

**Liečivo polatuzumab vedotín (POLIVY) v kombinácii s rituximabom,
cyklofosfamidom, doxorubicínom a prednizónom na liečbu dospelých
pacientov s predtým neliečeným difúznym veľkobunkovým lymfómom z
B-buniek (DLBCL)
projektový protokol**

Typ projektu: Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie

(Číslo žiadosti: 26925, 26926; ATC skupina: L01FX14 (L01XC37); ŠÚKL kód: 5862D, 3475D).

Zadávatel: Úloha na základe § 3, ods. 1, zákona č. 358 z roku 2021.

Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia: do 17.3.2023*

Vedúci projektu: Daniel Kozák, M.Sc.

Tím projektu: Mgr. Viktor Varga, PhD., MUDr. Matej Palenčár

* Poznámka: keďže NIHO má na hodnotenie technológie 130 dní od začatia plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia, ako predpokladaný termín dokončenia uvádzame deň, ktorý je 130 dní potom, ako držiteľ registrácie doplnil všetky náležitosti žiadosti. Predpokladaný termín je ovplyvnený výzvami zo strany MZ SR v súlade s § 75, ods. 7, zákona 363/2011 Z.z. a preto bude predpokladaný termín dokončenia hodnotenia v čase aktualizovaný. Skutočný termín zverejnenia hodnotenia môže z uvedených dôvodov byť skorší aj neskorší ako predpokladaný. Aktuálny rozhodný deň pre plynutie lehoty na vydanie odborného odporúčania NIHO pre liečivo polatuzumab vedotín (POLIVY) v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z.z. je deň doplnenia podania, t.j. 7.11.2022. V súlade s §77 zákona 363/2011 Z.z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 08.11.2022), t.j. termín 17.03.2023

Upozornenie pre pacienta!

Liek POLIVY aktuálne **nie je** na Slovensku štandardne preplácaný. Liek POLIVY je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek POLIVY zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 17.3.2023** (ak nedôjde k prerušeniu konania) na webovom sídle inštitútu (www.niho.sk). **Rozhodnutie** o preplatení alebo nepreplatení lieku vydá Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR). Rozhodnutie bude zverejnené na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/26925>.

Zámerom tohto projektového protokolu je **transparentne informovať** odbornú aj laickú verejnosť **o prebiehajúcom hodnotení** lieku POLIVY. Zdôrazňujeme, že informácie obsiahnuté v tomto protokole **nepredstavujú ani nenahrádzajú** konzultáciu s Vaším lekárom! V prípade otázok ohľadom Vašej liečby, kontaktujte svojho ošetrojúceho lekára.

NIHO je nezávislý poradný orgán MZ SR a zo zákona vykonáva vedecko-poradenskú činnosť na základe metód medicíny založenej na dôkazoch. NIHO vydáva odporúčania pre MZ SR, ale **nie je** rozhodovacím orgánom.

Problematika:

Lymfóm je zhubné nádorové ochorenie, ktoré vzniká malígnou transformáciou lymfocytov. Lymfocyty patria medzi špecifické druhy bielych krvných buniek, ktoré sú zodpovedné za protilátkovú imunitu. Podľa platnej klasifikácie nádorov hematopoetického a lymfoidného tkaniva Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO) z roku 2016 sa malígne lymfómy delia na Hodgkinov lymfóm (10%) a veľkú skupinu non-Hodgkinových lymfómov (NHL) (90% všetkých malígnych lymfómov).

Difúzny veľkobunkový lymfóm vzniká množením stredne veľkých až veľkých B-lymfocytov (DLBCL) a je najčastejšie sa vyskytujúcim sa typom NHL. Ide o najčastejšie sa vyskytujúci typ lymfómu u dospelých a tvorí približne 1/3 NHL. Základným symptómom DLBCL je rastúca nádorová masa, ktorá je schopná vzniknúť prakticky v každom orgáne alebo tkanive v tele. Približne 60% prípadov má pôvod v lymfatických uzlinách. Ako prvý príznak DLBCL sú často zväčšené lymfatické uzliny v rôznych oblastiach (krk, slabiny, podpazušie), ktoré nebolia a sú tuhšie na pohmat. Cieľom terapie je navodenie úplného vyliečenia ochorenia, pretože pacienti s DLBCL u ktorých ochorenie za 24 mesiacov od ukončenia 1. línie liečby nesprogreďovalo, prežívajú dlhodobo a považujú sa za vyliečených.

Polatuzumab vedotín (skr. POLA) je zložený z monoklonálnej protilátky namierenej proti CD79b (súčasť receptora na povrchu B-lymfocytov) a z liečiva. Úlohou tohto konjugátu je prednostne dopraviť silnú antimitotickú látku (monometylauristatín E alebo „MMAE“) do B-lymfocytov, čo má za následok naviazanie sa na mikrotubuly, zabránenie bunkového delenia a následne usmrtenie malígnych B-lymfocytov.

Liek POLIVY je určený pre dospelých pacientov so závažnejším priebehom doteraz neliečeného DLBCL, u ktorých je riziko progresie ochorenia. POLIVY bol schválený EMA v predmetnej indikácii v krajinách EÚ v 03/2022. V roku 2018 mu bola udelená orphan deznácia. Držiteľ registrácie (DR) podal žiadosť o zaradenie POLIVY do zoznamu kategorizovaných liekov SR v predmetnej indikácii dňa 31.10.2022 a žiada o kategorizáciu dvoch typov balenia – 30 mg a 140 mg. Balenie obsahuje 1x prášok na infúzny koncentrát. DR žiada o indikáciu POLIVY v kombinácii s rituximabom (R), cyklofosfamidom (C), doxorubicínom (H) a prednizónom (P) (tzv. Pola+R-CHP).

Cieľ:

Vytvoriť podklad pre kategorizačnú komisiu Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky na rozhodnutie ministerstva vo veci kategorizácie. Podklad bude pozostávať z jedného hodnotenia.

Výskumné otázky:

1. Je liečivo polatuzumab vedotín (liek POLIVY) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v patientskej populácii dospelých ľudí s predtým neliečeným DLBCL účinnejší a bezpečný na úrovni ukazovateľov pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiadúce účinky?
2. Spĺňa liečivo polatuzumab vedotín (liek POLIVY) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva polatuzumab vedotín (liek POLIVY)?

Tabuľka 1: PICO-kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (z angl. Population)	Diagnóza: • Difúzny B-veľkobunkový non-Hodgkinov lymfóm (DLBCL) • MKCH-10¹: C83.3 • MeSH²: Diffuse Large-Cell Lymphoma, Non-Hodgkin, Lymphoma Populácia podľa EMA: • Dospelí ľudia s difúznym B-veľkobunkovým non-Hodgkinovým lymfómom, ktorí predtým naň neboli liečení Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu: • Dospelí ľudia s difúznym B-veľkobunkovým non-Hodgkinovým lymfómom, ktorí predtým naň neboli liečení. Pacienti musia mať skóre IPI (<i>International prognostic index</i>) 3-5 a ECOG výkonnostný stav 0-2. • Liečba je hradená v kombinácii s rituximabom (R), cyklofosfamidom (C), doxorubicínom (H) a prednizónom (P) (tzv. Pola+R-CHP)³ do progresie ochorenia, maximálne 6 cyklov kombinovanej liečby a ďalších 2 cyklov rituximabu v monoterapii. • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. • Preskripčné obmedzenie: „ONK“
Intervencia (z angl. Intervention)	• Polatuzumab vedotín (POLA) je konjugát protilátky a liečiva, ktorý obsahuje humanizovanú imunoglobulín G1 anti-CD79b monoklonálnu protilátku a silné antimitotické činidlo monometyl auristatín E (MMAE). • POLA sa viaže na CD79b, povrchový antigén obmedzený na väčšinu zreých B-bunkových malignít vrátane DLBCL. • MMAE je silný analóg dolastatínu 10, ktorý prejavuje svoju cytotoxicitu väzbou na mikrotubuly, inhibuje polymerizáciu mikrotubulov, bunkové delenie a má indukovať apoptózu. • DR žiada o kategorizáciu liečiva v kombinácii s R, C, H a P (v tzv. režime Pola+R-CHP)³ • DR žiada o kategorizáciu liečiva v dvoch typoch balenia – 1x 30 mg (plc ifc) a 1x 140 mg (plc ifc) MeSH: Polatuzumab vedotín, Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Prednisone
Komparátor (z angl. Control)	• R-CHOP⁴ je režim zložený z liečiv rituximab, cyklofosfamid, doxorubicín, vinkristín a prednizón Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liekov ako liečebných režimov DLBCL na Slovensku budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi. MeSH: Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, Prednisone
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	Mortalita • OS (overall survival; celkové prežívanie)

¹ Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10). Nádory (C00-D48).

² MeSH z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Slúži na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

³ Pola+R-CHP – Polatuzumab vedotín (Pola), rituximab (R), cyklofosfamid (C), doxorubicín (H) a prednizón (P)

⁴ R-CHOP – Rituximab (R), cyklofosfamid (C), doxorubicín (H), vinkristín (O) a prednizón (P)

	Morbidita • PFS (progression-free survival; prežívanie bez progresie) • CR (complete response; kompletná odpoveď) • DFS (disease free survival; prežívanie bez ochorenia) Kvalita života • Merané cez EORTC QLQ-C30⁵ a FACT-Lym⁶ Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.
Bezpečnosť	Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov: • nežiadúce účinky stupňa 3, 4, 5 Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov: • nežiadúce účinky stupňa 1 a 2 Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu
Bezpečnosť	RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálne, patientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

⁵ EORTC QLQ-C30 = dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny na zhodnotenie kvality života pacientov s rakovinou (z angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; dotazník má 30 otázok).

⁶ FACT-Lym – dotazník Functional Assessment of Cancer Therapy - Lymphoma

Metodický postup

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované EHA⁷-ESMO a odporúčania UpToDate
- Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov; PubMed, MEDLINE, The Cochrane Library, INAHTA International HTA Database).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL⁸)
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC⁹, IQWiG¹⁰, CADTH¹¹, HAS¹², ZIN¹³)
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií, SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje)
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL)
- V prípade absentujúceho ekonomického hodnotenia v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC, CADTH, ZIN)
- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií, výsledky hodnotenia, SPC a ďalšie zdroje.

⁷ [EHA](#) z angl. European Hematology Association.

⁸ [SÚKL](#) z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

⁹ [SMC](#) z angl. Scottish Medicines Consortium.

¹⁰ [IQWiG](#) z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

¹¹ [CADTH](#) z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

¹² [HAS](#) z fran. La Haute Autorité de Santé.

¹³ [ZIN](#) z hol. Zorginstituut Nederland.

Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

Prečo pri hodnotení klinického prínosu používame aj hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií?

- Zohľadnenie hodnotení klinického prínosu zahraničnými HTA inštitúciami nám umožňuje predchádzať prípadnej duplicitnej práci. Môže sa stať, že hodnotíme rovnakú technológiu v porovnaní s tými istými komparátormi, ako to už v minulosti urobila zahraničná inštitúcia. V tomto prípade môžeme čerpať z jej hodnotenia a ďalej sa viac zamerať na literatúru, ktorá bola k téme publikovaná neskôr. Budovanie na systematických hodnoteniach iných HTA inštitúcií je štandardnou praxou aj v zahraničí.

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

- NICE je celosvetovo uznávaná európska HTA inštitúcia, ktorá publikuje metodicky veľmi kvalitné a rozsiahle hodnotenia v angličtine (tzv. „committee papers“ obsahujú zvyčajne stovky strán analýzy relevantných aspektov).
- SÚKL hodnotenia sú Slovensku kontextovo najpríbuznejšie vďaka podobnej klinickej praxi, epidemiológii aj legislatívnym prvkom.
- Ďalšie inštitúcie boli vybrané na základe používanej metodiky, rozsahu informácií v publikovaných hodnoteniach a jazyku hodnotení.

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

- Zahraničné HTA inštitúcie sa štandardne vyjadrujú k otázkam nastavenia ekonomického modelu, ktoré sú plne relevantné aj pre slovenskú žiadosť. NICE napríklad často na základe svojej hĺbkovej expertízy a kapacít identifikuje závažné nedostatky modelu a navrhne riešenie, ktoré hodnovernejšie zodpovedá očakávanému vývoju. Opravy relevantných nedostatkov môžu ovplyvniť výsledky nákladovej efektívnosti, poukázať na vyššiu potrebnú zľavu, a teda priniesť úsporu verejných prostriedkov. Zahraničné zistenia preto pre nás predstavujú tipy, na ktoré aspekty modelovania máme klásť zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.