytywną rekomendację SMC 2023, 1 warunkowo pozytywną rekomendację NICE 2023 oraz 3 negatywne PBAC 2022, HAS 2023 i G-BA 2022.

W pozytywnej rekomendacji SMC 2023 podkreślono statystycznie istotną poprawę ocenianego przez badacza czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS) w porównaniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, winkrystyną, doksorubicyną i prednizon (R-CHOP). Wydano pozytywną rekomendację pomimo niepewności związanych z przeprowadzoną analizą ekonomiczną. Zaznaczono, iż komitet jest w stanie zaakceptować niepewność wyników w związku z statusem leku sierocego. Ocenę przeprowadzono w populacji nieznacznie szerszej niż wnioskowana w ramach AWA, bo w populacji pacjentów z DLBCL z wynikiem IPI 2-5.

Zgodnie z pozytywną warunkową rekomendacją NICE 2023 polatuzumab wedotyny jest rekomendowany w terapii dorosłych pacjentów z DLBCL, nieleczonych, z IPI 2-5 pod warunkiem dostarczenia leku przez firmę zgodnie z uzgodnionymi warunkami handlowymi. Podkreślono niezaspokojoną potrzebę pacjentów z DLBCL oraz uznano, iż schemat POL+R-CHP jest terapią innowacyjną, aczkolwiek wskazano także, iż oszacowania długoterminowego przeżycia całkowitego są bardzo niepewne.

Natomiast w rekomendacjach negatywnych PBAC 2022, HAS 2023 i G-BA 2022 podkreślono brak stwierdzonej klinicznej korzyści ze stosowania Polivy w skojarzeniu z R-CHP. Zaznaczono, iż nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy POL+R-CHP, a komparatorem w zakresie przeżycia całkowitego (OS). Nie stwierdzono także istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do jakości życia i profilu bezpieczeństwa pomiędzy interwencją badaną i komparatorem. Należy zaznaczyć, że ocenę HAS i G-BA przeprowadzono w populacji pacjentów z DLBCL z wynikiem IPI 2-5.

Ocena CADTH 2023 jest w toku (termin publikacji wstępnej rekomendacji wyznaczono na 31 sierpnia 2023 r. – ocena w populacji znacznie szerszej niż wnioskowana w ramach niniejszej AWA tj.: ocena w populacji dorosłych chorych z chłoniakiem z dużych komórek B, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii, w tym z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), DLBCL bliżej nieokreślonym (NOS), DLBCL związanym z wirusem Epsteina-Barra (EBV+) i chłoniakiem z dużych komórek B (LBCL) bogatego w limfocyty T/histiocyty).

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 51. Rekomendacje refundacyjne dla leku Polivy (polatuzumab wedotyny)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
PBAC 2022 (Australia)	Dorośli chorzy z DLBCL, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii z wynikiem IPI 3-5	Rekomendacja negatywna Wg PBAC oceniane wskazanie obejmuje populację węższą niż ta, dla której dostępne są kluczowe dowody kliniczne (badanie POLARIX obejmowało chorych z wynikiem IPI 2-5). W dokumencie PBAC stwierdzono, że, w oparciu o wyniki eksploracyjnej analizy podgrup, efekt leczenia PFS w populacji ITT zależał od wyników w podgrupie IPI 3-5. Wyniki w podgrupie IPI 3-5 były zgodne z wynikami dla populacji ITT.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>Komitet uznał, że terapia schematem POL+R-CHP przyniosła co najwyżej umiarkowaną korzyść w porównaniu ze schematem R-CHOP u chorych z wynikiem IPI 3-5 pod względem czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) i uznał, że twierdzenie o wyższej skuteczności skojarzenia POL+R-CHP w porównaniu z R-CHOP jest potencjalnie uzasadnione tylko dla tego wyniku. Komitet uznał, że stosowanie POL+R-CHP nie przyniosło korzyści pod względem OS lub odsetka chorych, którzy uzyskali całkowitą i/lub częściową odpowiedź na leczenie.</p> <p>W analizie CUA uwzględniono 25-letni horyzont czasowy, który został skrócony do 20 lat. Model zakładał, że pacjenci zostali wyleczeni, jeśli po dwóch latach pozostali bez progresji choroby. PBAC uznał, że jest to ogólnie przyjęte w praktyce klinicznej, chociaż nawroty choroby mogą także wystąpić u pacjentów bez progresji po 2 latach.</p> <p>Pomimo braku różnic w OS w okresie badania POLARIX (39,7 miesiąca), model przewidywał dużą korzyść w zakresie przeżycia pacjentów Pola+R-CHP poza okresem badania. PBAC zauważył, że różnice w OS wynikały z przyjętych proporcji wyleczenia w każdym ramieniu, które określono na podstawie danych z krzywych PFS Kaplana-Meiera po dwóch latach. PBAC uznał, że model był optymistyczny, ponieważ ekstrapolowane funkcje nie pasowały do danych z badania, a szacowany odsetek wyleczeń dla ramienia Pola+R-CHP był przeszacowany (77,1% w modelu vs 75,2% w badaniu POLARIX) i niedoszacowane w ramieniu R-CHOP (62,7% w modelu vs 65,1% w badaniu POLARIX) oraz (ii) model nie uwzględnił możliwości wyleczenia pacjentów za pomocą kolejnych terapii.</p> <p>Oszacowana wartość ICER wyniosła 35 000 USD < 45 000 USD na QALY. W ocenie PBAC wpływ na budżet finansowania Polivy jest wysoki szczególnie w kontekście skromnych korzyści PFS i braku korzyści w zakresie OS.</p>
<p>NICE 2023 (Wielka Brytania)</p>	<p>Dorośli chorzy z DLBCL, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii z wynikiem IPI 2-5</p>	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa</p> <p>Polatuzumab vedotyny jest rekomendowany w terapii dorosłych pacjentów z DLBCL, nieleczonych, z IPI 2-5 pod warunkiem dostarczenia leku przez firmę zgodnie z uzgodnionymi warunkami.</p> <p>Wskazano, że istnieje niezaspokojona potrzeba powstrzymania postępu choroby, opcje leczenia nawracającej lub odpornej na leczenie choroby wiążą się bowiem ze znacznym obciążeniem i toksycznością.</p> <p>W rekomendacji wskazano, że główne dowody kliniczne pochodziły z badania POLARIX, do którego włączono dorosłych chorych z wcześniej nieleczonym DLBCL z wynikiem IPI od 2 do 5. Zwrócono uwagę, że wykonano także określone a priori eksploracyjne analizy podgrup, dzieląc je m.in. na grupy ryzyka IPI. Komitet zauważył, że istnieje prawdopodobieństwo, że chorzy z wynikiem IPI 3 do 5 odniosą większe korzyści z leczenia POL+R-CHP niż osoby z chorobą IPI 2 do 5. Wskazano, że dzieje się tak dlatego, że mają więcej czynników ryzyka związanych z gorszym rokowaniem, co zostało poparte eksploracyjnymi analizami podgrup. Firma nie przedstawiła oszacowań długoterminowego przeżycia dla populacji z IPI 3 do 5.</p> <p>W ocenie firmy wyniki całkowitego przeżycia były niedojrzałe, a okres obserwacji nie był wystarczająco długi, aby uchwycić wpływ polatuzumabu vedotyny z R-CHP na przeżycie. ERG wyjaśniła, że analiza całkowitego czasu przeżycia POLARIX nie wykazała statystycznie istotnej różnicy między polatuzumabem vedotyną a R-CHP i R-CHOP. Komitet stwierdził, że nie jest pewne, czy polatuzumab ma korzystny wpływ na całkowity czas przeżycia w porównaniu z R-CHOP.</p> <p>Uznano, że schemat POL+R-CHP jest terapią innowacyjną, ale zauważył, że oszacowania długoterminowego przeżycia całkowitego są bardzo niepewne. Uzgodniono więc, że akceptowalny ICER będzie wynosił od 20 000 GBP do 30 000 GBP na QALY. Według NICE ponoszone koszty opieki podtrzymującej związanej z postępującą chorobą były prawdopodobnie przeszacowane (firma zredukowała je o 30%).</p> <p>Komitet uznał, że biorąc pod uwagę wszystkie preferowane przez niego założenia oraz ustalenia handlowe zaproponowane przez firmę, polatuzumab vedotyny prawdopodobnie będzie efektywny kosztowo, nie podano wartości ICER.</p>
<p>SMC 2023 (Szkocja)</p>		<p>Rekomendacja pozytywna dotycząca dopuszczenia do stosowania leku Polivy w ramach procesu leku sierociego</p> <p>Zastosowanie polatuzumabu w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (R-CHP) w populacji pacjentów z DLBCL, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii z wynikiem IPI 2-5 wykazano statystycznie istotną poprawę ocenianego przez badacza czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS) w porównaniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, winkrystyną, doksorubicyną i prednizonem (R-CHOP).</p> <p>Komitet rekomenduje stosowanie Polivy w NHS Scotland pomimo niepewności związanych z przeprowadzoną analizą ekonomiczną. Zaznaczono, iż komitet jest w stanie zaakceptować niepewność wyników w związku z statusem leku sierociego.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		Po rozważeniu wszystkich dostępnych dowodów naukowych i wyników procesu PACE Komitet zaakceptował polatuzumab do stosowania w NHSScotland.
HAS 2023 (Francja)		<p>Rekomendacja negatywna</p> <p>Wg HAS polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z R-CHP prawdopodobnie nie będzie miał dodatkowego wpływu na zdrowie publiczne. Wskazano, że rzeczywista korzyść kliniczna wynikająca z zastosowania polatuzumabu wedotyny jest niewystarczająca, aby uzasadnić finansowanie ze środków publicznych we wskazaniu zawartym w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu oraz ze względu na dostępne alternatywne terapie.</p> <p>Stosunek korzyści do ryzyka wynikający ze stosowania polatuzumabu wedotyny jest trudny do oceny ze względu na niewielki wpływ na PFS oraz brak dowodów na wyższość schematu POL+R-CHP w porównaniu z R-CHOP pod względem OS i odsetka chorych z całkowitą odpowiedzią. Ponadto brakuje dowodów dotyczących korzyści w zakresie bezpieczeństwa i jakości życia chorych stosujących POL+R-CHP.</p>
G-BA 2022 (Niemcy)		<p>Niemożliwa do określenia dodatkowa korzyść ze stosowania POL+R-CHP</p> <p>Komitet uznał, że dodatkowa korzyść ze stosowania polatuzumabu wedotyny jest nie możliwa do obliczenia, ponieważ dostępne dane naukowe nie pozwalają na ilościowe ujęcie korzyści wynikających ze stosowania takiej terapii.</p> <p>Komitet podkreślił, że jest dostępne badanie POLARIX oceniające korzyść wynikającą ze stosowania schematu POL+R-CHP w analizowanej populacji, jednak w badaniu tym dla punktu końcowego OS nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy POL+R-CHP, a komparatorem, w przeżyciu wolnym od zdarzeń wykazano minimalną istotną statystycznie różnicę na korzyść POL+R-CHP, co ze względu na małą wielkość efektu i na istniejące ograniczenia nie pozwala na jednoznaczne stwierdzenie korzyści terapeutycznej. Nie stwierdzono także istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do jakości życia i profilu bezpieczeństwa pomiędzy interwencją badaną i komparatorem. Dlatego też komitet w ocenie ogólnej wskazał na niemożliwość do określenia dodatkową korzyść ze stosowania POL+R-CHP.</p>
CADTH 2023 (Kanada)	Dorośli chorzy z chłoniakiem z dużych komórek B, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii w tym w tym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), DLBCL bliżej nieokreślony (NOS), DLBCL związany z wirusem Epsteina-Barra (EBV+) i LBCL bogatego w limfocyty T/histiocyty	<p>Brak rekomendacji</p> <p>Termin publikacji wstępnej rekomendacji wyznaczono na 31 sierpnia 2023 r.</p>

CADTH – Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health, DLBCL – chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. diffuse large B-cell lymphoma), G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss, HAS – Haute Autorité de Santé, IPI – Międzynarodowy indeks prognostyczny (ang. international prognostic index), ITT – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat), NICE – National Institute for Health and Care Excellence, PFS – przeżycie bez progresji choroby (ang. progression free survival), OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival), POL+R-CHP – polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z cyklofosfamidem, doksorubicyną, prednizonem i rytuksymabem, RCT – randomizowane badanie kontrolowane, SMC – Scottish Medicines Consortium, R-CHOP – schemat chemioterapii obejmujący cyklofosfamid, doksorubicynę i prednizon oraz rytuksymab

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 07.04.2023 r., znak PLR.4500.2424.2022.20.PRU oraz PLR.4500.2425.2022.17.PRU (data wpływu do AOTMiT 7.04.2023 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. z 2023 r. poz. 826) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Polivy, polatuzumabum vedotinum, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 30 mg, 1 fiol., kod GTIN: 07613326029353,
- Polivy, polatuzumabum vedotinum, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 140 mg, 1 fiol., kod GTIN: 07613326024143

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)” we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego.

Problem zdrowotny

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B (DLBCL) należą do grupy chłoniaków wywodzących się z dojrzałych obwodowych limfocytów B. Klonalny rozrost komórek limfoidalnych charakteryzuje się wysoką heterogenicznością i agresywnością. Chłoniaki DLBCL są najczęściej występującymi u dorosłych. Stanowią one 30–40% wszystkich przypadków zachorowań i około 80% spośród tak zwanych chłoniaków agresywnych. Rokowanie u chorych na DLBCL zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania choroby i czynników rokowniczych.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator wnioskodawca wskazał schemat R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon/prednizolon), który jest wskazywany przez wytyczne kliniczne zarówno polskie z 2020 roku (PTOK), jak i zagraniczne, w tym najnowsze wytyczne NCCN z 2023 roku, jako schemat rekomendowany u pacjentów uprzednio nieleczonych z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B. Wybór komparatora dokonany przez wnioskodawcę pokrywa się z opiniami ekspertów ankietowanych przez Agencję (prof. dr hab. n. med. Jan Walewski, oraz prof. dr hab. n. med. Lidia Gil, Konsultanci Wojewódzcy w dziedzinie hematologii), którzy wskazali, że 70%-90% pacjentów z uprzednio nieleczonym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B otrzymuje schemat R-CHOP. Niemniej, zdaniem analityków Agencji inne opcje terapeutyczne stosowane w tym wskazaniu powinny zostać uznane jako komparatory dodatkowe.

Skuteczność kliniczna

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę było wykonanie analizy skuteczności i bezpieczeństwa leku Polivy (polatuzumab vedotyny) stosowanego w leczeniu skojarzonym z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (R-CHP) u dorosłych pacjentów chorych na DLBCL z wynikiem IPI równym 3-5, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii.

Jako komparator wnioskodawca wskazał najlepszą terapię standardową (R-CHOP), tj. rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon. Wybór komparatora dokonany przez wnioskodawcę pokrywa się z opiniami ekspertów ankietowanych przez Agencję (prof. dr hab. n. med. Jan Walewski, oraz prof. dr hab. n. med. Lidia Gil, Konsultanci Wojewódzcy w dziedzinie hematologii), którzy wskazali, że 70%-90% pacjentów uprzednio nieleczonym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B otrzymuje schemat R-CHOP. Pozostałe opcje terapeutyczne stosowane w tym wskazaniu powinny zostać uznane jako komparatory dodatkowe.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań pierwotnych dla populacji wnioskowanej, obejmującej uprzednio nieleczonych chorych na [REDAKTOWANE], natomiast włączono 2 badania pierwotne obejmujące nieznacznie szerszą niż wnioskowana populację chorych na DLBCL.

Do AKL włączono jedno randomizowane badanie III fazy POLARIX dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania polatuzumabu vedotyny stosowanego w skojarzeniu z R-CHP w leczeniu dorosłych pacjentów chorych na DLBCL, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii. W AKL przedstawiono [REDAKTOWANE]

Badanie POLARIX nie zostało jednak zaprojektowane w celu wykazania istotnych statystycznie różnic w podgrupach. Analiza w podgrupach miała charakter eksploracyjny, nie została ona zdefiniowana jako część testów hierarchicznych i nie określono dla niej nominalnego poziomu istotności statystycznej.

Dodatkowo przedstawiono też wyniki eksperymentalnego, nierandomizowanego, otwartego badania klinicznego bez grupy kontrolnej fazy Ib oraz fazy II (GO29044) oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo polatuzumabu wedotyny stosowanego w skojarzeniu z cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem oraz rytuksymabem lub obinutuzumabem (R-CHOP lub G-CHOP). Badania obejmowały populację chorych z wynikiem w skali IPI: 2-5 punktów.

Jakość życia była oceniana w badaniu POLARIX a wyniki zostały obliczone przez autorów badania poglądowo i z tego względu odstąpiono od interpretacji istotności statystycznej różnic. Dla żadnego ocenianego wyniku nie uzyskano IS różnic. Punkty końcowe zdefiniowane jako klinicznie znacząca poprawa wyników oceniana za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz FACT-Lym LymS wystąpiły ze zbliżoną częstością w obu grupach pacjentów. Również częstość wystąpienia klinicznie znaczącego pogorszenia wyniku zgodnie z EORTC QLQ-C30 i FACT-Lym LymS była zbliżona w obu grupach.

Mediana czasu do wystąpienia klinicznie znaczącego pogorszenia funkcjonowania fizycznego nie została osiągnięta w ramieniu POL-R-CHP, natomiast w ramieniu R-CHOP wyniosła 25,5 miesiąca.

Mediana czasu do wystąpienia klinicznie znaczącego pogorszenia objawów chłoniaka nie została osiągnięta w żadnej z grup.

Kwestionariuszem FACT-GOG/NTX oceniono neurotoksyczność. Odczuwalne objawy neuropatii obwodowej wystąpiły później w grupie pacjentów leczonych POL+R-CHP w porównaniu do chorych leczonych R-CHOP. Natomiast od 8. cyklu wyniki były porównywalne w obu grupach.

Bezpieczeństwo

Analiza dla populacji ogólnej z wynikiem IPI 2-5 z badania POLARIX wykazała, że podczas 28,2 mies. obserwacji prowadzonej w badaniu POLARIX w grupie leczonej POL+R-CHP odnotowano 13 zgonów związanych z leczeniem. Natomiast w grupie R-CHOP odnotowano 10 zgonów związanych z leczeniem. Przyczyną zgonów były głównie zdarzenia związane z zakażeniami. Nie wykazano IS różnic między grupami w zakresie częstotliwości występowania zgonów.

Zdarzeniem niepożądanym specjalnego zainteresowania występującym istotnie statystycznie częściej w grupie POL+R-CHP niż w grupie R-CHOP były zakażenia w stopniu dowolnym (mediana okresu obserwacji wyniosła 28,2 mies.). Natomiast najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym specjalnego zainteresowania w obu grupach pacjentów była neuropatia obwodowa.

Po okresie obserwacji wynoszącym 28,2 mies. w populacji ogólnej odnotowano dłuższy czas do wystąpienia neuropatii (dowolnego lub ≥ 2 .stopnia) oraz krótszy czas do ustąpienia neuropatii dowolnego stopnia w grupie pacjentów leczonych POL+R-CHP w porównaniu do grupy leczonej R-CHOP. W przypadku neuropatii o ≥ 2 .stopniu nasilenia czas do jej ustąpienia był dłuższy w grupie badanej w porównaniu z grupą leczoną R-CHOP.

Przedmiotowa analiza cechuje się ograniczeniami.

- w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnego badania obserwacyjnego lub przeprowadzonego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej;

w badaniu POLARIX nie prowadzono bezpośredniej oceny wpływu stosowanego leczenia na jakość życia chorych

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów użyteczności porównując skuteczność i bezpieczeństwo polatuzumabu wedotyny (Polivy) stosowanego w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (R-CHP) w porównaniu ze schematem R-CHOP (rytuksymab w skojarzeniu z cyklofosfamidem, doksorubicyną, winkrystyną i prednizolonem) w terapii dorosłych chorych z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, z wynikiem IPI 3-5, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wskazują, że prawdopodobieństwo kosztowej efektywności wnioskowanej terapii w

W opinii analityków Agencji z uwagi na fakt, iż analiza kliniczna zawiera randomizowane badanie kliniczne, dowodzące wyższości interwencji nad komparatorem okoliczności, o których mowa w **art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, nie zachodzą.**

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza ekonomiczna charakteryzuje się ograniczeniami.

Przyjęty w analizie [REDAKTOWANE] stanowi założenie nadmierne optymistyczne. Przyjęcie tak długiego horyzontu czasowego wiąże się z koniecznością ekstrapolacji wyników badań o znacznie krótszym okresie obserwacji, a biorąc pod uwagę niedojrzałość danych dotyczących przeżycia całkowitego pacjentów stosujących schemat POL+R-CHP w badaniu klinicznym oraz wiek pacjentów wchodzących do modelu, powyższe założenie związane jest z dużą niepewnością.

Należy zauważyć, że założenia modelu cechują się wieloma ograniczeniami, z tego względu wyniki analizy ekonomicznej należy interpretować z ostrożnością.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W opinii analityków Agencji głównym ograniczeniem AWB wnioskodawcy jest [REDAKTOWANE]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Ankietowani przez AOTMiT eksperci nie mieli uwag do zapisów programu lekowego.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 pozytywną rekomendację SMC 2023, 1 warunkowo pozytywną rekomendację NICE 2023 oraz 3 negatywne PBAC 2022, HAS 2023 i G-BA 2022.

W pozytywnej rekomendacji SMC 2023 podkreślono statystycznie istotną poprawę ocenianego przez badacza czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS) w porównaniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, winkrystyną, doksorubicyną i prednizon (R-CHOP). Wydano pozytywną rekomendację pomimo niepewności związanych z przeprowadzoną analizą ekonomiczną. Zaznaczono, iż komitet jest w stanie zaakceptować niepewność

wyników w związku ze statusem leku sierocego. Ocenę przeprowadzono w populacji pacjentów z DLBCL z wynikiem IPI 2-5.

Zgodnie z pozytywną warunkową rekomendacją NICE 2023 polatuzumab wedotyny jest rekomendowany w terapii dorosłych pacjentów z DLBCL, nieleczonych, z IPI 2-5 pod warunkiem dostarczenia leku przez firmę zgodnie z uzgodnionymi warunkami handlowymi. Komitet zauważył, że na podstawie dostępnych danych można stwierdzić, że chorzy z wynikiem IPI 3 do 5 odniosą większe korzyści z leczenia POL+R-CHP niż osoby z chorobą IPI 2 do 5. Podkreślono również niezaspokojoną potrzebę pacjentów z DLBCL oraz fakt, iż schemat POL+R-CHP jest terapią innowacyjną.

Natomiast w rekomendacjach negatywnych PBAC 2022, HAS 2023 i G-BA 2022 podkreślono brak stwierdzonej klinicznej korzyści ze stosowania Polivy w skojarzeniu z R-CHP. Zaznaczono, iż nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy POL+R-CHP, a komparatorem w zakresie przeżycia całkowitego (OS). Nie stwierdzono także istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do jakości życia i profilu bezpieczeństwa pomiędzy interwencją badaną i komparatorem. Należy zaznaczyć, że ocenę HAS i G-BA przeprowadzono w populacji nieznacznie szerszej, bo w populacji pacjentów z DLBCL z wynikiem IPI 2-5.

Uwagi dodatkowe

Brak.

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 53. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
W ramach analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet		
<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 ka kulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia), BIA nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W wariantcie podstawowym analizy ekonomicznej oraz wpływu na budżet nie uwzględniono kosztów hospitalizacji związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia zgodnie z katalogiem Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP), w ramach której można rozliczyć hospitalizację związaną z tym zdarzeniem.</p>	NIE	Przedstawiono wyjaśnienie
W ramach analizy ekonomicznej		
<p>2. AE nie zawiera prawidłowo przeprowadzonej analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: (...) [redacted]</p> <p>[redacted] Na tę kwestię zwrócił także uwagę w swojej rekomendacji PBAC 2022 (w AE przyjęto 25-letni horyzont czasowy i skorygowano go po uwagach komitetu do 20-letni).</p>	NIE	Przedstawiono wyjaśnienie
<p>3. Analiza podstawowa AE nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz ka kulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przyjął założenia, które nie zostały w sposób wystarczający uzasadnione:</p> <ul style="list-style-type: none"> [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] • [redacted] 	NIE/?	[redacted]
<p>4. Analiza ekonomiczna nie zawiera przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (§ 5 ust. 8 Rozporządzenia).</p>	NIE	[redacted]

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Wyjaśnienie: Wartości użyteczności stanów w modelu nie ustalono w oparciu o przegląd systematyczny pierwotnych i wtórnych badań użyteczności. Niezbędne jest przedstawienie wyjaśnienia odnośnie przyjętych danych oraz powodu odrzucenia odnalezionych źródeł.		
W ramach analizy wpływu na budżet		
<p>1. BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit a Rozporządzenia). Wyjaśnienie: W oszacowaniach nie uwzględniono pacjentów z rozpoznaniem C85.7 (chłoniak rozlany z dużych komórek B może być również klasyfikowany do rozpoznania C85.7).</p> <p>Wyjaśnienie: W oszacowaniach nie uwzględniono pacjentów z rozpoznaniem C85.7 (chłoniak rozlany z dużych komórek B może być również klasyfikowany do rozpoznania C85.7).</p>	NIE	Wnioskodawca wskazał, że nie posiada danych, na podstawie których możliwe byłoby wyodrębnienie podgrupy chorych z DLBCL spośród kodu C85.7, który może obejmować również inne postacie chłoniaka niezarniczego.
Wskazanie źródeł danych		
<p>2. Przedłożone analizy nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8 ust. 1 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: (...) Ponadto z uwagi na korzystanie w przedłożonych analizach z opinii ekspertów klinicznych należy przedstawić ich dane osobowe oraz ankiety, w celu umożliwienia ich weryfikacji.</p>	NIE	

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Tilly H., Morschhauser F., Sehn L.H., i in., *Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma*, *The New England Journal of Medicine* 2022; 386 (4):351-363
- Trneny M., Fogliatto L., Gardner F.P. i in., Analysis of peripheral neuropathy (PN) using clinician- and patient-reported outcomes (ClinRO and PRO) in the POLARIX study, *Journal of Clinical Oncology* 2022; 40 (16_suppl): 7561-7561
- Boissard F. i in., Epidemiological Impact of Polatuzumab Vedotin plus Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin and Prednisone (Pola-R-CHP) Use in Previously Untreated Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL) in Terms of Second Line (2L) Treatment: An Ad Hoc Analysis from the POLARIX Study, *Aggressive Lymphomas 2022; Clinical and Epidemiological: Poster II, Abstract 2958, Session: 627*
- Herrera A. i in., Risk Profiling of Patients with Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) by Measuring Circulating Tumor DNA (ctDNA): Results from the POLARIX Study, *Lymphomas 2022; Translational—Molecular and Genetic: ctDNA and Prognostication, Abstract 542, Session: 621*
- POLARIX**
- Friedberg JW, Thompson CA, Trněný M, et al. Health-related quality of life (HRQoL) in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) treated with polatuzumab vedotin, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin and prednisone (Pola-R-CHP) versus rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (R-CHOP) in the phase III POLARIX study. Abstract presented at: 64th American Society of Hematology Annual Meeting & Exposition; December 10-13, 2022; New Orleans, LA. Abstract 2949
- Tilly H., Morschhauser F., Barlett N.L., i in., Polatuzumab vedotin in combination with immunochemotherapy in patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma: an open-label, non-randomised, phase 1b–2 study, *Lancet Oncology* 2019; 20: 998–10
- Tilly H., Sharman J., Bartlett N., i in., *POLA-R-CHP: Polatuzumab vedotin combined with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, prednisone for patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma*, *Haematologica* 2017; 102 (s2): S106
- EMA EPAR 2022**
- EMA, Assessment report Polivy, International non-proprietary name: polatuzumab vedotin, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/polivy-epar-public-assessment-report_en.pdf (data dostępu: 20.06.2023 r.)

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AHS 2023** Alberta Health Services, Lymphoma, Clinical Practice Guideline Lyhe-002, V18, 2023
- ESMO 2023** Melchardt T, Egle A, Greil R. How I treat diffuse large B-cell lymphoma. *ESMO Open* 2023; 8: 1. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100750>
- CADTH 2023** polatuzumab vedotin Reimbursement Review <https://www.cadth.ca/polatuzumab-vedotin> (data ostatniego dostępu: 20.06.2023 r.)
- G-BA 2022** Resolution of the Federal Joint Committee on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Polatuzumab Vedotin (new therapeutic indication: diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), combination with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin and prednisone (R-CHP)) of 1 December 2022
- HAS 2023** POLIVY (polatuzumab védotine) 30 mg and 140 mg, powder for solution for dilution for infusion Lymphome non hodgkinién (LDGCB), Adopted by the Transparency Committee on 7 December 2022, SUMMARY, 7 December 2022
- LC 2021** Shafey M., Savage K. J., Skrabek P., i in., Frontline Treatment of Diffuse Large B-Cell Lymphoma, *Lymphoma Canada* 2021
- NCCN 2023** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) B-Cell Lymphomas Version 4.2023 — June 2, 2023
- NICE 2023** Polatuzumab vedotin in combination for untreated diffuse large B-cell lymphoma, Technology appraisal guidance [TA874], Published: 01 March 2023
- PBAC 2022** POLATUZUMAB VEDOTIN, Powder for I.V. infusion 30 mg, Powder for I.V. infusion 140 mg, Polivy, Roche Products Pty Ltd.

SMC 2023	polatuzumab vedotin (Polivy), powder for concentrate for solution with infusion, In combination with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone, is indicated for the treatment of adult patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), Roche Products Ltd, 05 May 2023, Published 12 June 2023
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_komorek_B_200520.pdf [data dostępu: 09.06.2023 r.]
Pozostałe publikacje	
ChPL Polivy	Charakterystyka Produktu Leczniczego Polivy https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/polivy-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 13.06.2023 r.)
KRN 2022	Wojciechowska U, Barańska K, Michałek I, Olasek P, Miklewska M, Didkowska JA. At the time of data cutoff (June 28, 2021), after a median follow-up of 28.2 months. Krajowy Rejestr Nowotworów, Warszawa 2022
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2023 r.
Opracowanie nr: OT.4220.28.2022	Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia kompleksowej zmiany polegającej na utworzeniu jednego programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)” Opracowanie nr: OT.4220.28.2022
Szczeklik 2022	Warzocha K. Chłoniaki nie-Hodgkina. W: Gajewski P, red. Interna Szczeklika 2022, Medycyna Praktyczna, https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.13 . [data dostępu: 09.06.2023]
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: 09.06.2023]

14. Załączniki

- Załącznik 1. [REDAKTOWANE], Polivy (polatuzumab wedotyny) stosowany w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (R-CHP) w leczeniu dorosłych chorych z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii. Analiza problemu decyzyjnego, Wersja 1.1, MAHTA Sp. z o. o., Warszawa, 24.05.2023 r.;
- Załącznik 2. [REDAKTOWANE], Polivy (polatuzumab wedotyny) stosowany w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (R-CHP) w leczeniu dorosłych chorych z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii. Analiza kliniczna, Wersja 1.1, MAHTA Sp. z o. o., Warszawa, 24.05.2023 r.;
- Załącznik 3. [REDAKTOWANE], Polivy (polatuzumab wedotyny) stosowany w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (R-CHP) w leczeniu dorosłych chorych z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii. Analiza ekonomiczna, Wersja 1.1, MAHTA Sp. z o. o., Warszawa, 24.05.2023 r.;
- Załącznik 4. [REDAKTOWANE], Polivy (polatuzumab wedotyny) stosowany w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (R-CHP) w leczeniu dorosłych chorych z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Wersja 1.1, MAHTA Sp. z o. o., Warszawa, 24.05.2023 r.;
- Załącznik 5. [REDAKTOWANE], Polivy (polatuzumab wedotyny) stosowany w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (R-CHP) w leczeniu dorosłych chorych z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii. Analiza racjonalizacyjna, Wersja 1.1, MAHTA Sp. z o. o., Warszawa, 24.05.2023 r.;
- Załącznik 6. Odpowiedzi na uwagi do analiz HTA względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r., przekazanych w piśmie Prezesa AOTMiT OT.423.1.14.2023.3.PZ z dnia 28 kwietnia 2023 r.