

Sumár hodnotení zahraničných HTA agentúr liečiva polatuzumab vedotín (Polivy) pre pacientov s R/R difúznym veľkobunkovým lymfómom B-pôvodu, ktorí nie sú vhodní na transplantáciu

Návrh

Číslo žiadosti: 20064
ATC /SUKL: L01XC37 / 3475D
OPS: L01

Odporúčania

Dátum poslednej aktualizácie: 20.07.2021
Autor: Daniel Kozák, M.Sc.
Kontroloval: MA. Michal Staňák, Dr.phil, AKC
Účel dokumentu: podklad pre kategorizačnú komisiu

Zdravotný problém

Lymfóm je zhubné nádorové ochorenie lymfatického systému. K jeho vzniku dochádza pri nekontrolovateľnom delení lymfocitov - druhov bielych krvných buniek zabezpečujúcich protilátkovú imunitu. Okolo 90% prípadov tvorí non-Hodgkinov typ lymfómu (NHL), tretina prípadov NHL je tzv. Difúzny veľkobunkový lymfóm B-pôvodu (DLBCL). [1]

DLBCL patrí medzi agresívne lymfómy, ktoré rýchlo progredujú a vyžadujú si po diagnostike rýchly nástup liečby. DLBCL sa prejavuje ako nádorová masa, ktorá môže vzniknúť v každom tkanive, v 60 % prípadoch sa vyskytne v lymfatických uzlinách. U približne polovice pacientov je DLBCL vyliečiteľný. Tretine pacientov zlyhá prvoliniová liečba a dôjde k relapsu alebo progresii ochorenia (prechod do relaps / refraktérnej formy – R/R DLBCL). Pri R/R DLBCL väčšina pacientov nie je vhodná na transplantáciu krvotvorných kmeňových buniek, v takom prípade je medián celkového prežívania okolo 6 mesiacov a liečba má paliatívny charakter. [1]

Príčina DLBCL nebola doteraz plne objasnená. Predpokladá sa vplyv vrodených a získaných imunodeficientných stavov aj vonkajšieho prostredia. Mediánový vek pri diagnóze je 64 rokov, ochorenia je častejšie prítomné u mužov. Na Slovensku držiteľ registrácie predpokladá prevalenciu 575 pacientov s DLBCL, z nich odhadom 97 je v štádiu R/R a nie je u nich vhodná transplantácia. [1]

Opis technológie a komparátorov

Predpokladaný mechanizmus účinku [2,3]

- Polatuzumab vedotín obsahuje monoklonálnu protilátku v kombinácii s látkou monomethyl auristatin E (MMAE). Monoklonálna protilátka sa naviaže na proteín CD79b na lymfocytoch typu B, medzi ktorými sú aj rakovinové bunky. MMAE sa následne dopraví do vnútra buniek, kde spomaľuje ich delenie a vedie k usmrteniu buniek.

EMA / FDA registrácia

- EMA podmienene zaregistrovala Polivy (polatuzumab vedotín) v 01/2020 na liečbu pacientov s R/R DLBCL, ktorí nie sú vhodní na transplantáciu krvotvorných kmeňových buniek. Presné znenie indikácie: [3]
 - „Polivy v kombinácii s bendamustín a rituximab je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s relapsujúcim/refraktérnym difúznym veľkobunkovým lymfómom z B-buniek (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), ktorí nie sú kandidátmi na transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek.“
- FDA zaregistrovala Polivy v 06/2019 na liečbu RR/DLBCL-NOS pacientov v najmenej 3. línii liečby. [4]
 - NOS = bližšie nešpecifikovaný (not otherwise specified) typ, tvorí 80-85 % prípadov DLBCL [5]

Požadovaná hrazená indikácia na Slovensku [1]

- Totožná s EMA registráciou uvedenou vyššie.

Relevantný komparátor

- Držiteľ registrácie uvádza, že pri RR/CLBCL pacientoch nevhodných na transplantáciu sa na Slovensku najčastejšie používajú kombinované chemoterapeutické režimy s rituximab, ktoré dosahujú navzájom

podobné výsledky. Na základe dizajnu klinickej štúdie, držiteľ registrácie použil v žiadosti ako komparátor kombináciu liečiv bendamustín a rituximab, ktorá sa líši od bežnej klinickej praxe. [1]

- NICE a SMC akceptovali tento komparátor napriek tomu, že u nich nie je rozšírenou klinickou praxou. NICE predpokladal, že kombinácia bendamustín a rituximab má porovnateľnú účinnosť a znášanlivosť, ako ostatné používané imunochemoterapeutické režimy. [6,7]
- CADTH a HAS konštatovali, že tento komparátor nie je aplikovateľný pre ich klinickú prax. [8,9]

Navrhovaná úhrada VZP [1]

- Držiteľ registrácie navrhuje úhradu vo výške 11 282 eur za balenie. [1] Balenie obsahuje 140 mg prášok na infúzny koncentrát. Liečivo sa podáva v 6 cykloch, ktoré trvajú 21 dní. [3] Priemerné náklady VZP na liek na pacienta držiteľ registrácie odhaduje na 68 tisíc eur. [1] Reálne priemerné náklady môžu byť až okolo 95 tisíc eur, keďže jedno balenie postačuje iba pre pacientov do 78 kg a nepoužitý roztok sa má zlikvidovať. V klinickej štúdií potrebovalo 41% pacientov 2 balenia na jednu dávku. [1,3]
- Držiteľom registrácie predpokladané úhrady VZP po zaradení lieku (poznámka: podľa poddimenzovaných nákladov 68 tisíc eur): [1]
 - 2,1 mil. eur (mesiace 1 - 12 od zaradenia)
 - 2,7 mil. eur (mesiace 13 - 24 od zaradenia)
 - 2,7 mil. eur (mesiace 25 - 36 od zaradenia)

Metóda

Cieľom tejto analýzy bolo zistiť závery zahraničných HTA agentúr (NICE, CADTH, IQWiG, HAS, SMC) ohľadom intervencie liečivom polatuzumab vedotín v kombinácii s bendamustín a rituximab pre pacientov s RR/DLBCL, ktorí nie sú vhodní na transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek. Výsledky boli dohľadované ručne na stránkach relevantných agentúr a v registroch klinických štúdií. Dokument je určený ako podklad do diskusie pre kategorizačnú komisiu.

Výsledky (sumár odporúčaní zahraničných agentúr)

Báza primárnych dôkazov použitých v hodnoteniach zahraničných agentúr [10]

Hodnotenia všetkých zahrnutých zahraničných HTA agentúr sú založené na výsledkoch klinickej štúdie GO29365 (NCT02257567), ktorá bola použitá na podmienenú registráciu v EMA.

- GO29365 je randomizovaná, nezaslepená, multicentrická klinická štúdia fáz 1b a 2. Štúdie sa vo fáze 2 zúčastnilo 80 pacientov s R/R DLBCL.
 - Štúdie sa mohli zúčastniť dospelí pacienti, ktorí spĺňali všetky uvedené podmienky: neboli vhodní na transplantáciu; absolvovali aspoň jednu prechádzajúcu líniu liečby; mali ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) 0 – 2; a nemali periférnu neuropatiu stupňa 2 a viac.
- Pacienti boli rozdelení do dvoch ramien: intervenčná skupina dostávala polatuzumab vedotín v kombinácii s rituximabom a bendamustín (40 pacientov); kontrolná skupina kombináciu rituximab a bendamustín (40 pacientov). Dĺžka liečby trvala maximálne 6 cyklov, každý cyklus mal 21 dní.
- Štúdia prebiehala od 10/2014 do 06/2016 celosvetovo v 13 štátoch vrátane Česka a Maďarska.
- Primárnym ukazovateľom štúdie bola miera kompletnej odpovede (complete response rate - CR) po ukončení liečby, hodnotená nezávislou komisiou na základe PET-CT podľa lugánskych kritérií.
 - sekundárne ukazovatele zahŕňali celkovú mieru odpovede (overall response rate - ORR); najlepšiu celkovú odpoveď (best overall response); trvanie odpovede (duration of response - DOT); prežívanie bez progresie ochorenia (progression-free survival - PFS). Celkové prežívanie (overall survival - OS) bolo výlučne predmetom exploračnej analýzy.

Zhrnutie odporúčaní

- Liečivo polatuzumab vedotín na R/R DLBCL pri pacientoch nevhodných na transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek odporúčajú 3 zo 4 zahrnutých agentúr (NICE, CADTH, SMC), jedna agentúra (HAS) liečbu neodporúča z dôvodu málo spoľahlivých dát o klinickom prínose. Nemecký IQWiG prínos liečiva nehodnotil, prínos posudzovala spolková spoločná komisia (G-BA), ktorá konštatovala nízku kvalitu dôkazu o malom prínose. Najnovšie odporúčania jednotlivých agentúr boli vydané v období 07/2020 – 04/2021.

- NICE, SMC, CADTH podmienili pozitívne odporúčanie poskytnutím zľavy.
- Odporúčanie CADTH sa týka iba pacientov s dobrým výkonnostným stavom a očakávanou dĺžkou života aspoň 24 mesiacov.

Odporúčania HTA agentúr

NICE (aktualizácia k 09/2020) [6]

- **Odporúčané hradenie liečiva za podmienky dodržania neverejnej zľavy.**
- Liečba polatuzumab vedotín spĺňa kritéria liečby na konci života (end-of-life treatment), je možné preto aplikovať vyšší threshold nákladovej efektívnosti.
- Neexistuje štandardná liečba pre pacientov s RR / DLBCL, ktorí nie sú vhodní na transplantáciu. V UK sa zvyknú používať rôzne nízko-dávkové režimy chemoterapie s rituximab alebo bez, majú však vysokú toxicitu a slabé výsledky. Rituximab s bendamustín je možné považovať za adekvátny komparátor.
- V klinickej štúdií boli rozdiely medzi ramenami, ktoré zvýhodňovali rameno s polatuzumab vedotín. Držiteľ registrácie na základe požiadavky NICE očistil dáta o tieto rozdiely. Polatuzumab vedotín aj po zmene dosiahol prínos v PFS a v OS.
- Veľkosť dlhodobého prínosu liečby polatuzumab vedotín je neistá pri súčasných dátach z klinickej štúdie.

CADTH (aktualizácia k 04/2021) [8]

- **Odporúčané hradenie liečiva za podmienky zľavy a zníženia dopadu na rozpočet**
- Odporúčanie sa týka 2. a vyššej línie liečby a pacienti by mali mať dobrý výkonnostný status (performance status) s očakávanou dĺžkou života nad 24 týždňov.
- Polatuzumab vedotín preukázal klinicky relevantné zlepšenie v CR, v PFS a OS. Dáta sú však spojené s neistotou, keďže pochádzajú z klinickej štúdie fázy 2 na malej vzorke pacientov. Komparátor zo štúdie nie je bežne používanou liečbou v Kanade.
- Bezpečnostný profil polatuzumab vedotín je tolerovateľný, hoci pridáva toxicitu k liečbe rituximab a bendamustín.
- Nákladová efektívnosť v Kanade po úpravách CADTH odhadnutá na 45 tisíc eur – 99 tisíc eur.^a

IQWiG (aktualizácia k 05/2020)

- **IQWiG prínos^b liečiva nehodnotil z dôvodu, že ide o liek klasifikovaný ako orphan.** Pri orphan liekoch má IQWiG zákonnú povinnosť považovať prínos lieku za preukázaný, v týchto prípadoch posudzuje prínos priamo spolková spoločná komisia (G-BA). [11]
- G-BA posúdilo celkový prínos ako: nízka kvalita dôkazu o klinickom prínose nejasnej veľkosti. Dostupné dáta neumožňujú kvantifikáciu veľkosti prínosu. Prínos bol zaznamenaný v kategórii OS. [12]

HAS (aktualizácia k 07/2020) [9]

- **Odporúčané nehradenie liečiva v predmetnej indikácii**
- Hodnotenie pridaného klinického prínosu do klinickej praxe - **ASMR: neaplikuje sa, pretože v hodnotení klinickej účinnosti (SMR) prínos liečiva bol označený ako nedostatočný.** Liečivo nemá podľa HAS miesto v klinickej praxi. Dôvody pre rozhodnutie:
 - Klinická štúdia má metodické nedostatky, napríklad randomizácia považovaná za exploračnú (bez hypotézy superiority alebo non-inferiority); štúdia realizovaná na malej vzorke pacientov a na inej, ako registrovanej liekovej forme.
 - Rituximab a bendamustín vo Francúzsku nie sú rozšírenou liečbou, komparátor preto nie je klinicky relevantný. Predložené nepriame porovnanie s inými liečivami neumožňuje kvantifikáciu.

^a Pre účely porovnania so Slovenskom sú tieto hodnoty iba indikatívne.

^b Preklad pojmov využívaných pri IQWiG hodnoteniach:

Proof = vysoká kvalita dôkazu; Indication = stredná kvalita dôkazu; Hint = nízka kvalita dôkazu; Added benefit not proven = bez preukázaného prínosu; Major = veľký klinický prínos; Considerable = stredne veľký klinický prínos; Minor = malý klinický prínos; Non-quantifiable = klinický prínos nejasnej veľkosti.

- Primárny ukazovateľ štúdie CR má malú klinickú relevanciu, vhodnejšie by bolo použiť ako primárny ukazovateľ OS a kvalitu života (QoL).
- Pozorovaný prínos pri CR je neistý, keďže v charakteristikách pacientov medzi ramenami štúdie boli rozdiely, ktoré zvyhodňovali polatuzumab vedotín.
- Demonštrovaný prínos v OS nie je robustný.
- Dáta o QoL neboli zbierané.
- Štúdia je postavená na tekutej forme liečiva, žiadosť o úhradu sa týka lyofilizovanej formy. Nie je dostatočne preukázané, že by výsledky na tekutej forme boli zovšeobecniteľné na lyofilizovanú formu polatuzumab vedotín. Z dostupnej malej vzorky dát sa výsledky lyofilizovanej formy zdajú byť horšie ako pri tekutej.

SMC (aktualizácia k 08/2020) [7]

- **Odporúčané dočasné hradenie liečiva v predmetnej indikácii za podmienky dodržania nevernej zľavy. Odporúčanie je predmetom priebežného vyhodnocovania a bude v budúcnosti prehodnotené.**
- Pozorované absolútne zlepšenia je klinicky relevantné:
 - Pri PFS zlepšenie o 5,8 mesiaca (9,5 v ramene polatuzumab vedotín vs. 3,7 v kontrolnom ramene)
 - Pri OS prínos 7,7 mesiaca (12,4 v ramene polatuzumab vedotín vs. 4,7 v kontrolnom ramene).
 - Hoci výsledky sú ovplyvnené rôznou charakteristikou pacientov v jednotlivých ramenách, prínos pretrváva aj pri očistení o tieto faktory.
- Držiteľ registrácie má povinnosť poskytnúť EMA ďalšie dáta o výsledkoch štúdie na dodatočnej vzorke pacientov (s lyofilizovanou formou). Držiteľ registrácie má tiež povinnosť dodať dáta zo štúdie 3. fázy GO39942. Po splnení týchto podmienok, SMC prehodnotí svoje odporúčanie.

Diskusia

- **V zahraničí so zľavou:** Všetky zohľadnené HTA agentúry, ktoré odporučili úhradu (NICE, CADTH, SMC) podmienili svoje odporúčanie poskytnutím zľavy. Držiteľ registrácie nemá zmluvu so zdravotnými poisťovňami.
- ESMO liečivo nehodnotil.
- **Úhrada v krajinách V4:** Podľa dát NCZI v roku 2020 nebol polatuzumab vedotín na Slovensku uhradený na výnimku ani v jednej zdravotnej poisťovni. [13] Liečivo nie je hradené v Českej Republike, v 10/2020 liečivo hodnotil český SUKL, ktorý vydal negatívne stanovisko (dôvody podobné ako HAS). [14] Liečivo tiež nie je hradené v Maďarsku [15], ani v Poľsku. [16]
- **Farmakoekonomika:** Počet pacientov vhodných na liečbu podľa registrovanej indikácie je u lieku Polivy menší ako 110, preto liek podľa §7 nemusí splniť štandardné kritéria nákladovej efektívnosti.
 - Držiteľ registrácie vo farmako-ekonomickom rozbere odhadol ICUR na 60 tisíc eur / 1 QALY. Pri zrealizovaní proporcie spotreby balení je ICUR 84 tisíc eur / 1 QALY. Odhad je pravdepodobne optimistický, držiteľ registrácie nepredložil farmako-ekonomický model, v ktorom by bolo možné overiť opodstatnenosť zvolených parametrov. Liek nebol predmetom hodnotenia OPS pre farmakoekonomiku.
- **Budúce dáta:** Súčasťou podmienenej registrácie v EMA je záväzok dodať dáta z randomizovanej, dvojito zaslepanej klinickej štúdie GO39942 (NCT03274492) pre kombináciu liečiva polatuzumab vedotín a liečby R-CHP u pacientov s DLBCL v 1. línii liečby. Štúdia je fázy 3, prebieha od roku 2017, a zahŕňa 1 000 pacientov. [17] Priebežné výsledky štúdie sú očakávané v priebehu roka 2021. [18] Ďalšie dáta sú očakávané aj z pôvodnej štúdie GO29365, ktorá bola rozšírená o pacientov s lyofilizovanou formou liečiva, dodatočné dáta mali byť EMA dodané v priebehu Q3 2020. [3]

Zdroje:

- [1] Držiteľom registrácie predložený farmako-ekonomický rozbor a žiadosť k lieku Polivy; 12.2.2021; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/20064>
- [2] EMA; Polivy; 2021; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/polivy>
- [3] EMA; Súhrn charakteristických vlastností lieku – Polivy; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/polivy-epar-product-information_sk.pdf
- [4] FDA; Highlights of prescribing information – Polivy; 2019; https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761121s000lbl.pdf
- [5] Li, Shaoying, Ken H. Young, and L. Jeffrey Medeiros. "Diffuse large B-cell lymphoma." Pathology 50.1; 2018; 74-87. [https://www.pathologyjournal.rcpa.edu.au/article/S0031-3025\(17\)30471-3/fulltext](https://www.pathologyjournal.rcpa.edu.au/article/S0031-3025(17)30471-3/fulltext)
- [6] NICE; Polatuzumab vedotin with rituximab and bendamustine for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma; 2020; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta649>
- [7] SMC; polatuzumab vedotin (Polivy); 2020; <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/polatuzumab-vedotin-polivy-full-smc2282/>
- [8] CADTH; Polatuzumab Vedotin (Polivy) for DLBCL – Details; 2021; <https://www.cadth.ca/polatuzumab-vedotin-polivy-dlbcl-details>
- [9] HAS; Polivy; 2020; https://www.has-sante.fr/jcms/p_3196691/en/polivy
- [10] Sehn, Laurie H., et al. "Polatuzumab vedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma." Journal of Clinical Oncology 38.2; 2020; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7032881/>
- [11] [G20-01] Polatuzumab vedotin (diffuse large B-cell lymphoma) - Assessment according to §35a (para. 1., sentence 11) Social Code Book V; 2020; <https://www.iqwig.de/en/projects/g20-01.html>
- [12] G-BA; Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Polatuzumab Vedotin (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, Kombination mit Bendamustin und Rituximab); 2020; <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/518/#english>
- [13] NCZI liekový výkaz L02_Lieky_R_2020
- [14] SUKL; Souhrny k hodnotícím zprávám 2020; Polivy; <https://www.sukl.cz/leciva/souhry-k-hz-2021?highlightWords=polivy>
- [15] Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő; Végleges PUPHA; Publikus gyógyszerterzs – lakossági tájékoztató; 2021; http://www.neak.gov.hu/felso_menu/szakmai_oldalak/gyogyszer_segedeszkoz_gyogyfurdo_tamogatas/egeszsegugyi_vallalkozasoknak/pupa/Vegleges_PUPHA.html
- [16] Ministerstwo Zdrowia; Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2021 r.; Załącznik do obwieszczenia; 2021; <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-czerwca-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2021-r>
- [17] ClinicalTrials.gov; A Study Comparing the Efficacy and Safety of Polatuzumab Vedotin With Rituximab-Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Prednisone (R-CHP) Versus Rituximab-Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (R-CHOP) in Participants With Diffuse Large B-Cell Lymphoma (POLARIX); 2021; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03274492?term=GO39942&draw=1&rank=1>
- [18] Roche; New data presented at ASH 2020 reinforces the benefit/risk profile of fixed-duration Polivy plus bendamustine and MabThera/Rituxan in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma; 2020; <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2020-12-07b.htm>