

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem az **Polivy 140 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék tételes elszámolás szerinti támogatását kéri a következő, új, létesítésre javasolt indikációban:

„A Polivy rituximabbal, ciklofoszfamiddal, doxorubicinnel és prednizzonnal (R-CHP) kombinációban alkalmazva a korábban nem kezelt diffúz nagy B-sejtes lymphomában (DLBCL) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallt.”

A készítmény hatóanyaga, a **L01FX14** ATC-kódú **polatuzumab vedotin** hatóanyag, mely jelenleg támogatott tételes elszámolás szerint a 7/d1. pontban. *(Bendamusztinnal és rituximabbal kombinációban alkalmazva a relapszusos/refrakter diffúz nagy B-sejtes lymphomában (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) szenvedő olyan felnőtt betegek kezelésére, akik nem alkalmasak hemopoetikus őssejt-transzplantációra. Amennyiben a beteg 3 ciklus kezelést követően nem kerül legalább parciális remisszióba PET–CT alapján, a kezelés leállítandó.)*

A **Polivy 140 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz** készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallatok:

A Polivy rituximabbal, ciklofoszfamiddal, doxorubicinnel és prednizzonnal (R-CHP) kombinációban alkalmazva a korábban nem kezelt diffúz nagy B-sejtes lymphomában (DLBCL) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallt.

A Polivy bendamusztinnal és rituximabbal kombinációban alkalmazva a relapszusos/refrakter diffúz nagy B-sejtes lymphomában (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) szenvedő olyan felnőtt betegek kezelésére javallott, akik nem alkalmasak hemopoetikus őssejt-transzplantációra.

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	korábban nem kezelt diffúz nagy B-sejtes limfómában szenvedő felnőtt betegek	pola-R-CHP (polatuzumab vedotin + rituximab + ciklofoszfamid + doxorubicin + prednizon)	R-CHOP (rituximab + ciklofoszfamid + doxorubicin + vinkrisztin + prednizon)	PFS, OS
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált	korábban nem kezelt, közepes vagy magas kockázatú DLBCL-ben szenvedő felnőttek (ECOG 0-2, IPI 2-5; POLARIX	pola-R-CHP: -polatuzumab vedotin 1,8 mg/ttkg -placebo -rituximab 375 mg/m ² -ciklofoszfamid 750 mg/m ² -doxorubicin 50 mg/m ²	R-CHOP: -placebo -vinkrisztin 1,4 mg/m ² (legfeljebb 2 mg) -rituximab 375 mg/m ² -ciklofoszfamid 750 mg/m ² -doxorubicin 50 mg/m ² -prednizon napi 100 mg az 1-5. ciklusnapokon	PFS, EFS, CR ráta, OS

	vizsgálat betegköre)	-prednizon napi 100 mg az 1-5. ciklusnapokon		
Egészség- gazdaságtani elemzésben szereplő	korábban nem kezelt diffúz nagy B-sejtes lymphomában szenvedő felnőtt betegek (IPI 3-5)	pola-R-CHP	R-CHOP	CUA, PFS, OS (QALY)

Forrás: Téf saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján

2. Előzmények

A Polivy 140 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányuló kérelem első alkalommal 2023.08.01-án átadásra került a Technológia-értékelő Főosztálynak (TéF). A korábbi kérelemmel kapcsolatosan Technológia Értékelő Bizottsági (TÉB) 2023.09.20.-ai ülésén az alábbi megállapítások születtek: A Bizottság megállapításainak összegzése:

- „Általánosságban elmondható, hogy a klinikai vizsgálatban az R-CHOP és a pola-R-CVP eredményessége és toxicitása között érdemi különbség nem volt.
- A Tagozat kiemelte, hogy lehetséges, hogy van olyan betegkör, akinél eredményesebb lehet a terápia, melyet a cég képviselői is megerősítettek, azonban a benyújtott kérelem és az egészséggazdaságtani elemzés nem erre a betegkörre fókuszál.
- A szűkített betegkörre nincsen evidencia, hogy klinikai többlet egészségnyeresége valóban kimutatható lenne.
- A benyújtott általános elsővonalas indikációs körre vonatkozóan, az egészséggazdaságtani elemzés alapján, nem került bizonyításra, hogy többlet egészségnyereség bizonyítható lenne a jelenlegi standard terápiához viszonyítva, ezáltal a többletköltség mellett a költséghatékonyság nem bizonyított.”,

amely alapján a Bizottság az alábbi döntést hozta. Döntés: „A TÉB nem támogatja a készítmény befogadását.” A kérelem 2024. június 28-án megszüntetésre került.

A jelenlegi beadvány a korábbi, 230728/1NEAK regisztrációs számú kérelemhez képest a következő változtatásokat tartalmazza.

- frissült az NCCN irányelv, category 1 ajánlással bekerült a preferált terápiás készítmények közé a pola-R-CHP stádium I, II vagy stádium III, IV esetén.
- a kérelmező ismertette a 2024. júliusi adatzárásból származó eredményeit (5 éves utánkövetés).

3. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

3.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

DLBCL első vonalas kezelésekként különböző kemoterápiás protokollok javasoltak, a választás függ a beteg életkorától, International Prognostic Index (IPI) szerinti rizikóbesorolásától, bal kamra funkciójától, sérülékenységétől és komorbiditásaitól, továbbá bulky tumor ($\geq 7,5$ cm) meglététől vagy hiányától. Általánosságban CHOP-szerű protokollok alkalmazhatók, melyek lényege 1-1 citosztatikum cseréje vagy hozzáadása az eredeti kombinációhoz. A nemzetközi irányelvek alapján leggyakrabban javasolt protokollok a következők:

NCCN:

- preferált terápiák: stádium I, II vagy stádium III, IV estén 4-6 ciklus R-CHOP, pola-R-CHP (stádium II és mezenterialis érintettség, $IPI \geq 2$ esetén) (Category 1).
- gyenge kamrai funkció esetén: (da)-R-EPOCH, RCDOP (rituximab, ciklofoszfamid, liposzómális doxorubicin, vinkrisztin, prednizon), RCEOP (rituximab, ciklofoszfamid, etopozid, vinkrisztin, prednizon), RGCVP (rituximab, gemcitabin, ciklofoszfamid, vinkrisztin, prednizon), RCEPP (rituximab, ciklofoszfamid, etopozid, prednizon, prokarbazin) (Category 2B).
- Nagyon sérülékeny betegek, 80 éves életkor felett, fennálló komorbiditások esetén: RCDOP, R-mini-CHOP, RGCVP (mind Category 2A), illetve RCEPP (Category 2B) kezelési rendek alkalmazhatók.

ESMO iránylev 2015-ben frissült, az azóta engedélyezett terápiákra vonatkozóan nem tartalmaz(hat) útmutatást.

Érvényben lévő **hazai szakmai iránylev** vagy finanszírozási eljárásrend nem áll rendelkezésre (NEFMI A hematológiai betegségek korszerű kezeléséről - a lymphoproliferatív betegségek diagnosztikája és korszerű kezelése szakmai irányleve 2013-ban érvényét veszítette).

3.2.A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

Jelenleg DLBCL indikációban tételes elszámolás szerinti támogatással a rituximab és a polatuzumab terápia érhető el.

A rituximab a 9/1993 (IV.02.) NM Rendelet 7/b2. pontja szerint az alábbi indikációban támogatott: „III-IV. stádiumú folliculáris lymphoma indukciós és fenntartó kezelése, első vonalban és relapszus esetén, valamint CD20 pozitív, diffúz, nagy B-sejtes non-Hodgkin lymphoma kezelése.”

A polatuzumab vedotin a 9/1993. (IV. 2.) NM rendelet 2024.01.01-től hatályos módosításának 7/d1. pontja szerint: „Bendamusztinnal és rituximabbal kombinációban alkalmazva a relapszusos/refrakter diffúz nagy B-sejtes lymphomában (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) szenvedő olyan felnőtt betegek kezelésére, akik nem alkalmasak hemopoetikus őssejt-transzplantációra. Amennyiben a beteg 3 ciklus kezelést követően nem kerül legalább parciális remisszióba PET-CT alapján, a kezelés leállítandó.”

A bendamusztin az EÜ100 8/c pont szerint támogatott.

Az R-CHOP, (da)-R-EPOCH, RCDOP, RCEOP, RGCVP, RCEPP, RCDOP OENO kóddal nem rendelkező kemoterápiás rezsimek, de feltételezhetően a kórházak számára elérhetőek az egyes kemoterápiás komponensek.

4. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében az R-CHOP kezelés a komparátor terápia.

A Kérelmező komparátor-választása a szakmai iránylevek, a hazai támogatási rend és klinikai gyakorlat figyelembevételével megfelelő.

5. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

5.1. Relatív hatásosság

A relatív hatásosságra vonatkozó adatok a POLARIX klinikai vizsgálatból származtak.

POLARIX klinikai vizsgálat

Fázis III, randomizált, kontrollált, kettősos, multicentrikus klinikai vizsgálat, amelynek célja a polatuzumab vedotin+R-CHP (rituximab + ciklofoszfamid + doxorubicin + prednizon) hatásosságának, biztonságosságának és farmakokinetikájának az összehasonlítása az R-CHOP (rituximab + ciklofoszfamid + vinkrisztin + doxorubicin + prednizon) kezeléssel szemben, felnőtt, korábban nem kezelt diffúz nagy B-sejtes limfómában (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) szenvedő páciensek esetében.

Populáció:

- N = 879 (1:1 randomizálás), pola-R-CHP kar: n=440, R-CHOP kar: n=439
- Átlagéletkor: 65–66 év
- Nők aránya: ~46%
- Stádium III–IV: ~89%
- IPI 3–5: 62%
- Földrajzi eloszlás: ~69% Nyugat-Európa, USA, Kanada, Ausztrália

2. táblázat: A POLARIX klinikai vizsgálat főbb beválogatási és kizárási kritériumai.

Beválogatási kritériumok	Kizárási kritériumok
18–80 év közötti életkor	Központi idegrendszeri (KIR) érintettség
CD20-pozitív DLBCL	Korábbi antraciklin-terápia
Korábban nem részesült lymphoma kezelésben	Indolens limfóma az anamnézisben
IPI pontszám 2–5 között	Bármely R-CHOP komponenssel szembeni kontraindikáció
ECOG teljesítőképességi státusz 0–2	
Megfelelő hematológiai, vese-, máj- és szív működés	

Forrás: T&F saját szerkesztés a POLARIX vizsgálat alapján.

Kezelés:

- 6 ciklus 21 napos R-CHP vagy R-CHOP
- +2 ciklus rituximab monoterápia
- Pola vedotin: 1,8 mg/ttkg
- G-CSF és lokális RT engedélyezett

Stratifikáció:

- IPI pontszám
- Bulky tumor jelenléte ($\geq 7,5$ cm)
- Földrajzi régió

Végpontok:

- **Elsődleges:** PFS (progresszióig vagy halálig eltelt idő, vizsgáló által értékelve)
- **Kulcs másodlagos (hierarchikus tesztelés):** EFS, CR (PET-CT), OS
- **További:** DFS, biztonságosság, életminőség (HRQoL)

Statisztika:

- N (tervezett)=875 fő
- Feltételezett HR: 0,69 (PFS), 80% erősség, egyoldali $\alpha=0,025$
- OS végső elemzésnél várt HR=0,73; statisztikai erő: 52%
- Minimálisan detektálható különbség (OS HR): 0,74
- Tervezett események: 228 (PFS), 178 (OS végső), 134 (OS interim)

Eredmények:

3. táblázat: A POLARIX klinikai vizsgálat eredményei

Végpont / Adatzárás	pola-R-CHP	R-CHOP	HR / CI / p-érték
1. adatzárás (2021.06.28)			
PFS (2 év)	76,7%	70,2%	HR: 0,73; 95% CI: 0,57–0,95; p=0,02
PFS (IPI 3–5 alcsoport)	75,2%	65,1%	HR: 0,70; 95% CI: 0,50–0,90
EFS	76,7% (95% CI: 72,7–80,8)	70,2% (95% CI: 65,8–74,6)	HR=0,75; 95% CI: 0,58–0,96; p=0,02
CR	78%	74%	p=0,16 (nem szignifikáns)
OS (2 éves becslés)	88,7% (95% CI: 85,7–91,6)	88,6% (95% CI: 85,6–91,6)	HR=0,94; 95% CI: 0,65–1,37; p=0,75 (nem szignifikáns)
2. adatzárás (2022.06)			
PFS (3 év)	71,8% (95% CI: 67,1–76,5)	64,1% (95% CI: 59,1–69,1)	HR: 0,76; 95% CI: 0,60–0,97
EFS	75,63%	69,54%	HR=0,79
CR	86,6%	83,1%	Nem szignifikáns
OS	1 éves: 92,2% 2 éves: 88,7%	1 éves: 94,6% 2 éves: 88,7%	HR: 0,94; 95% CI: 0,67–1,33; p = 0,7326
3. adatzárás (2024.07.05)			
PFS (5 év)	64,9% (95% CI: 59,8–70,0)	59,1% (95% CI: 54,0–64,3)	HR: 0,77; 95% CI: 0,62–0,97
CR	71,8% (95% CI: 66,4–77,3)	66,5% (95% CI: 60,8–72,1)	HR: 0,75; 95% CI: 0,57–1,00
OS	82,3% (95% CI: 78,7–85,9)	79,5% (95% CI: 75,7–83,4)	HR: 0,85; 95% CI: 0,63–1,15 (nem szignifikáns)

Forrás: Téf saját szerkesztés.

Alcsoport elemzés alapján (5 év):

- PFS (IPI 3-5 pont alcsoportban): HR=0,72 (95% CI: 0,55-0,94)
- OS (IPI 3-5 pont alcsoportban): HR=0,81 (95% CI: 0,57-1,15)
- PFS (ABC alcsoport): HR=0,38 (95% CI: 0,24-0,59)
- OS (ABC alcsoport): HR=0,49 (95% CI: 0,28-0,88)

Biztonságosság:

Paraméter	pola-R-CHP	R-CHOP
Grade 3–4 nemkívánatos események		
– Neutropenia	28,3%	30,8%
– Lázás neutropenia	13,8%	8,0%
– Vérszegénység	12,0%	8,4%
Súlyos nemkívánatos esemény (SAE)	34,0%	30,6%
Grade 5 esemény (halálos)	13 eset	10 eset
– Fő ok: fertőzés	✓	✓
Terápia abbahagyása bármely komponens miatt	2,1%	2,3%
Dózisredukció (infekció/neutropenia miatt)	1,8%	2,5%
Terápia felfüggesztés mellékhatás miatt	6,2%	6,6%
– Polatuzumab vedotin felfüggesztés	4,4%	–
– Vinkrisztin felfüggesztés	–	5,0%
Perifériás neuropátia előfordulása		
– Bármilyen fokozat	52,9%	53,9%
– Grade ≥2	13,8%	16,7%

A Téf számításai szerint az egy progressziós esemény elkerüléséhez minimálisan szükséges betegszám 17-18 beteg a komparátor technológiához viszonyítva. Ez az éves maximálisan kezelni tervezett 200 fő beteget figyelembe véve évente a negyedik év végére 11,51≈12 progressziós esemény elkerülésével járhat a komparátor technológiához viszonyítva. A számolt eredmények a 2022. júniusi adatzárásból származnak, az 5 éves PFS események száma publikus forrásból nem elérhetőek. Az egy haláleset elkerüléséhez minimálisan szükséges betegszám 36 beteg a komparátor technológiához viszonyítva. Ez az éves maximálisan kezelni tervezett 200 fő beteget figyelembe véve évente a negyedik év végére 5,55≈6 haláleset elkerülésével járhat a komparátor technológiához viszonyítva (részletesen lásd **Hiba! A hivatkozási forrás nem található.**).

A Téf felhívja a figyelmet, hogy a PFS számítások éretlen klinikai vizsgálati eredményeken alapulnak, továbbá az ITT populációra vonatkoznak (IPI 2-5), a kérelmezett IPI 3-5 alcsoportra vonatkozó, a számításhoz szükséges adatok publikus forrásból nem elérhetőek.

(részletesen lásd **Hiba! A hivatkozási forrás nem található.**).

5.2. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

Az egészség-gazdaságtani elemzés a POLARIX III. fázisú vizsgálatból származó klinikai vizsgálati eredményeken és publikált szakirodalmi adatokon alapul. A POLARIX vizsgálat részletes elemzése a 3.4.1 fejezetben található.

6. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

6.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költség-hasznossági típusú teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben a polatuzumab-vedotin + R-CHP terápia (rituximab + ciklofoszfamid + doxorubicin + prednizon) alapesetben az R-CHOP (rituximab + ciklofoszfamid + doxorubicin + vinkrisztin + prednizon) terápiával kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés egy heti ciklusokban 60 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő, POLARIX vizsgálat mintáját alapul véve készítették el a korábban kezelésben nem részesülő, R-CHOP kezelésre alkalmas, fitt betegek, közepes-magas/magas kockázatú (IPI 3-5) alcsoportjában.

A Téf felhívja a figyelmet, hogy jelen beadványban a Kérelmező az előző beadványhoz képest a betegkört szűkíti az ABC/non-GCB típusú diffúz nagy B-sejtes lymphómában (DLBCL) szenvedő, közepes-magas/magas kockázatú (IPI 3-5) csoportra, azonban a modellben érdemi változtatás nem történt, az előző értékelésben megfogalmazott limitációkat sem vette figyelembe.

6.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paramétereinek és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai a polatuzumab-vedotin + R-CHP és a R-CHOP -t összevető POLARIX vizsgálatokból, a hasznossági adatok a GOYA vizsgálatból, az erőforrás-felhasználási mintázatok finanszírozói adatbázis-elemzésekből származnak.

A további gyógyszeres kezelés költségei hazai, finanszírozói adatforrásokból származnak.

6.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés a polatuzumab-vedotin + R-CHP terápia esetében többlet-egészségnyereséget (XXX QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a R-CHOP komparátorral szemben az alapesetben bemutatott XXX éves időtávon. Ennek megfelelően a polatuzumab-vedotin + R-CHP terápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) alacsonyabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP (ritka betegség esetén) háromszorosában meghatározott küszöbértéke (XXX Ft/QALY).

A polatuzumab-vedotin + R-CHP terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően az OS, PFS, TTD állapotában eltöltött idő; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően a polatuzumab-vedotin gyógyszer akvizíciós költségei.

A TÉF felhívja a figyelmet, tekintettel arra, hogy a szimulált populáció nem feleltethető meg a kérelmezett populációval, így a fent közölt adatok döntéshozatal céljára nem alkalmasak.

7. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

7.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becslésére egy epidemiológiai adatokkal támogatott finanszírozási adatbázis-elemzést alkalmaz, mely alapján a teljes kezelt betegszám a polatuzumab-vedotin terápia esetében (figyelembe véve a különféle alpopulációk szerinti, rendre XXX%-os várható piaci részesedést) az 1., 2., 3., és 4. év végére XXX főre tehető.

7.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a polatuzumab-vedotin listaáron számított kiszerezésenkénti bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft, a teljes 6 cikluson keresztül XXX Ft. A POLARIX vizsgálatban felvett medián kezeléssel töltött idő alapján számított adagolás mellett a POLA+R-CHP gyógyszeres kezelés várható költsége XXX Ft. A komparátor R-CHOP gyógyszeres kezelés költsége évente XXX Ft.

7.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, támogatott áron számított, a POLA+R-CHP terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben (ebből tisztán gyógyszerköltség XXX Ft). A komparátor R-CHOP költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX Ft.

8. A benyújtott elemzés limitációi

Az elkészített elemzések eredményeit ugyan nem befolyásolja, de annak relevanciáját érintheti, hogy a Kérelmező a TEF által javasolt és publikusan elérhető Strukturált Kérelmezői Sablon¹ helyett saját dokumentumsablont használt a klinikai és egészség-gazdaságtani elemzések elkészítéséhez. A Technológia-értékelő Főosztály kerülendő gyakorlatnak tartja a Strukturált Kérelmezői Sablontól eltérő dokumentumsablon használatát, mert az növeli az elemzések közötti heterogenitást, és nehezíti a kritikai értékelési módszertan alkalmazását.

8.1. Orvosszakmai limitációk

A Kérelmező felhívta rá a figyelmet, hogy a kérelem a törzskönyvezett indikációnál szűkebb betegkörre irányul (IPI 3-5 és ABC/nonGCB sejteredet betegkör), ugyanakkor a kérelmezett indikáció szövegezése az említett szűkítést nem tartalmazza.

A kérelmező a 2022. júniusi adatzárásból származó a kérelemben ismertetett eredményeit nem csatolta, azok publikus forrásból nem elérhetőek.

A 2022. júniusi adatzárás eredményei a kérelmezett IPI 3-5 alcsoportra vonatkozóan nem tartalmazott információt, így ebben az alcsoportban a klinikai többletelőny csak a korábbi, 2021. júniusi adatzárásból határozható meg.

A POLARIX klinikai vizsgálatban tervezetten évente 5%-os betegkieséssel számoltak, azonban már a 3. év végére bekövetkezett a betegek kb. 20%-nak a vizsgálatból való kiesése, amelynek következtében az egyes végpontokban elért eredmények értelmezhetősége megkérdőjelezhető.

Az OS végpontban a végső adatzárás során nem következett be annyi OS esemény (178), amely a klinikai vizsgálatban előre kitűzött 52%-os statisztikai erősséget biztosítja. A végső elemzésnél elvárt HR=0,73-as érték statisztikai ereje 52%. Az OS HR-ra vonatkozó minimálisan kimutatható különbsége (MDD) 0,74. OS adatok validitása bizonytalan. Az OS adatokat ábrázoló Kaplan-Meier görbék többször is keresztezik egymást, ezért a HR érték nem értelmezhető.

A POLARIX vizsgálatban progresszió után a vakosítás feloldása és az R-CHOP csoportban polatuzumab alkalmazása követő terápiaként megengedett volt, ami az OS adatokat konzervatív irányba torzíthatja.

A POLARIX vizsgálatban a végső adatzárást követően a pola-R-CHP kezelés nyújtotta PFS előny számos alcsoportban nem volt szignifikáns, csupán az alábbi alcsoportokban adódott szignifikáns PFS előny:

- IPI pontszám:3-5
- bulky tumorra nem rendelkező betegek
- ABC sejteredetű DLBCL altípussal rendelkező betegek
- DEL (double expressor lymphoma) expresszió IHC szerint

A hierarchikus tesztelés során a PFS után következik az EFS_{eff} majd a CR_{BICR}, azonban a végpontok sorrendisége a clinicaltrials.org alapján fordított a CR_{BICR} szerepel elől az EFS_{eff}-t megelőzve.

A klinikai vizsgálat interim és végső adatzárás eredményei transzparens formában nincsenek publikálva a clinicaltrials.org honlapon. Az egyes időpontokhoz tartozó eredmények nincsenek megadva. Az 5 éves adatzárás eredményei az ASH (66th) 2024-es meetingjén lettek prezentálva.

A főbb másodlagos végpontokon kívül a többi másodlagos végpontban (CR rate at end of treatment by FDG-PET as determined by the investigator; PFS24 as determined by the investigator; DFS; DOR; EFSall; PRO endpoints) nem alkalmaztak hierarchikus tesztelést, amelynek köszönhetően feláll az I. típusú hiba kockázata.

Az alcsoportelemzés egy feltáró elemzés volt, amely statisztikai szempontból nem rendelkezik a megfelelő erősséggel, ezért a HR eredmények kellő óvatossággal értelmezhetőek csak.

Mivel a betegek jellemzői komplexek és többdimenziósak, ezért az olyan eredmények, amelyek kizárólag egyetlen változó mentén (pl. életkor, nem) definiált alcsoportokra vonatkoznak, csak korlátozott mértékben alkalmazhatók a gyakorlati betegellátásban, és interpretációjuk különös óvatosságot igényel.

Bizonyos betegcsoportokban (80 év feletti, bal kamra diszfunkció, nem fit betegek) nem feltétlen az R-CHOP protokoll a standard kezelési rend. Ezekben a betegcsoportokban a

készítmény relatív hatásossága nem megítélhető. Továbbá a POLARIX vizsgálatban legfeljebb 80 éves felnőttek vettek részt legalább 50% bal kamrai ejekciós frakcióval. **A Téf felhívja a figyelmet**, hogy folyamatban van egy multicentrikus, randomizált, nyílt elrendezésű, fázis III., legalább 80 éves, vagy legalább 75 éves és sérülékeny betegek körében végzett, R-miniCHOP és R-pola-miniCHP hatásosságát és biztonságosságát összehasonlító vizsgálat (NCT04332822), melynek első adatárása 2025.12.28, lezárása 2028-ban várható.

8.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy a jelenleg elérhető OS adatok alapján a pola-R-CHP relatív hatásosságát komparátor terápiához képest nagyfokú bizonytalanság terheli a kérelmezett szűkített al csoportra vonatkozó indikációban. A benyújtott költség-hasznossági elemzési típus ezért nem alátámasztott. Az egészség-gazdaságtani elemzésben az OS adatok megbízhatósága egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további fontos limitációja, hogy a szimulált populáció nem feleltethető meg a kérelmezett populációval, ami emeli a modell bizonytalanságát, ez nem számszerűsíthető, azonban jelentős bizonytalansági tényező, főként az egészségnyereségre van hatással.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a választott időtáv túlságosan hosszú. Az egészség-gazdaságtani elemzésben az időtáv egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely nem jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a követő terápiák esetében társadalombiztosítási támogatásba nem befogadott terápiák is be lettek vonva. Az egészség-gazdaságtani elemzésben a követő terápiák költsége egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely nem jelentős.

9. Nemzetközi kitekintés

A **kanadai CDA-AMC 2024.** január 15-én kelt állásfoglalása alapján nem javasolja a **polatuzumab vedotin** (rituximab, ciklofoszfamid, doxorubicin és prednizonnal kombinálva) támogatásba történő befogadását a felnőtt betegek korábban nem kezelt nagy B-sejtes limfóma (LBCL), beleértve a diffúz nagy B-sejtes limfómát (DLBCL) nem specifikált formákban, magas grádusú B-sejtes limfómát, Epstein-Barr vírus-pozitív DLBCL-t és T-sejtes/hisztocitákban gazdag LBCL-t indikációban. Indoklás: A klinikai vizsgálat eredményei alapján a pola-R-CHP karon nem bizonyított az OS-ben nyújtott hozzáadott előny az R-CHOP karhoz képest. Szintén nem igazolt az adatok alapján, hogy a Polivy R-CHP kombinációja csökkentené-e a betegség tüneteit vagy javítaná-e funkcionális HRQoL értékeket az R-CHOP-hoz képest.

A **francia HAS 2022.** december 7-én kelt állásfoglalása alapján a **polatuzumab vedotin** (rituximab/ciklofoszfamid/doxorubicin/prednizonnal kombinálva) a felnőtt betegek korábban nem kezelt diffúz nagy B-sejtes limfóma kezelés indikációban a rendelkezésre álló bizonyítékok alapján nem helyezhető el alkalmazott terápiás stratégiában.

A **német IQWiG 2024.** március 26-án kelt állásfoglalása alapján a polatuzumab vedotin (rituximabbal, ciklofoszfamiddal, doxorubicinnel és prednizonnal kombinálva) nem mutatott

szignifikáns hozzáadott előnyt, ezért az nem kvantifikálható. A készítmény orphan státusza miatt javasolják a támogatásba történő befogadását.

Az ír **NCPE** 2023. december 5-én publikált állásfoglalása alapján a polatuzumab vedotin (Polivy®) támogatását nem javasolja. Abban az esetben megfontolandó a támogatási javaslat, amennyiben a költséghatékonyságot bizonyítja a meglévő kezelésekhez viszonyítva. A HSE 2024. augusztusában jóváhagyta a támogatásba történő befogadást, miután titkos áralkuval történt megállapodás született.

Az angol **NICE** 2023. március 1-én kelt állásfoglalása alapján a polatuzumab vedotin rituximabbal, ciklofoszfamiddal, doxorubicinnel és prednizzonnal kombinálva a következő esetekben ajánlott a korábban nem kezelt felnőtt diffúz nagy B-sejtes limfóma (DLBCL) kezelésére:

- a betegnél 2–5 közötti International Prognostic Index (IPI) pontszám található,
- a cég a kereskedelmi megállapodásnak megfelelően biztosítja a kezelést.

A skót **SMC** 2023. június 12-én publikált állásfoglalása alapján a polatuzumab vedotin-t (Polivy®) a 2–5-ös IPI pontszámú betegek számára javasolja támogatásba történő befogadásra.

10. Konklúzió

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint a **pola-R-CHP kezelés** nyújtotta klinikai többletelőny **megléte valószínűsíthető**, mértéke nem meghatározható az **R-CHOP komparátorhoz** viszonyítva a klinikailag releváns **PFS végponton**. A klinikai többletelőny **megléte nem igazolható** a klinikailag és a beteg számára is releváns **OS végponton**. Ezt **magas evidencia szintű, bizonytalan torzítási kockázattal jellemezhető** vizsgálatból származó klinikai bizonyítékok támasztják alá.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a POLA+R-CHP alkalmazásával többletköltség és többlet-egészségnyereség számszerűsített az R-CHOP komparátorral szemben, azonban a költség-hasznossági elemzés az igazolt klinikai többletelőny hiányában nem tekinthető megfelelően megalapozottnak. A benyújtott elemzés alapján az R-CHOP komparátorral szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron költséghatékonny. A POLA+R-CHP társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatáskiáramlást eredményez a finanszírozó részére.

A terápia HTA szempontból történő megítéléséhez és így a társadalombiztosításba történő befogadásához a Kérelmező részéről további egészség-gazdaságtani elemzés elkészítése szükséges.

Jelen beadvány következtetéseinek döntéshozatali célú felhasználhatósága korlátozott az alábbi okok miatt:

- Az egészség-gazdaságtani elemzésben számszerűsített többlet-egészségnyereség klinikai bizonyítékokkal nem alátámasztott, az egészség-gazdaságtani elemzés típusának megválasztása nem megfelelő.
- A kérelmezett ABC/non-GCB típusú diffúz nagy B-sejtes lymphómában (DLBCL) szenvedő, közepes-magas/magas kockázatú (IPI 3-5) alcsoportra vonatkozó eredmények hiánya.
- az időtáv túl hosszú.



NNGYK

**NEMZETI NÉPEGÉSZSÉGÜGYI
ÉS GYÓGYSZERÉSZETI KÖZPONT**
Technológia-értékelő Főosztály

1135 Budapest, Szabolcs u. 33.

Tel: (1) 8869-300 / 219

E-mail: teiadmin@nngyk.gov.hu

Web: <https://nngyk.gov.hu/>