

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A Kérelem a **Polivy 140 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz 1x** társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **tételes** támogatását kéri a következő indikációs ponton:

„A Polivy bendamuszttinnal 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 **Polivy 140 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz 1x** alkalmazási előiratban szereplő indikációja:

„A Polivy bendamuszttinnal 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.”

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelési alternatívák

A relabált/refrakter, autológ hemopoetikus őssejt-transzplantációra alkalmatlan diffúz nagy B sejtes lymphomában szenvedő betegek számára nem áll rendelkezésre standard kezelési mód. Általában nem-kuratív salvage terápiás lehetőségeket alkalmaznak, immuno-kemoterápiát vagy kemoterápiát adhatnak. A 3. vonalban adható CAR T-sejt kezelés jelenleg Magyarországon nem támogatott. A kemoterápia és immunokemoterápia alacsony válaszarányt eredményez és legfeljebb 6-8 hónapos túlélést biztosíthat. A kérelmezett indikációban új kezelési lehetőség a polatuzumab-vedotin bendamuszttinnal és rituximabbal alkalmazott kombinációja.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező hazai szakértői vélemény alapján az egészség-gazdaságtani elemzésben a bendamuszttin - rituximab; a költségvetési-hatás elemzésben a bendamuszttin – rituximab ill. gemcitabin - oxaliplatin - rituximab kezelést választotta komparátornak.

A nemzetközi irányelvek ajánlásai nem támasztják alá a bendamuszttin – rituximab komparátor választását. Az ESMO elsősorban platina- vagy gemcitabin-bázisú kezelést ill. klinikai vizsgálatot, az NCCN preferált kezelésként gemcitabin - oxaliplatin –rituximab kezelést javasol.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak értékelése

4.1. Terápiás hatás jellege, klinikai jelentősége

A GO29365 vizsgálat elemezte a készítmény hatásosságát/biztonságosságát.

A fázis 1b/2-es, nyílt, multicentrikus vizsgálatba 80, relabált/refrakter DLBCL-ben szenvedő ASCT-re alkalmatlan, vagy legalább 100 nappal a vizsgálat kezdete előtt csontvelő-transzplantáción átesett beteget vontak be.

A betegek polatuzumab-vedotin + bendamusztin + rituximab (pola + BR) vagy bendamusztin + rituximab (BR) kezelést kaptak 6 cikluson át.

Az első értékelést medián 22,3 hónap után végezték.

Az elsődleges végpont az utolsó kezelést követő 6-8. héten a független értékelő bizottság véleménye alapján meghatározott teljes válaszarány, amely a pola + BR karon 40%, a BR karon pedig 17,5% volt. A független értékelők szerint a legjobb válasz a pola + BR karon 62,5%, a BR karon 25% volt.

A válaszreakció időtartama a pola + BR karon a független értékelők szerint 10,3, a BR karon pedig 4,1 hónap volt. A becsült PFS (a független értékelők szerint 9,5 hónap versus 3,7 hónap) és OS értékek (12,4 hónap versus 4,7 hónap) is kedvezőbbek voltak a pola + BR kezelési karon.

A medián 46 hónap és 30 hónap követés után végzett elemzés megerősítette a korábbi eredményeket, a PFS-re vonatkozó HR: 0,33, az OS-re vonatkozó HR: 0,41 volt.

A leggyakoribb mellékhatás a pola + BR karon a neutropenia, thrombocytopenia, anaemia, fáradtság, hányinger, hasmenés, és láz volt.

4.2. Orvosszakmai evidenciák értékelése

Az evidenciák nyílt fázis 1b/2 vizsgálatból származnak.

4.3. Orvosszakmai limitációk, valamint az elemzés alapját képező hatásossági adatok, a kérelmezett indikáció és a hazai finanszírozási környezet koherenciájának bemutatása

A legfőbb limitáció a vizsgálat nyílt elrendezése, az alacsony betegszám (karonként 40), és hogy a résztvevő betegek prognózisa igen eltérő volt. Heterogenitás volt az előzetesen alkalmazott terápiás vonalak számában és a két vizsgálati karon kezelt betegek egyes prognosztikai faktorai nem voltak kiegyensúlyozottak. HRQoL adatokat nem közöltek.

A vizsgálatban használt komparátor relevanciája kérdéses.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A Kérelmező költség-hasznossági elemzésben, egy MS Excelben fejlesztett modell segítségével mutatta be a polatuzumab-vedotin + bendamusztin + rituximab (pola + BR) költséghatékonyságát bendamusztin + rituximab (BR) kombinációval szemben. Az elemzést particionált túlélési modellben készítette el élethosszig tartó időtávon (45 év), egy hetes ciklusokkal.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés input adatai

A túlélés modellezése során amíg lehetséges a G029365 vizsgálatból származó KM görbék kerültek felhasználásra, majd ugyanezen adatokkal parametrikus túléléselemzés készült. A legmegfelelőbb görbe illeszkedésvizsgálat alapján került kiválasztásra. Az

illeszkedésvizsgálat alapján a log-normális eloszlás mutatja a legjobb értékeket mind OS, mind PFS esetén. A Kérelmező elemzése során a generalizált gamma eloszlást választotta, választását nem indokolta.

Hasznossági értékek esetén a vonatkozó vizsgálatokban nem mértek hasznosságokat, így a Kérelmező irodalmi adatok alapján a PFS esetén 0,83, a PD esetén 0,71 értékekkel számolt. A mellékhatások esetén hasznosságcsökkenéssel számolt.

A modellben szereplő költségek a 2020. év júniusában Magyarországon érvényes gyógyszer-, járó- és fekvőbeteg finanszírozói törzsek szerint kerültek meghatározásra.

A Kérelmező nagykereskedelmi költségekkel számolt, bruttó nagykereskedelmi árak helyett.

A gyógyszerköltségeken kívül a Kérelmező számol továbbá kezelési költségekkel, valamint a mellékhatások költségével.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmezői elemzés alapján 45 éves időtávon a pola + BR a BR komparátorral szemben költséghatékony. XXX inkrementális költség és 1,97 inkrementális QALY mellett az ICER értéke XXX Ft/QALY. A PFS állapotában keletkezik az inkrementális QALY többlet, míg a PD állapotban a komparátorral szemben negatív QALY keletkezik. A költségek tekintetében a gyógyszerköltségeknél keletkezik a többletköltség, míg a szupportív ellátás és életvégi ellátás esetén a komparátor kar költségei alacsonyabbak. A Kérelmező 30 illetve 20 éven vizsgálta az eredmények változását. Mindkét esetben költséghatékonyak az eredmények.

5.4. Egészség-gazdaságtani elemzés limitációi

A mixture cure rate modell alkalmazása miatt az aktív kar progressziómentes túlélési adatai felülbecsültek, míg a komparátor karon alulbecsültek. Mivel a modellezés során keletkező többlet-egészségnyereség, valamint többletköltség a modell első 2-5 évében keletkezik a PFS állapotban, ezért a mixture cure modell alkalmazása jelentős limitációkat hordoz. Egyéb modellezési módszer választható, azonban nem került adaptálásra.

A PSA eredményei alapján a modell jelentős szórást mutat sok esetben a kevésbé hatásos tartományba.

A modellezés során bemutatott költségek nem felelnek meg a hatályos NEAK PUPHA alapján számítottaknak, ugyanakkor a költségek frissítése nincs hatással a költséghatékonsági következtetésekre.

Az időtáv hosszúsága, valamint a diszkontrátóra való érzékenység miatt rövidebb időtávokon is szükséges figyelembe venni az eredményeket.

A modellezés során a lényegi költségek és egészségnyereség az első 2-5 évben keletkezik.

A második évet követően a hosszútávú túlélők költségeit 0-nak tekinti, valamint a hasznosságokat az általános populáció értékeivel helyettesíti be.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A betegszámot a Kérelmező irodalmi adatok, valamint a Nemzeti Rákregiszter adatai alapján számolta. A kezelésbe vonható betegek számát évente 290-re becsülte, melyből rendre 50 - 110- 140 beteget kíván elérni.

1.1. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A pola + BR terápiás költsége XXX Ft, a komparátorok esetén a Kérelmező az egészség gazdaságtani elemzésben is bemutatott BR valamint a rituximab + gemcitabine + oxaliplatin (R-GemOx) költségével számol.

1.2. Költségvetési hatás

A Polivy várható nettó költségvetési hatása XXX Ft, XXX Ft és XXX Ft.

2. Nemzetközi kitekintés

HTA iroda	Dátum	Dokumentum neve	Vélemény	Forrás
NICE	2020. 08. 19.		várható vélemény szeptember 23.	https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10463
SMC	2020. 08. 19.		várható vélemény szeptember 7.	https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/polatuzumab-vedotin-polivy-full-smc2282/
CADTH	2020. 08. 19.	-	-	-
HAS	2020. 08. 19.	-	-	-
IQWIG	2020. 08. 19.		A gyógyszerköltséget alulbecsültnek értékelte. Hatásosságát nem vizsgálta	https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/health-economic/g20-01-polatuzumab-vedotin-diffuse-large-b-cell-lymphoma-assessment-according-to-35a-para-1-sentence-11-social-code-book-v.12979.html
LBI-HTA	2020. 08. 19.	-	-	-
NCPE	2020. 08. 19.		folyamatban	http://www.ncpe.ie/drugs/polatuzumab-vedotin-polivy-hta-id-19052/

3. Konklúzió

A GO29365 vizsgálat szerint a relabált/refrakter, autológ hemopoetikus őssejt-transzplantációra alkalmatlan diffúz nagy B-sejtes lymphomában szenvedő betegeknél a pola + BR alkalmazása hatásosabb volt, mint a BR kezelés; az előny mind a komplett válaszarányban, min a PFS-ben, mind az OS-ben megmutatkozott. Biztonságosságban nem volt jelentős különbség a két kezelés között. Az eredményeknél nagy a torzítás lehetősége, így az egészségnyereség mértéke bizonytalan.



OGYÉI

Országos Gyógyszerészeti
és Élelmezés-egészségügyi Intézet

Technológia-értékelő Főosztály

1051 Budapest, Zrínyi u. 3.

Levélcím: 1372 Postafiók 450.

Tel: (1) 8869-300, Fax: (1) 8869-460

E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu;

teiadmin@ogyei.gov.hu

Web: www.ogyei.gov.hu

A Kérelmező elemzése alapján a vizsgált időtávok mindegyike esetén a pola + BR kombináció a BR kombinációval szemben valószínűleg költséghatékony, azonban a költségvetési hatás során bemutatott R - GemOx komparátorral szemben nem áll rendelkezésre egészség gazdaságtani összehasonlítás.

2020. október 27.

Regisztrációs szám: Téf/92/20