

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 2025 m. d.
įsakymo Nr. redakcija)

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

Jaypirca 100 mg plėvele dengtos tabletės

Pirtobrutinibas

Paraiškos numeris STV-214A

I. BENDROJI DALIS

1.1	Pareiškėjas/ pareiškėjo atstovas	UAB Eli Lilly
1.2	Vaistinio preparato registracijos data	2021 m. birželio 21 d. EU/3/21/2450
1.3	Vaistinio preparato registracijos teisinis pagrindas (Direktyvos 2001/83/EB str.)	<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) <input type="checkbox"/> 10.4 str. (panašus biologinis)
1.4	Ar vaistinis preparatas įrašytas į Bendrijos retųjų vaistinių preparatų registrą?	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne Data: Click here to enter a date. Nr.
1.5	Ar atliktas bendras klinikinis vertinimas (Europos Parlamento ir Tarybos reglamentas (ES) 2021/2282)	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne Data: Click here to enter a date.

1.6	Teikiama kompensuoti terapinė indikacija Kodas pagal TLK-10 AM	Jaypirca monoterapija skirta gydyti suaugusiems pacientams, sergantiems atsinaujinančia arba atsparia mantijos ląstelių limfoma (MLL), kurie pirmiau buvo gydyti Brutono tirozino kinazės (BTK) inhibitoriumi. ¹ C83.1
1.7	Teikiamos skyrimo sąlygos	Kompensuoti pagal registruotas indikacijas: suaugusiems pacientams, sergantiems atsinaujinančia arba atsparia mantijos ląstelių limfoma, kurie pirmiau buvo gydyti Brutono tirozino kinazės (BTK) inhibitoriumi.
1.8	Ekonominė analizė	<input type="checkbox"/> Kaštų naudingumo analizė <input checked="" type="checkbox"/> Kaštų mažinimo analizė <input type="checkbox"/> Neteikiama

1. KLINIKINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Mantijos ląstelių limfoma (TLK-10-AM) C83.1.– B ląstelių piktybinė liga, priskiriama ne Hodžkino limfomoms. Tai reta ir sunkiai gydoma limfomos forma, dažnai diagnozuojama jau pažengusioje stadijoje ir turinti blogą prognozę. Mantijos pavadinimas kilęs iš limfomos ląstelių morfologinio panašumo į mantijos zonos ląsteles sveikame limfiniame mazge apie folikulus. Mantijos ląstelių limfoma priskiriama indolentinėms ne Hodžkino limfomoms, tačiau jos eiga dažniausiai būna agresyvi, tik 10–15% ligonių būdingas lėtas ligos progresavimas. Mantijos ląstelių limfoma paprastai susergera 60–70 metų amžiaus žmonės. Vyrams tikimybė susirgti šia liga yra tris kartus didesnė nei moterims. Ligotumas mantijos ląstelių limfoma Lietuvoje sudaro apie 40 pacientų, per metus nustatoma 16 naujų ligos atvejų. Lietuvoje, pagal VLK ibrutinibo vertinimą, ibrutinibu per metus būtų gydoma apie 20 pacientų, 78% iš jų nutrauktų gydymą ir 47% iš jų galėtų gauti gydymą pirtobrutinibu. Pagal šiuos skaičiavimus pirtobrutinibas kasmet galėtų būtų skiriamas 7 pacientams.

Pagal LR Sveikatos apsaugos ministro įsakymą Dėl gydymo antigeno receptorių T ląstelėmis paslaugos teikimo ir apmokėjimo privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto lėšomis tvarkos aprašo patvirtinimo (2023 m. birželio 12 d., Nr. V-658), pacientai, sergantys atsparia ne Hodžkino limfomos forma, gali būti gydomi CAR-T terapija. Atsižvelgiant į įprastą Lietuvos klinikinę praktiką (bei Pareiškėjo siūlomą kompensuoti terapinę indikaciją, kai nustatoma progresuojanti MLL skiriant gydymą ibrutinibu (II eilės gydymas), didžiąjai pacientų daliai (apie 80 proc.) tinkamas palyginamasis gydymas yra CAR-T ląstelių terapija. Esant ligos progresijai po antros eilės gydymo ibrutinibu Lietuvoje skiriama CAR-T ląstelių terapija. CAR-T ląstelių terapijos skyrimą ribojantys veiksniai gali būti bloga funkcinė būklė ir (arba) ypatingai agresyviai ir greitai progresuojanti liga. Tokiu atveju skiriamas alternatyvus gydymas - chemoimunoterapija.

Pirtobrutinibas yra grįžtamasis ne kovalentine jungtimi prisijungiantis BTK inhibitorius. BTK – tai signalinis B ląstelių antigeno receptoriaus (BLAR) ir citokinų signalinių kelių receptoriaus baltymas. B ląstelėse BTK signalizacija suaktyvina B ląstelių proliferacijai, judėjimui, chemotaksei ir adhezijai būtinus kelius. Pirtobrutinibas prisijungia prie laukinio tipo BTK ir su BTK, turinčiu C481 mutacijų, todėl slopina BTK kinazės aktyvumą.

Tiesioginis palyginimas

Neteikiama.

Netiesioginis palyginimas

Paraiškoje pateiktas pagrindinių BRUIN 18001 (pirtobrutinibas) tyrimo rezultatų ir ZUMA-2 tyrimo (CAR-T) rezultatų supaprastintas palyginimas (*angl. Naïve comparison*).

Įvertinus pacientų charakteristikas, nustatyta, kad kiekvieno tyrimo populiacija atitinka Lietuvos pacientų sergančių atsparia mantijos ląstelių limfoma forma populiaciją, tačiau abiejų tyrimų populiacijos pasižymi dideliu heterogeniškumu viena kitos atžvilgiu dėl prieš tai taikytų terapijų skaičiaus, nustatytos ligos stadijos (III ar IV), taikytos kamieninių ląstelių transplantacijos, ligos paplėtimo ir MIPI balų. Palyginamųjų populiacijų heterogeniškumas lemia didelį neapibrėžtumą.

Įvertinus pateiktus duomenis, nustatyta, kad palyginamasis gydymas – CAR-T ląstelių terapija – atitinka įprastą klinikinę praktiką Lietuvoje.

Pateiktas supaprastintas atskirų klinikinių tyrimų rezultatų palyginimas parodė, kad gydymas CAR-T ląstelių terapija galimai yra veiksmingesnis, nei gydymas pirtobrutinibu.. Supaprastintas pagrindinių baigčių palyginimas rodo, kad taikant CAR-T ląstelių terapiją pacientų bendras išgyvenamumas yra 47,4 mėn. (95 proc. PI: 24,6-NA), o taikant pirtobrutinibą- 23,5 mėn. (95 proc.

PI: 15,9-NA). Absoliučiais skaičiais gydant pacientus CAR-T ląstelių terapija galima pasiekti dvigubai didesnę bendrą išgyvenamumą. Vertinant išgyvenamumo be ligos progresavimo (*angl. progression free survival, PFS*), taikant CAR-T ląstelių terapiją pacientai gali gyventi be ligos progresijos 24,0 mėn. (95 proc. PI: 10,1-48,2), taikant pirtobrutinibo monoterapiją - tik 7,4 mėn. (95 proc. PI: 5,3-13,3). Atsakas į gydymą ir atsako į gydymo trukmė taip pat ilgesni gydant CAR-T terapiją, nei pirtobrutinibu. Paraiškoje taip pat pripažįstama, kad CAR-T ląstelių terapija pranašesnė („*CAR-T therapy with brexucabtagene autoleucel demonstrates superior ORR, PFS, and OS to that observed for pirtobrutinib*“)

Vadovaujantis Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymu „Dėl vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“ 2002 m. balandžio 5 d. Nr. 159, patvirtintų Paraiškos įrašyti vaistinių preparatų į kompensavimo sąrašus rengimo taisyklių 140 punktu, palyginamajam veiksmingumui įvertinti netiesioginiame palyginime gali būti taikomas Butcher metodas arba kiti netiesioginiam palyginimui tinkami metodai – mišrus gydymų arba tinklinė metaanalizė (*angl. Network meta-analysis*). Pažymėtina, kad supaprastintas gydymo grupių palyginimas (*angl. Naïve comparison*) nerekomenduojamas sveikatos technologijų vertinimo gairėse (*Methodological Guideline for Quantitative Evidence Synthesis: Direct and Indirect Comparisons, Adopted on 8 March 2024 by the HTA CG pursuant to Article 3(7), point (d), of Regulation (EU) 2021/2282 on Health Technology Assessment*).

Atsižvelgiant į pateiktus klinikinius duomenis, laikoma, kad pirtobrutinibo nesiskirianti nauda palyginus su CAR-T terapija, neįrodyta. Nors galimai didesnis CAR-T ląstelių terapijos palyginamasis veiksmingumas nėra pagrįstas tiesioginio palyginimo ar tinkamu netiesioginio palyginimo analizių rezultatais palyginus su pirtobrutinibu, manoma, kad pirtobrutinibo ir CAR-T ląstelių terapijos efektyvumas nėra panašus. Paraiškoje nepateikta pagrindimo apie pirtobrutinibo efektyvumo panašumą į CAR-T ląstelių terapiją. Papildomas pareiškėjo argumentas, kad abiem gydymo būdams suteiktas vienodas įrodymų lygmuo (III) ir rekomendacijos lygis (A) nėra svarus. Pažymėtina, kad III lygmens įrodymai gauti remiantis prospektyvinės kohortos pagrindu, t.y. vienos šakos tyrimu, kuriuo sveikatos technologijos vertinimas negali būti grindžiamas.

Atsižvelgiant į pirmiau išdėstytą, pirtobrutinibo veiksmingumas galimai nusileidžia CAR-T ląstelių terapijos veiksmingumui.

2. EKONOMINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Vykdamas 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“ (toliau – Aprašas) 17² punktą, ekonominis vertinimas neatliekamas klinikinio vertinimo metu nustatčius, jog klinikinės dalies vertinimo išvada atitinka bent vieną iš tvarkos aprašo 29.1.3 - 29.1.5 papunkčiuose nurodytų sąlygų (šiuo atveju 29.1.3), tai laikoma esminiu Paraiškos trūkumu ir ekonominis vertinimas neatliekamas.

3. PACIENTŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

Pacientų organizacijos pozicija nepateikta.

4. SVEIKATOS PRIEŽIŪROS SPECIALISTŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

Sveikatos priežiūros specialistų organizacijos pozicija nepateikta.

5. IŠVADOS

Palyginamasis veiksmingumas	
<input type="checkbox"/> 29.1.1 yra didesnis, lyginant su įprasta klinikiška praktika	<input checked="" type="checkbox"/> 29.1.3 yra neįrodytas kaip 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

6. REKOMENDACIJA

Vadovaujantis Aprašo 30¹.3. papunkčiu rekomenduojama nekompensuoti vaistinio preparato pagal paraiškoje nurodytą indikaciją (arba jos dalį) su arba be skyrimo sąlygų, taikant arba netaikant PGS, kai vertinimo išvados atitinka Aprašo 29.1.3 papunktyje numatytą sąlygą.

4.3 Siūloma (-os) kompensuoti terapinės indikacijos ir skyrimo sąlygos

Terapinės indikacijos

Jaypirca monoterapija skirta gydyti suaugusiems pacientams, sergantiems atsinaujinančia arba atsparia mantijos ląstelių limfoma (MLL), kurie pirmiau buvo gydyti Brutono tirozino kinazės (BTK) inhibitoriumi.

Skyrimo sąlygos

Netaikoma.
