



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



ОЦЕНКА НА ЗДРАВНИТЕ ТЕХНОЛОГИИ

Polivy

140 mg powder for concentrate for solution for infusion x 1 vial

30 mg powder for concentrate for solution for infusion x 1 vial

Polatuzumab vedotin

Терапевтично показание	В комбинация с бендамустин и ритуксимаб е показан за лечение на възрастни пациенти с рецидивиращ/рефрактерен дифузен В-едроклетъчен лимфом (ДВЕКЛ), които не са кандидати за трансплантация на хематопоетични стволови клетки.
Начало – край на процедурата	30.04.2021 г. – 23.12.2021 г.
Окончателно решение	Включване в Приложение 2 на Позитивния лекарствен списък (ПЛС) за закупуване от лечебни заведения с държавно и/или общинско участие и по чл. 5 от Закона за лечебните заведения и заплащане от НЗОК извън стойността на оказваните медицински услуги.



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



**Резюме на доклад относно клинична и фармако-икономическа оценка
на здравната технология за лекарствения продукт Polivy**

Здравен проблем

Дифузните В-едроклетъчни лимфоми (DLBCL) са хетерогенна група заболявания с агресивна еволюция, резултат най-често от малигнена пролиферация на В-клетките от герминативния център (GCB с по-добра прогноза), от активирани В лимфоцити (ABC) и Double-hit lymphomas (DHLs), с хромозомно пренареждане за MYC и BCL-2 (последните два варианта са с лоша прогноза). Дифузният едроклетъчен В-клетъчен лимфом (DLBCL) е най-разпространеният хистологичен подтип на Неходжкинов лимфом (NHL), представляващ 30% до 48% от всички случаи на NHL. Заболяването започва обикновено уницентрично и се разпространява мултифокално, като в напредналите стадии болестта излиза извън лимфните възли, обхваща костния мозък и нелимфни тъкани, левкемизира и предизвиква необратими органни дисфункции.

В Европейския съюз лечението на пациенти с рецидивираш/рефрактерен (R/R) DLBCL, които не отговарят на условията за трансплантация или рецидивират след трансплантация, е силно ограничен. Не съществуват универсално установени стандартни грижи или одобрени от регулаторите терапии при първи рецидив. Най-често предписваните схеми са rituximab в комбинация с терапии на базата на gemcitabine и/или платина, или rituximab в комбинация с bendamustine. Към настоящия момент само няколко лечения са одобрени като трета терапевтична линия. Polatuzumab vedotin е първото в класа си лекарство за лечение на пациенти с DLBCL. Polatuzumab vedotin се свързва специфично със CD79b и преференциално доставя мощния микротубулен инхибитор monomethyl auristatin E (MMAE) в неопластичните В-клетки. Този процес унищожава туморните клетки, като същевременно намалява до минимум ефектите върху нормалните здрави клетки.

Епидемиологични данни

По данни на Европейската онкологична информационна система (ECIS) за 2018 г. заболеваемостта от Неходжкинов лимфом (NHL) в България е 8% от всички онкологични заболявания за двата пола, а смъртността е съответно 6.7%.

Данни за ефикасност

Клинично проучване GO29365 оценява безопасността, поносимостта и антитуморната активност на Pola + BR (Bendamustine + Rituximab) или polatuzumab vedotin



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



+ bendamustine и obinutuzumab (Pola + BG) при пациенти с рецидивиращ/рефрактерен фоликуларен лимфом (R/R FL) или R/R дифузен едроклетъчен В-клетъчен лимфом.

Обобщените резултати от клиничното проучване показват степен на обективен отговор (ORR) 45.0% за Pola + BR срещу 17.5% за BR, продължителност на отговора (DOR) 12.6 месеца за Pola + BR срещу 7.7 месеца за BR, преживяемост без прогресия (PFS) 9.5 месеца за Pola + BR срещу 3.7 месеца за BR. Данните от междинен анализ от 04.2018 г. показват, че добавянето на polatuzumab vedotin към BR (Pola + BR) води до по-висока честота на отговор и по-големи обща преживяемост (OS), PFS, DOR и най-добър цялостен отговор (BOR) в сравнение с BR в рандомизираната фаза II. Рискът от смърт е намален с 58% при пациенти, лекувани с Pola + BR, 4.7 месеца в рамото с BR. Преживяемостта без прогресия, определена от IRC (независим комитет за преглед), е увеличена при пациенти, лекувани с Pola + BR в сравнение с BR. Медианата на PFS е над три пъти по-висока при пациенти, лекувани с Pola + BR (7.6 месеца) в сравнение с BR (2.0 месеца). Честотата на пълния отговор (CR) на първична оценка на отговора (PRA), е по-висока в рамото с Pola + BR (40.0%) в сравнение с рамото с BR (17.5%). Средната продължителност на отговор (DoR) е 12.6 месеца в рамото с Pola + BR и 7.7 месеца в рамото с BR. Данните от междинен анализ от март 2019 г. показват, че при средно време на проследяване за фаза 1b (Pola+BR) и фаза 2 (Pola+BR спрямо BR) кохорти е било 46 месеца и 30 месеца, респективно. Средна продължителност на отговора е 44,6 месеца, средна PFS е 24,3 месеца, OS не е достигната. Значителните ползи в показателите за преживяемост с Polatuzumab vedotin+BR персистират и при по-дългото проследяване: 2-годишната PFS е 28.4% и 2-годишната OS е 38.2% за пациентите с Polatuzumab vedotin+BR рандомизираната кохорта.

Забележителен отговор към терапията се наблюдава независимо от линиите на терапия и рефрактерния статус. По-голямата част от отговорилите пациенти постигат пълен отговор. В обединената популация Polatuzumab vedotin+BR средната PFS е в рамките от 5.1–13.4 месеца и среден OS в рамките от 7.6–32.0 месеца.

Данни за безопасност

Най-често съобщаваните ($\geq 30\%$) НЛР при пациенти, лекувани с Polivy в комбинация с BR, са анемия (31,8%), тромбоцитопения (32,5%), неутропения (45,7%), диария (35,8%), гадене (33,1%) и периферна невропатия (30,5%), пирексия (33,3%). Сериозни нежелани реакции са съобщени при 42,4% от пациентите, лекувани с Polivy плюс BR, сред които са фебрилна неутропения (10,6%), сепсис (9,9%), реакции, свързани с



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



инфузията (11,3%), пневмония (8,6%) и пирексия (7,9%). НЛР, водеща до преустановяване на схемата на лечение при >5% от пациентите, е тромбоцитопения (6,0%).

Данни за сравнителни алтернативи

Здравната технология Polivy (polatuzumab vedotin) в комбинация с bendamustine и rituximab е показана за лечение на възрастни пациенти с рецидивиращ/рефрактерен DLBCL, които не са подходящи за трансплантация на хематопоеични стволови клетки.

Избрани са сравнителните алтернативи:

- rituximab + bendamustine;
- rituximab ± gemcitabine-oxaliplatin.

Фармако-икономически показатели

Публикувани оценки на здравната технология, извършени от държавни институции за целите на друга национална система на здравеопазване

Проведена е оценка на здравната технология от TLV (Швеция), NICE (Великобритания), IQWiG (Германия) и HAS (Франция). Държавните институции TLV, NICE, IQWiG дават положителна оценка на Polivy. HAS не препоръчва включването на Polivy в списъка с реимбурсирани лекарствени продукти за болнична употреба.

Приложен анализ

Приложени са анализите разход-ефективност и разход-ползност. Измерители на резултатите са спечелени години живот (LYG) и спечелени години живот, съобразени с качеството (QALY). Перспективата на анализа е тази на заплащащата институция - Национална здравноосигурителна каса (НЗОК). Времевият хоризонт е 45 години. Здравните ползи и разходите са дисконтирани с годишен дисконтов фактор от 3,5%. Използван е модел на преживяемостта (partitioned survival model), който включва три здравни състояния – „преживяемост без прогресия“ (PFS), „Прогресия“ и „Смърт“ (абсорбиращо здравно състояние). За оценка на несигурността на входящите данни в модела, е проведен вероятностен и еднопосочен анализ на чувствителността. За сравнителна алтернатива е избрана терапията bendamustine+rituximab (BR). Оценяваната здравна технология polatuzumab vedotin в комбинация с bendamustine+rituximab (BR) води до по-високи разходи за заплащащата институция, които са съпроводени със значително по-високи здравни ползи. Комбинираната терапия с polatuzumab vedotin е разходно-



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



ефективна спрямо bendamustine и rituximab. За времеви хоризонт до живот терапията с polatuzumab vedotin подобрява преживяемостта без прогресия и общата преживяемост на пациентите.

Анализи на подгрупи

Не е провеждан анализ на подгрупи.

Разходи за оценяваната здравна технология

Оценени са директни медицински разходи – за лечение със сравнителните алтернативи, за последващо лечение, за приложение, за амбулаторно наблюдение, за нежелани лекарствени реакции и за палиативни грижи. Не са взети предвид непреки разходи, дължащи се на загуби на производителността, пътни разходи и други разходи на трети страни.

Анализ на бюджетното въздействие

Анализът на бюджетното въздействие е проведен от гледна точка на заплащащата институция - НЗОК. Времевият хоризонт е 5 години. Очакваният брой пациенти за първата година е 8, а за петата е 30. Анализът на бюджетното въздействие показва увеличение на разходите за НЗОК за петгодишен период, като не са взети предвид споразумения за споделяне на риска и схеми за достъп на пациентите.

Заклучение

Лекарственият продукт polatuzumab vedotin в комбинация с BR увеличава общата преживяемост и преживяемостта без прогресия, както и понижава риска от смърт при проблемна група пациенти с рецидивиращ и/или рефрактерен агресивен DLBCL. Тези допълнителни ползи са съпроводени с положително бюджетно въздействие и увеличаване на разходите за заплащащата институция НЗОК при включването на polatuzumab vedotin в комбинация с rituximab i.v. + bendamustine в Позитивния лекарствен списък.