

Forma patvirtinta
Valstybinės vaistų kontrolės
tarnybos prie Lietuvos Respublikos
sveikatos apsaugos ministerijos
viršininko 2021 m. lapkričio 12 d.
įsakymu Nr. (1.72E)1A-1418
(Valstybinės vaistų kontrolės
tarnybos prie Lietuvos Respublikos
sveikatos apsaugos ministerijos
viršininko 2022 m. d.
įsakymo Nr. redakcija)

**REKOMENDACIJA DĖL VAISTINIO PREPARATO LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS VAISTINIŲ PREPARATŲ IR MEDICINOS
PAGALBOS PRIEMONIŲ KOMPENSAVIMO KOMISIJAI**

**Columvi 2,5 koncentratas infuziniam tirpalui
Columvi 10 mg koncentratas infuziniam tirpalui**

Glofitamabas

STV 208

1. BENDROJI DALIS

1.1	Pareiškėjas	UAB „Roche Lietuva”
1.2	Registracijos data	2023 m. liepos 7 d.
1.3	Paraiškos tipas (pagal vaistinio preparato registracijos tipą, įtvirtintą Direktyvos 2001/83/EB straipsiuose)	<input checked="" type="checkbox"/> 8.3 str. (pilna byla, pagrįsta savais tyrimais) <input type="checkbox"/> 10 a str. (pripažintas medicininis vartojimas) <input type="checkbox"/> 10.1 str. (generinis) <input type="checkbox"/> 10.3 str. (hibridinis)
1.4	Ar vaistinis preparatas įrašytas į Bendrijos retųjų vaistinių preparatų registrą?	<input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2023 m. birželio 10 d.
1.5	Teikiama (-os) kompensuoti registruota (-os) vaistinio preparato indikacija (-os), TLK kodas	Columvi monoterapija skirta recidyvavusia ar atsparia difuzine didelių B ląstelių limfoma (DDBLL) sergančių suaugusių pacientų gydymui, kuriems anksčiau buvo skirti du ar daugiau sisteminio poveikio gydymo būdų TLK-10 AM - C83.3, C85.2
1.6	Teikiamos skyrimo sąlygos	-

1.7	Palyginamasis gydymas	Bendamustinas su/be rituksimabo (tinkamas)
-----	-----------------------	--

1.8 Kitų valstybių atsakingų institucijų atlikto Sveikatos technologijų vertinimo (toliau – STV) išvados

STV agentūros pavadinimas, šalis	STV vertinimas atliktas	Klinikinio vertinimo išvada	Farmakoekonominio vertinimo išvada
Nacionalinis sveikatos ir klinikinės kompetencijos institutas, Didžioji Britanija (angl. <i>National Institute for Health and Care Excellence, NICE</i>)	<input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2023 m. spalio 17 d.	Palyginimas parodė, kad glofitamabas buvo veiksmingesnis už BR pagal visus įvertintus veiksmingumo rezultatus (PFS, OS, bendrą atsaką ir visišką remisiją; čia negalima pateikti tikslių rezultatų, nes bendrovė juos laiko konfidencialiais). Komitetas padarė išvadą, kad nepaisant tam tikrų susirūpinimo dėl apibendrinimo ir mažo efektyvaus imties dydžio, palyginimas buvo pagrįstas ir parodė, kad glofitamabas buvo veiksmingesnis už BR.	
Kanados sveikatos technologijų agentūra (angl. <i>Canadian health Technology Assessment agency, CADTH</i>)	<input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2024-01	CADTH pCODR ekspertų peržiūros komitetas (PERC) rekomenduoja kompensuoti glofitamabo išlaidas suaugusiems pacientams, sergantiems recidyvuojančia arba refrakterine difuzine stambųjų B ląstelių limfoma (DLBCL), nenurodyta kitaip, DLBCL, atsiradusia dėl folikulinės limfomos (trFL) arba pirminės tarpuplaučio B ląstelių limfomos, kuriems taikoma dvi ar daugiau sisteminės terapijos (PMBCL). arba negali gauti terapijos CAR-T ląstelėmis arba anksčiau buvo taikyta CAR-T ląstelių terapija.	
Nacionalinis farmakoekonomikos centras, Airija (angl. <i>National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE</i>)	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne Click here to enter a date.		

2. KLINIKINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Ne Hodžkino limfoma (NHL) yra vienas iš labiausiai paplitusių hematologinių piktybinių navikų. Tai nevienalytė limfoidinės sistemos limfoproliferacinių sutrikimų grupė. Difuzinė didelių B ląstelių limfoma (DDBLL) yra nevienalytė liga, ir labiausiai paplitęs histologinis NHL potipis, kuris sudaro iki 40 % visų naujai diagnozuotų NHL atvejų. Natūrali agresyvių limfomų, tokių kaip DDBLL, eiga pasižymi greitesniu progresavimu ir sumažėjusiu išgyvenamumu, palyginti su indolentine NHL. DDBLL dažnis didėja su amžiumi, o liga paprastai pasireiškia vyresniems nei 60 metų suaugusiems (ypač 65–74 metų amžiaus grupėje). JK vidutinis DDBLL pacientų amžius diagnozuojant yra 70,2 metų. Nepaisant to, DDBLL gali pasireikšti ir jaunesniems pacientams, įskaitant jaunos suaugusiuosius ir vaikus. Senyvų pacientų, sergančių DDBLL, prognozė ir rezultatai yra prastesni nei jaunesnių pacientų, net ir taikant panašų gydymą.

Remiantis tarptautinėmis Nacionalinio išsamaus vėžio tinklo (NCCN) gairėmis, DDBLL glofitamabas yra rekomenduojamas kaip trečios eilės gydymas pacientams, kuriems 2 prieš tai taikyti

sisteminio gydymo būdai yra neveiksmingi, taip pat ir pacientams, kurių būklė progresavo po CAR-T terapijos ar AutoKCLT, arba CAR-T terapija jiems netinkama.

Nesant tiesioginių glofitamabo palyginimo duomenų, ir siekiant įvertinti santykinį glofitamabo veiksmingumą (remiantis pagrindine NP30179 tyrimo kohorta) Pareiškėjas atliko netiesioginį gydymo palyginimą.

Pagal pareiškėjo atliktą sisteminę literatūros apžvalgą, viena iš dažniausiai gaunamų 3L+ DLBCL R-chemoterapijos modifikacijų pasaulyje ir ES yra R-GemOX. Pareiškėjas nesant kokybiškų, ir palyginimui su glofitamabo kohorta tinkamų publikuotų duomenų, palyginimui pasirinko duomenis apie kitos chemoterapijos su/be rituksimabu gydymo duomenis, - bendamustinu su/be rituksimabo (BR) efektyvumą, kaip reprezentuojančius bet kokį rituksimabo-chemoterapijos variantą. Netiesioginio palyginimo analizėje palyginamasis, bendamustinas su/be rituksimabo, atitinka įprastinę klinikinę praktiką Lietuvoje.

Buvo atliktas netiesioginis palyginimas remiantis dviem tyrimais: polinkio balų analizė (PSA) ir pakoreguotu netiesioginiu palyginimu (MAIC). MAIC buvo pasirinktas kaip tinkamas metodas, atsižvelgiant į duomenų struktūrą ir galimą šališkumą. Papildomai atlikta PSA, dėl mažos imties ir išlikusio pacientų pogrupių disbalanso nebuvo pagrindinė analizė, jos duomenys buvo naudojami kaip papildomi, iliustraciniai duomenys.

Nepaisant tam tikrų neapibrėžtumų dėl netiesioginio palyginimo būdo ir mažos tyrimo imties daroma išvada, kad gydymas glofitamabu galimai yra veiksmingesnis lyginant su įprasta klinicine praktika Lietuvoje. Manoma, kad šis gydymas bus geresnė alternatyva bendamustino ir rituksimabo deriniui, kai kitokie nei chemoterapija gydymo būdai yra netinkami.

3. FARMAKOEKONOMINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Farmakoekonominė analizė atliekta siekiant įvertinti glofitamabo monoterapijos kaštų naudingumą pacientams, sergantiems recidyvavusia ar atsparia difuzine didelių B ląstelių limfoma (DDBLL), kuriems anksčiau buvo skirti du ar daugiau sisteminio poveikio gydymo būdų, kurių būklė progresavo po CAR-T terapijos ar AutoKCLT, arba CAR-T terapija jiems netinkama. Pacientų populiacija atitinka NP30179 klinikinio tyrimo D3, D5 ir D2 pogrupių populiaciją.

Glofitamab gydymas pradedamas obinutuzumabu 1000 mg, tada skiriamas laipsniškai didinant dozę (2,5 mg → 10 mg → 30 mg kas 3 sav.), iki 12 ciklų. Kaip nurodyta klinikinio vertinimo dalyje, pagal pareiškėjo atliktą sisteminę literatūros apžvalgą, viena iš dažniausiai gaunamų 3L+ DLBCL R-chemoterapijos modifikacijų pasaulyje ir ES yra R-GemOX (gemcitabinas su oksaliplatina ir su/be rituksimabo). Pareiškėjas, nesant kokybiškų, ir palyginimui su glofitamabo kohorta tinkamų publikuotų duomenų, palyginimui pasirinko duomenis apie kitos chemoterapijos su/be rituksimabu gydymo duomenis, - bendamustinu su/be rituksimabo (BR) efektyvumą, kaip reprezentuojančius bet kokį chemoterapijos su/be rituksimabu variantą. Tokią prielaidą pareiškėjas pagrindė pateikta identifikuota publikacija, apie tai, kad šių dviejų gydymo schemų efektyvumas yra labai panašus.

Pareiškėjas taikė netiesioginį palyginimą remiantis dviem tyrimais: polinkio balų analize (PSA) ir pakoreguotu netiesioginiu palyginimu (MAIC), kad supanašintų pacientų populiacijas, gautas iš skirtingų klinikinių tyrimų. Bendamustinas nėra įtrauktas į kompensuojamųjų vaistinių preparatų sąrašus Lietuvoje, dėl šios priežasties Tarnyba negalėjo įvertinti šio gydymo sugeneruojamų kaštų Lietuvoje. Įvertinus didelį galimų palyginamųjų gydymų pasirinkimą, kuris yra parenkamas individualiai pacientui pagal paciento būklę, gydančio centro patirtį, toksiškumo profilį, ligos ypatybes, ir Pareiškėjui įrodžius panašų bendamustino be/su rituksimabu ir kitų chemoterapijų

rituksimabo pagrindu efektyvumą, analizėje vertinama palyginamojo gydymo sugeneruojamus kaštus, Tarnyba vertino gemcitabino, rituksimabo ir oksaliplatinos kaštus.

Analizėje taikomas suskirstytos išgyvenamumo analizės (PSM) modelis. PSM modelyje yra trys sveikatos būklės, tai yra: išgyvenamumas be įvykių (PFS), ligos progresija (PS), bei mirtis (*Death*). Modelyje būklių perėjimas apskaičiuojamas pagal IBĮ (išgyvenamumo be įvykių) ir BI (bendro išgyvenamumo) kreives, remiantis klinikinio tyrimo duomenimis. Siekiant įvertinti struktūrinę neapibrėžtį modelyje, buvo atlikta platesnė scenarijų analizė, apimanti skirtingas ekstrapoliacinių kreivių kombinacijas, kuriose kiekvienam perėjimui iš sveikatos būsenų buvo pritaikytos skirtingos parametrinės funkcijos.

Tarnyba atnaujino Pareiškėjo prielaidas bei pateiktus. Tarnyba analizėje taikė glofitamabo palyginimą su rituksimabo pagrindu skirta chemoterapija (konkrečiai – R-GEMOX režimu), pakoregavo ekstrapoliacinių išgyvenamumo kreivių pasirinkimus (OS: glofitamab – Gompertz, R-GEMOX – log-normal; PFS: abiem režimams – generalizuota gamma), netaikė ilgalaikės remisijos ar išgyvenamumo prielaidos, o kaip tinkamiausią TTOT parametrinę kreivę naudojo generalizuotą gamma, remdamasi vizualiniu atitinkamumu bei AIC ir BIC rodikliais. Be to, Tarnyba atnaujino kaštus pagal naujausią prieinamą informaciją: modelyje įtraukė atnaujintus gydymo kaštus bei konfidencialių susitarimų su VLK kainas, nepageidaujamų reiškinių valdymo kaštus perskaičiavo pagal DRG metodologiją, o sekančių gydymo eilių pasiskirstymą pakoregavo pagal Lietuvoje kompensuojamą gydymą - nesant pagrindimo, sekančių eilių terapijų pasiskirstymą suvienodino tarp pacientų grupių.

Scenarijų analizėje gauti ICER rezultatai svyruoja intervale nuo ***** iki *****eurų, todėl vertiname, jog pagrindinio atvejo analizės scenarijus negali būti laikomas nei konservatyviu, nei tiksliai atspindinčiu visą galimų baigčių spektrą. Tai rodo, kad analizė pasižymi tam tikru neapibrėžtumu. Vis dėlto referencinė kaštų naudingumo riba nėra viršijama, todėl laikome, jog glofitamabas gali būti pripažintas kaštams naudingas gydymo pasirinkimas, tačiau siekiant sumažinti klaidingo teigiamo sprendimo priėmimo riziką, manome, jog būtų pagrįsta svarstyti mažesnę glofitamabo kainą.

3.1 Ekonominės analizės rezultatas

Rezultatai	
Kaštų skirtumas	*****
Papildomi gyvenimo metai (LY)	*****
Papildomi kokybiški gyvenimo metai (QALY)	*****
ICER už LY	*****
ICER už QALY	*****
Referencinė kaštų naudingumo vertė	*****

ICER – (*angl. incremental cost-effectiveness ratio*) inkrementinis kaštų naudingumo koeficientas; LY – (*angl. life years*) gyvenimo metai; QALY- (*angl. quality adjusted life years*) kokybiški gyvenimo metai.

4. PACIENTŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

Pacientų organizacijos pozicija pateikta. Žr. priedą.

Pacientų organizacijos pozicija nepateikta.

5. GYDYTOJŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

Gydytojų specialistų organizacijos pozicija pateikta. Žr. priedą.

Gydytojų specialistų organizacijos pozicija nepateikta.

6. IŠVADA

Palyginamasis veiksmingumas	
<input checked="" type="checkbox"/> 29.1.1 yra didesnis, lyginant su įprasta klinikiška praktika	<input type="checkbox"/> 29.1.3 yra neįrodytas kaip didesnis ar iš esmės nesiskiriantis, lyginant su įprasta klinikiška praktika
<input type="checkbox"/> 29.1.2 iš esmės nesiskiria, lyginant su įprasta klinikiška praktika	<input type="checkbox"/> 29.1.4 yra mažesnis, lyginant su įprasta klinikiška praktika
	<input type="checkbox"/> 29.1.5 pateikti duomenys apie palyginamąjį veiksmingumą yra netinkami vertinti
Kaštų naudingumas	
<input checked="" type="checkbox"/> 29.2.1 atitinka referencinę naudingumo vertę taikant arba netaikant PGS	<input type="checkbox"/> 29.2.3 neatitinka referencinės naudingumo vertės taikant arba netaikant PGS
	<input type="checkbox"/> 29.2.5 pateikti duomenys apie kaštų naudingumą yra netinkami vertinti
<input type="checkbox"/> Vykdamas Aprašo <17 ³ .1><17 ³ .2><17 ³ .3> punktą vaistinio (-ų) preparato (-ų) ekonominis vertinimas neatliekamas, išvados dėl kaštų naudingumo neteikiamos	

7. REKOMENDACIJA

Vadovaujantis Vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo, patvirtinto Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymu Nr. V-159 „Dėl vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“, punktu 30¹.1. kai vertinimo išvados atitinka Aprašo 29.1.1 ir 29.2.1 papunkčiuose numatytas sąlygas arba Aprašo 29.1.2 ir 29.2.2 papunkčiuose numatytas sąlygas, teikiama rekomendacija *kompensuoti* vaistinį preparatą pagal paraišką nurodytą indikaciją (arba jos dalį) su skyrimo sąlygomis, netaikant PGS.

8. SKYRIMO SĄLYGOS

Terapinės indikacijos

Columvi monoterapija skirta recidyvavusiai ar atspariai difuzinei didelių B ląstelių limfoma (DDBLL) sergančių suaugusių pacientų gydymui, kuriems anksčiau buvo skirti du ar daugiau sisteminio poveikio gydymo būdų.

Skyrimo sąlygos

Skiriamas monoterapijai recidyvavusia ar atsparia difuzine didelių B ląstelių limfoma sergantiems suaugusiems pacientams, kuriems anksčiau buvo skirti du ar daugiau sisteminio poveikio gydymo būdų ir kurių būklė progresavo po CAR-T terapijos ar autologinės transplantacijos arba CAR-T terapija jiems netinkama.