



## Rekomendacja nr 73/2023

z dnia 3 lipca 2023 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**

**w sprawie oceny leku Polivy (polatuzumab wedotyny)**

**w ramach programu lekowego:**

**Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcie 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,

we wskazaniu określonym w programie lekowym „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”, na zaproponowanych warunkach.

### **Uzasadnienie rekomendacji**

Polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem jest aktualnie refundowany w II. linii leczenia pacjentów dorosłych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych w ramach programu lekowego B.12 "Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)". Wniosek dotyczy rozszerzenia względem aktualnego wskazania refundacyjnego o populację pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL), którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii, do stosowania w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną, winkrystyną i prednizonem.

Analizę kliniczną oparto na wynikach randomizowanego badania III fazy POLARIX dotyczącego oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania polatuzumabu wedotyny w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (POL+R-CHP) w porównaniu z najlepszą terapią standardową, tj. rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon (R-CHOP) w leczeniu dorosłych pacjentów z DLBCL, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii. Przedstawiono także

Wyniki POLARIX w zakresie skuteczności leczenia nie wykazały istotnie statystycznych różnic po okresie obserwacji w zakresie

Wykazano istotnie statystycznie różnice na korzyść POL+R-CHP jedynie dla części punktów końcowych:

#### Analiza bezpieczeństwa

Należy mieć na uwadze, że analiza kliniczna obarczona jest ograniczeniami, a

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej stosowanie POL+R-CHP w miejsce schematu R-CHOP jest . Oszacowana wartość ICUR wynosi , natomiast . Wartość ICUR próg opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na wydatków w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej o w I roku refundacji oraz o w II roku refundacji w wariacie nastąpi wydatków płatnika publicznego o ok. w II roku refundacji. Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność związana z oszacowaniem populacji.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje refundacyjne dla leku Polivy (polatuzumab vedotyny) we wskazaniach zbliżonych do wnioskowanego: trzy negatywne (PBAC 2022, HAS 2023 i G-BA 2022), jedną pozytywną (SMC 2023) oraz jedną warunkowo pozytywną rekomendację NICE 2023.

#### Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

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

w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek ma być stosowany w programie lekowym, w istniejącej grupie limitowej: 1242.0 Polatuzumab wedotyny. [REDACTED]

### **Problem zdrowotny**

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) to odmiana chłoniaków nieziarniczych wywodzących się z dojrzałych obwodowych limfocytów B, pochodzących z ośrodków rozmnażania.

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.

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B należą do chłoniaków agresywnych, w przebiegu których przeżycie chorych bez leczenia wynosi od kilku do kilkunastu miesięcy. Rokowanie u chorych na DLBCL zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania choroby i czynników rokowniczych.

Według danych NFZ w pierwszej połowie 2022 roku liczba dorosłych pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym C83 (wraz z podkodami), u których zrefundowano schemat R-CHOP wyniosła 4 089, w 2021 r. 5 009.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Odnalezione wytyczne kliniczne w I linii leczenia chorych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii zalecają stosowanie:

- R-CHOP – rytuksymab w skojarzeniu z cyklofosfamidem, winkrystyną, doksorubicyną i prednizonem;
- R-DICEP – rytuksymab, cyklofosfamid w wysokich dawkach, etopozyd, cisplatylna;
- R-CHOEP – rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, etopozyd, prednizon;
- R-CODOX-M - rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, metotreksat;
- dostosowana dawka EPOCH (etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna) ± rytuksymab;
- R-IVAC – rytuksymab, etopozyd, ilosfamid, cytrabine;
- DA-EPOCH-R - etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna, rytuksymab;
- polatuzumabu wedotyny w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem;
- radioterapii.

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych I linia leczenia DLBCL opiera się na stosowaniu schematu R- CHOP, R-COP czy radioterapii.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2022 poz. 29), 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, kladrybina, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna, epirubicyna, etopozyd, fludarabina, gemcytabina, hydroksykarbamid, ifosfamid, melfalan, merkaptopuryna, metotreksat, oksaliplatyna, pegaspaspara, tioguanina, winkrystyna, pleryksafor oraz mitoksantron;
- w ramach katalogu C – busulfan jest refundowany we wskazaniu chłoniak nieziarniczy rozlany dla podkodu: 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.

Wnioskodawca jako komparatory dla ocenianej technologii (POL+R-CHP) wskazał R-CHOP.

Wybór komparatorów uznano za zasadny.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Polatuzumab wedotyny 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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Polivy jest wskazany m.in. w leczeniu dorosłych chorych z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL), którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii, w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne produktu leczniczego Polivy (polatuzumab wedotyny) zostało zawężone względem wskazania rejestracyjnego.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

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

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

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono dwa badania dotyczące leczenia pacjentów z DLBCL:

- POLARIX - randomizowane, wielośrodkowe, międzynarodowe, podwójnie zaślepienie badanie III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania polatuzumabu wedotyny w skojarzeniu z R-CHP w leczeniu dorosłych chorych z DLBCL, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii. Do badania włączono 440 pacjentów do grupy POL+R+CHP, w tym [redacted] oraz 438

---

<sup>1</sup> Międzynarodowy indeks prognostyczny (IPI, ang. *international prognostic index*) – wskaźnik prognostyczny dla pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym, uwzględniający czynniki ryzyka takie jak wiek powyżej 60 lat, stadium

pacjentów do grupy R-CHOP, w tym [redacted]. Okres leczenia wynosił osiem 21-dniowych cykli. Mediana okresu obserwacji to 39,7 miesiąca;

- GO29044 - eksperymentalne, nierandomizowane, otwarte badanie kliniczne fazy Ib oraz fazy II oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania polatuzumabu wedotyny w skojarzeniu z cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem oraz rytuksymabem lub obinutuzumabem (R-CHOP lub G-CHOP), prowadzone bez grupy kontrolnej. Mediana okresu obserwacji fazy II badania, to 21,5 miesiąca.

Ocenę wiarygodności badania POLARIX przeprowadzono z wykorzystaniem kryteriów skali opisowej Cochrane. Ryzyko błędu systematycznego we wszystkich domenach określono jako niskie.

### Skuteczność kliniczna

Wyniki [redacted] – badanie POLARIX

[redacted]  
[redacted] (nie wykazano IS).  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie między grupami POL+R-CHP vs R-CHOP w zakresie:

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

Wyniki [redacted]

Po zakończeniu przez chorego udziału w badaniu POLARIX możliwe było zastosowanie nowego leczenia przeciwnowotworowego obejmującego radioterapię i terapię podawaną systemowo (NALT).

Po okresie obserwacji wynoszącym 28,2 miesiąca odnotowano istotnie statystycznie różnice na korzyść POL+R+CHP w zakresie konieczności zastosowania:

---

III lub IV choroby, podwyższone stężenie LDH w surowicy, stan ogólny wg ECOG 2-4, dwa lub więcej pozawęzłowych miejsc choroby,

- 1 kolejnego cyklu leczenia chłoniaka - POL+R-CHP: 22,5% vs R-CHOP: 30,3%; OR(95%CI): 0,67 (0,49; 0,90);
- $\geq 1$  NALT po wystąpieniu PFS - OR(95%CI): 0,63 (0,45; 0,90);
- $\geq 1$  terapii systemowej ogółem - OR(95%CI): 0,67 (0,48; 0,93);
- terapii komórkami macierzystymi ogółem - OR(95%CI): 0,53 (0,29; 0,97).

Nie odnotowano istotnie statystycznie różnic po okresie obserwacji 28,2 miesiąca w zakresie:

- $\geq 1$  NALT przed zdarzeniem PFS / bez zdarzenia PFS;
- radioterapii ogółem / planowana / nieplanowana;
- terapii komórkami macierzystymi autologicznymi / allogenicznymi.

[REDACTED]

#### Jakość życia – [REDACTED] badania POLARIX

Wyniki w zakresie oceny jakości życia oceniane za pomocą skal EORTC QLQ C30<sup>2</sup>, FACT Lym LymS<sup>3</sup> oraz FACT GOG/NTX<sup>4</sup> nie wykazały istotnie statystycznie różnic.

#### Wyniki skuteczności POL+R-CHP – badanie GO29044, [REDACTED]

W badaniu 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. [REDACTED]

[REDACTED] Wskaźnik EFS<sub>all</sub> 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%.

#### **Bezpieczeństwo**

#### Wyniki analizy bezpieczeństwa [REDACTED]

[REDACTED]

#### Wyniki analizy bezpieczeństwa w populacji ogólnej [REDACTED] (POLARIX)

<sup>2</sup> EORTC QLQ-C30 (ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Version 3.0*) – kwestionariusz oceny jakości życia.

<sup>3</sup> FACT-Lym LymS (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma*) – kwestionariusz do oceny objawów chłoniaka.

<sup>4</sup> FACT-GOG/NTX (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy – Neurotoxicity*) – kwestionariusz do oceny neurotoksyczności.

Podczas 28,2 mies. obserwacji prowadzonej w badaniu POLARIX odnotowano 13 zgonów związanych z leczeniem w grupie POL+R-CHP oraz 10 zgonów związanych z leczeniem w grupie R-CHOP. Przyczyną zgonów były głównie zdarzenia związane z zakażeniami.

Badanie POLARIX [redacted] wykazało statystycznie istotnie różnice w zakresie występowania:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

W okresie obserwacji wynoszącym 28,2 miesiąca istotnie statystycznie częściej w grupie POL+R-CHP niż w grupie R-CHOP występowały zakażenia w stopniu dowolnym – OR (95%CI): 1,32 (1,01; 1,73)

Nie odnotowano IS różnic w zakresie pozostałych ocenianych punktów końcowych.

Ponadto po okresie obserwacji wynoszącym 28,2 mies. w populacji ogólnej odnotowano dłuższy czas do wystąpienia neuropatii (dowolnego lub  $\geq 2$ .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  $\geq 2$ .stopniu nasilenia czas do jej ustąpienia był dłuższy w grupie badanej w porównaniu z grupą leczoną R-CHOP.

#### Ograniczenia

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ głównie następujące aspekty:

- nie odnaleziono badań obserwacyjnych lub przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej;

[redacted]

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

#### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[redacted]

[redacted]

## Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 175 926 PLN/QALY (3 x 58 642 PLN).

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

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (ang. *Cost-utility analysis*, CUA) oraz analizę kosztów konsekwencji (CCA) w horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

W analizie uwzględniono 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.

Uwzględniono stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, cena zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, wynosi:

– Polivy 30 mg -

– Polivy 140 mg -

Jednokierunkowa analiza wykazała, że dla większości porównań spośród testowanych parametrów największy wpływ na wyniki analizy miało:



### Ograniczenia

Parametry uwzględnione w analizie ekonomicznej zostały oparte na wynikach przedstawionych w analizie klinicznej, zatem jej ograniczenia mają zastosowania również dla modelu zastosowanego w analizie użyteczności kosztów.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

### **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826)**

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

Analiza kliniczna zawiera randomizowane badanie (RCT) wskazujące na wyższość polatuzumabu wedotyny w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (rozumianej jako istotnej statystycznej różnicy na korzyść ocenianej technologii) wobec komparatora.

W związku z powyższym nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

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

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

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

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

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

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie*

w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanego leku przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w dwuletnim horyzoncie czasowym. Koszty przyjęto analogicznie jak w analizie ekonomicznej.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na [redacted] pacjentów w I. oraz [redacted] pacjentów w II. roku analizy w scenariuszu nowym.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Polivy spowoduje [redacted] wydatków NFZ o:

[redacted]

Zgodnie z analizą wrażliwości [redacted]

[redacted]

#### Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność związana z oszacowaniem populacji. W analizie podstawowej [redacted]

[redacted]

#### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[redacted]

#### Uwagi do programu lekowego

Brak uwag.

#### Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi

kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

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



### **Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono następujące rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2020 (Polska);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2023 (USA);
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2023 (Europa);
- Cancer Care Alberta (Alberta Health Services, AHS) 2023 (Kanada);
- Lymphoma Canada (LC) 2021 (Kanada).

Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (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-14, R-CODOX-M /R-IVAC lub DA-EPOCH-R.

W wytycznych NCCN 2023 wskazuje się, 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).

Wytyczne AHS 2023 w I. 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 cykli 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.

### **Rekomendacje refundacyjne**

Podczas wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono rekomendacje:

- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee – PBAC 2022 (negatywna);
- Haute Autorité de Santé - HAS 2023 (negatywna);

- Der Gemeinsame Bundesausschuss - G-BA 2022 (brak dodatkowej korzyści w porównaniu z komparatorami);
- National Institute for Health and Care Excellence - NICE 2023 (pozytywna warunkowa);
- Scottish Medicines Consortium - SMC 2023 (pozytywna dotycząca dopuszczenia do stosowania leku Polivy z uwagi na jego status leku sierocego).

W pozytywnej rekomendacji SMC 2023 podkreślono statystycznie istotną poprawę 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 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. Ocenę HAS i G-BA przeprowadzono w populacji pacjentów z DLBCL z wynikiem IPI 2-5.

Ponadto odnaleziono informacje o trwającej ocenie CADTH 2023 (termin publikacji wstępnej rekomendacji wyznaczono na 31 sierpnia 2023 r.) - ocena w leczeniu 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).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Polivy jest

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 07.04.2023 r. Ministra Zdrowia (znak pism: PLR.4500.2424.2022.20.PRU; PLR.4500.2425.2022.17.PRU) w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny 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)” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 72/2023 z dnia 3 lipca 2023 roku w sprawie oceny leku Polivy (polatuzumab wedotyny) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na chłoniaki B komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”.

**Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 72/2023 z dnia z dnia 3 lipca 2023 roku w sprawie oceny leku Polivy (polatuzumab wedotyny) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na chłoniaki B komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”;
2. Raport Nr: OT.423.1.14.2023. 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. Data ukończenia: 22 czerwca 2023 r.