

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**

Adcetris, 50 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Brentuksimabas vedotinas

STV – 39

1. BENDROJI DALIS

1.1	Pareiškėjas	UAB Takeda
1.2	Registracijos data	2018 m. lapkričio 22 d.
1.3	Paraiškos tipas (pagal vaistinio preparato registracijos tipą, įtvirtintą Direktyvos 2001/83/EB straipsniuose)	<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 type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne
1.5	STV paraiškos pobūdis	<input checked="" type="checkbox"/> Pilna paraiška <input type="checkbox"/> Supaprastinta paraiška
1.6	Pareiškėjo teikiama (-os) kompensuoti vaistinio preparato indikacija (-os) Kodas pagal TLK-10 AM	Sisteminė anaplazinė didelių ląstelių limfoma (sADLL) ADCETRIS kartu su ciklofosfamidų, doksorubicinu ir prednizonu (CHP) yra skirtas gydyti suaugusiems pacientams, kuriems anksčiau nebuvo gydyta sisteminė anaplazinė didelių ląstelių limfoma (sADLL). C84.6 (anaplazinė didelių ląstelių limfoma, ALK teigiama)

		C84.7 (anaplazinė didelių ląstelių limfoma, ALK neigiama).
1.6	Pareiškėjo teikiamos skyrimo sąlygos	Pagal registruotą indikaciją.
1.7	Pareiškėjo teikiamas palyginamasis gydymas Tiesioginis palyginimas: <ul style="list-style-type: none"> ciklofosfamido, doksorubicino, vinkristino ir prednizolono derinys (CHOP) 	<input checked="" type="checkbox"/> Tinkamas <input type="checkbox"/> Netinkamas

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 2020 m. rugpjūčio 12 d.	Rekomenduojama gydymui su ciklofosfamidu, doksorubicinu ir prednizonu (CHP) suaugusiems pacientams, kuriems anksčiau nebuvo gydyta sisteminė anaplazinė didelių ląstelių limfoma (sADLL), jeigu bus pasiektas susitarimas dėl vaisto kainos.	
Kanados sveikatos technologijų agentūra (angl. <i>Canadian health Technology Assessment agency, CADTH</i>)	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne	Vertinimas pagal šią indikaciją neatliktas.	
Nacionalinis farmakoekonomikos centras, Airija (angl. <i>National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE</i>)	<input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2021 m. balandžio 23 d.	Rekomenduojama atlikti visą HTA siekiant įvertinti gydymo ir kaštų efektyvumą lyginant su šiuo metu taikomu standartiniu gydymu.	

2. KLINIKINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Sisteminė anaplazinė didelių ląstelių limfoma (sADLL) yra periferinės T-ląstelių limfomos (PTLL) potipis. sADLL – reta ir heterogeniška piktybinių navikų grupė, Europoje sudaranti ~20% visų PTLL atvejų. Europos šalių sergamumo sADLL rodiklis – 0,13 atv. iš 100,000 gyv. Remiantis VLK pateiktais duomenimis, 2019-2020 m. sergamumo rodiklis Lietuvoje – 0,39 atv. iš 100,000 gyv.

sADLL pasižymi greitai progresuojančia adenopatija ir sisteminio pobūdžio simptomais – karščiavimais, naktiniu prakaitavimu ir svorio kritimu. Dažni ir ekstranodaliniai pažeidimai – odos, kaulų, minkštųjų audinių, plaučių ir kepenų.

Naujausias sADLL gydymo rekomendacijas (klinikinės praktikos gaires) paskelbė *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN). 2020 m. lapkričio 2 d. publikuotose T-ląstelių limfomų klinikinės praktikos gairėse pirmos eilės ADLL gydymui pirmenybė teikiama BV+CHP (brentuksimabas vedotinas + ciklofosfamidai, doksorubicinas, prednizonas) deriniui (įrodymų lygmuo – 1). Kiti galimi pasirinkimai – CHOP (ciklofosfamidai, doksorubicinas, vinkristinas ir prednizonas), CHOEP (ciklofosfamidai, doksorubicinas, vinkristinas, prednizonas ir etopozidas) ir EPOCH (etopozidas, prednizonas, vinkristinas, ciklofosfamidai, doksorubicinas). 2020 m. rugpjūčio 12 d. publikuotose NICE pirmos eilės sADLL gydymo brentuksimabo vedotino deriniu su CHP gairėse teigiama, kad standartinis sADLL pirmos eilės gydymas - CHOP. Lietuvos Respublikoje nėra galiojančio sADLL gydymo teisinio reglamentavimo. Pagal Lietuvos Hematologijos, onkologijos ir transfuziologijos (HOT) gaires, sergant sADLL ir esant biologiniam amžiui ≤ 60 m., pirmos eilės gydymui rekomenduojamas gydymas CHOEP deriniu, o esant biologiniam amžiui > 60 m. - gydymas CHOP deriniu. Pagal naujausias tarptautines gaires (2020 m. NICE rekomendacijos), standartinis šios ligos pirmos eilės gydymas – CHOP derinys, nes pagal atliktą metaanalizę skiriant CHOEP derinį teigiamo poveikio bendram išgyvenamumui (BI) arba atsakui į gydymą nebuvo. Siūlomas kompensuoti vaistinis preparatas brentuksimabas vedotinas (BV) skiriamas kartu su ciklofosfamidu, doksorubicinu ir prednizonu (CHP) galėtų suteikti dar vieną gydymo galimybę pacientams, sergantiems sADLL.

BV+CHP deriniui tinkamu palyginamuoju vaistinių preparatų deriniu laikomas CHOP (ciklofosfamidai [C], doksorubicinas [H], vinkristinas [O] ir prednizonas [P]).

Tokį palyginamojo vaistinių preparatų derinio pasirinkimą pagrindžia žemiau išvardyti argumentais.

- NCCN nuo 2020 m. spalio 5 d. ADLL pirmos eilės gydymui pirmenybę teikia brentuksimabo vedotino deriniui su CHP, su kitais galimais pasirinkimais - CHOP, CHOEP ir EPOCH.
- HOT sADLL gydymo gairės paskebtos 2015 m.
- NICE standartiniu pirmos eilės sADLL gydymu laiko CHOP, o nuo 2020 m. spalio 5 d. rekomenduoja brentuksimabo vedotino derinį su CHP.
- CHOEP efektyvumas ir saugumas sADLL pirmos eilės gydymui (lyginant su CHOP) nėra įrodytas dvigubai koduoto, randomizuoto, daugiacentrinio klinikinio tyrimo duomenimis;

Tiesioginis palyginimas

Palyginamajam efektyvumui ir klinikiniam veiksmingumui pagrįsti Pareiškėjas pateikė klinikinį tyrimą ECHELON-2 – tai dvigubai koduotas, dvigubai maskuotas, atsitiktinių imčių, randomizuotas

santykiu 1:1 daugiacentris III fazės tyrimas. Tyrime dalyvavo 452 suaugę pacientai, kuriems diagnozuota ir anksčiau nebuvo gydyta CD30+ periferinė T ląstelių limfoma (iš viso šiame tyrime buvo įtrauta 75% pacientų, kuriems buvo diagnozuota sADLL). I-oji pacientų grupė (BV + CHP gydymo schema) gavo gydymą 1,8 mg/kg brentuksimabo vedotinu + CHP (ciklofosfamidas 750 mg/m² kas 3 savaites infuzijos į veną būdu; doksorubicinas 50 mg/m² kas 3 savaites infuzijos į veną būdu ir prednizolonas 100 mg kiekvieno 3-ų savaitių ciklo 1-5 dienomis skiriant per burną), II-oji pacientų grupė (CHOP) gavo gydymą ciklofosfamidu 750 mg/m² kas 3 savaites infuzijos į veną būdu, doksorubicinu 50 mg/m² kas 3 savaites infuzijos į vena būdu, prednizolonu 100 mg kiekvieno 3-ų savaitių ciklo 1-5 dienomis skiriant per burną ir vinkristinu 1,4 mg/m² (maksimali dozė 2 mg) kas 3 savaites infuzijos į vena būdu. Pirminė vertinamoji baigtis ECHELON-2 tyrime buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP) bendroje CD30+ periferine T ląstelių limfoma sergančių pacientų populiacijoje, svarbiausios antrinės vertinamosios baigtys buvo IBLP sADLL pacientų populiacijoje bei bendrasis išgyvenamumas. IBLP mediana bendroje CD30+ periferine T ląstelių limfoma sergančių pacientų populiacijoje buvo 48,2 mėnesio BV+CHP grupėje, palyginus su 20,8 mėnesio CHOP grupėje; RS 0,71 (95% PI 0,54 - 0,93, p=0,011). IBLP mediana sADLL pacientų grupėje buvo 55,7 mėnesio BV+CHP grupėje, palyginus su 54,2 mėnesio CHOP grupėje; RS 0,59 (95% PI 0,42 - 0,84, p=0,003). Bendrojo išgyvenamumo medianos nebuvo pasiektos nei BV+CHP, nei CHOP grupėje: po 42,1 mėnesio stebėjimo, bendrojo išgyvenamumo mediana nepasiekta nė vienoje grupėje. Gydymas BV+CHP sumažino mirties riziką 34 %, palyginti su CHOP, rizikos santykis 0,66 (95% PI 0,46 - 0,95, p=0,0244). 2022 m. kovo mėn. buvo išpublikuoti tyrimo ECHELON-2 duomenys po 5 metų stebėjimo. 5 metų pacientų išgyvenamumas BV+CHP grupėje buvo 70,1% (95% PI 63,3% - 75,9%) , o CHOP grupėje 61,0% (95% PI 54,0% - 67,3%), RS 0,72 (95 % PI 0,53 - 0,99). Gyvenimo kokybės rezultatai statistiškai reikšmingai nesiskyrė nei BV+CHP, nei CHOP gydymo grupėse.

Vertinant palyginamąjį saugumą, gydymo sukeltų nepageidaujamų reakcijų dažnis ir sunkumas panašus abiejose gydymo grupėse. Buvo pranešta apie didesnę viduriavimo (bet kokio laipsnio) dažnį BV+CHP grupėje (85 [38%] pacientai) nei CHOP grupėje (46 [20%]). Dauguma (49 [58%] iš 85 viduriavimo atvejų BV+CHP grupėje buvo 1 laipsnio; likę atvejai buvo 2 laipsnio (23 [27 %]) ir 3 laipsnio (13 [15 %])). Kitos su gydymu susijusios bet kokio laipsnio nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta 20 % ar daugiau pacientų BV+CHP grupėje (palyginti su CHOP grupe), buvo pykinimas (103 [46 %] ir 87 [38 %]), periferinė sensorinė neuropatija (100 [45%] ir 92 [41%]), neutropenija (85 [38%] abiejuose), vidurių užkietėjimas (64 [29%] ir 67 [30%]), alopecija (58 [26%] ir 56 [25%]), karščiavimas (58 [26 %] ir 42 [19 %]), vėmimas (57 [26 %] ir 39 [17 %]), nuovargis (54 [24 %] ir 46 [20 %]) ir anemija (46 [21 %] ir 36 [16 %]).

Netiesioginis palyginimas

Netiesioginio palyginimo tyrimo duomenų pateikta nebuvo.

3. EKONOMINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Analizei pateikta kaštų naudingumo analizė BV+CHP kaštų naudingumą lyginant su CHOP, prieš tai negydyta sisteminė anaplazinė didelių ląstelių limfoma sergančių pacientų populiacijai. Analizėje remtasi ECHELON-2 klinikiniu tyrimu. Tarnyba po pirminio išsamaus vertinimo Pareiškėjui pateikė esminį prieštaravimą – pirminio vertinimo metu Pareiškėjas buvo netinkamai įvertinęs ligos našta (naudoti diskontuoti QALY's), kaip vidutinio sunkumo. Tarnybai atlikus ligos naštos perskaičiavimą pirminio vertinimo metu, ligos našta pateko į lengvos ligos naštos grupę – referentinė kaštų naudingumo vertė – 1 BVP. Atsakydamas į Tarnybos klausimus, Pareiškėjas pateikė atnaujintą ekonominę analizę su pakeistomis prielaidomis, kai kurioms iš jų Tarnyba pastabų neturėjo. Suprantama, jog tai buvo atliekama tikslingai siekiant norimo rezultato – vidutinio sunkumo ligos naštos įverčio. Pareiškėjo pateiktoje atnaujintoje analizėje, ligos našta įvertinama kaip vidutinio sunkumo. Vis dėlto, atnaujintoje analizėje ligos naštos įvertis gali svyruoti priklausomai nuo taikomų prielaidų (nors ligos našta po išsamaus Tarnybos atlikto vertinimo ir įvertinta kaip vidutinio sunkumo, tačiau šis įvertinimas yra ribinis, nes santykinis kokybiškos gyvenimo trukmės praradimas yra 0,51. Pateikiamos Tarnybos atnaujintos prielaidos:

1. Pirminio išsamaus vertinimo metu BI įvertinimui, kaip konservatyvi prielaida buvo taikoma gen gamma parametrinė funkcija. Po pirminio išsamaus vertinimo, Pareiškėjas pakeitė parametrinę funkciją BI įvertinimui į log normal (antrą tinkamiausią pagal AIC ir BIC, nes pirma – gompertz – yra netinkama ilgalaikiam BI įvertinimui), šitaip sumažindamas palyginamojo gydymo QALY's. Vis dėlto, BIC skirtumas tarp log normal ir gen gamma yra nedidelis, o gen gamma funkcija buvo parekomenduota Pareiškėjo ekspertų tarybos. Todėl, pagrindinio atvejo analizėje Tarnyba pasirinko naudoti gen gamma funkciją ir joint approach ir BI ir IBLP įvertinimui.
2. Pareiškėjas teigia, jog pacientai, patiriantys ilgalaikę remisiją, tikėtina, jog turės trumpesnę gyvenimo trukmę, palyginus su to paties amžiaus ir lyties bendros populiacijos įverčiais – dėl kardiotoksiškumo ar antrinių piktybinių susirgimų tikimybės. Siekiant tai atspindėti, analizėje taikomas mirtingumo daugiklis 1,28 - 6,5 % padidėjusi mirtingumo tikimybė (atnaujintoje analizėje). Tarnyba Pareiškėjo pakartotinai teiravosi dėl mirtingumo daugiklio pasirinkimo – prašydama pateikti pirminį šaltinį šios prielaidos pagrindimui. Pareiškėjas šaltinio nepateikė, o NICE tarnybos ekspertų vertinimas nėra laikomas tinkamu šaltiniu. Tarnyba sutinka, jog tikėtina, kad ilgalaikėje remisijoje esantys pacientai patirs didesnę mirtingumo riziką nei bendrosios populiacijos mirtingumas. Vis dėlto, klinikinių duomenų šios prielaidos pagrindimui Pareiškėjas nepateikė. Analizėje ilgalaikėje remisijoje esantiems pacientams pritaikius bendrosios populiacijos mirtingumą, palyginamojo gydymo QALY's reikšminga

padidėja ir ligos našta įvertinama kaip lengva. Pagrindinio atvejo analizei pasirinkta 3% padidėjusi mirtingumo rizika igalaikėje remisijoje esantiems pacientams;

3. Tarnyba pateikia skaičiavimą, taikydama 8 ciklų gydymo trukmę (pagal PCS rekomendacijas galima gydymo trukmė 6-8 ciklai);
4. Pirminio vertinimo metu nebuvo pilnai aišku, kokios gyvenimo kokybės vertės buvo naudotos analizėje, Tarnybai pasiteiravus, Pareiškėjas įvardino, jog gyvenimo kokybė analizėje įvertinama pagal paciento sveikatos būklę (ligos būklė iki progresavimo ir po). Ligos būklės iki progresavimo vertės buvo naudojamos iš ECHELON-2 klinikinio tyrimo, o vertei po progresavimo naudojamas svertinis vidurkis iš Swinburn et al., 2015 publikacijos (ekspertai įvardino, jog progresavusios ligos būklės įverčiai, grįsti ECHELON-2 tyrimo duomenimis buvo kliniškai netinkami, todėl progresavusios ligos būklei pasirinktas kitas šaltinis gyvenimo kokybės įvertinimui). Tarnybos vertinimu gyvenimo kokybė tiksliau įvertinama naudojant laiko iki mirties metodą. Šis metodas pasirinktas pagrindinio atvejo analizei.

Pritaikius šiuos pakeitimus analizėje bei atnaujinus kainas, ligos našta įvertinta kaip vidutinio sunkumo (santykinis gyvenimo trukmės praradimas = 0,51). Taip pat, Tarnybos įvertintas ICER viršija referentinę kaštų naudingumo vertę (nežymiai), referentinė kaštų naudingumo vertė viršijama daugumoje atvejų ir jautrumo analizėje. Dėl šių priežasčių, Tarnyba vertina, jog brentuksimabasvedotinas nėra kaštais efektyvus ir rekomenduoja kaštų naudingumą pagerinti sumažinus vaisto kainą.

Ekonominės analizės rezultatas

Rezultatai	
Kaštų skirtumas	***** <i>Eur</i>
Papildomi kokybiški gyvenimo metai (QALY)	***** <i>QALY's</i>
ICER už QALY	***** <i>Eur/QALY</i>
Referentinė kaštų naudingumo vertė	***** <i>Eur/QALY</i>

ICER – (angl. *incremental cost-effectiveness ratio*) inkrementinis kaštų naudingumo koeficientas; 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.
- Gydytojų specialistų organizacijos pozicija nepateikta.

6. IŠVADA

Rekomenduojama kompensuoti	Rekomenduojama nekompensuoti
Palyginamasis efektyvumas	
<input checked="" type="checkbox"/> 32.1. yra didesnis <input type="checkbox"/> 32.1. iš esmės nesiskiria	<input type="checkbox"/> 33.1. yra mažesnis <input type="checkbox"/> 33.1. yra neįrodytas kaip toks pat <input type="checkbox"/> 33.1 yra neįrodytas kaip didesnis <input type="checkbox"/> 33.1. pateikti duomenys apie palyginamąjį efektyvumą yra netinkami vertinti
Klinikinis veiksmingumas	
<input checked="" type="checkbox"/> 32.2. yra įvertintas kaip pagrindžiantis papildomos naudos pacientų sveikatai sukūrimą, lyginant su įprasta klinicine praktika <input type="checkbox"/> 32.2. yra įvertintas kaip pagrindžiantis nesiskiriančios naudos pacientų sveikatai sukūrimą, lyginant su įprasta klinicine praktika	<input type="checkbox"/> 33.1. yra įvertintas kaip nepagrindžiantis papildomos naudos pacientų sveikatai sukūrimo, lyginant su įprasta klinicine praktika <input type="checkbox"/> 33.1. yra įvertintas kaip nepagrindžiantis nesiskiriančios naudos pacientų sveikatai sukūrimo, lyginant su įprasta klinicine praktika
Kaštų naudingumas	
<input type="checkbox"/> 32.3. atitinka referencinę naudingumo vertę <input type="checkbox"/> 32.3. gydymo juo kaštai yra mažesni ar tokie patys esant iš esmės nesiskiriančiam palyginamajam efektyvumui, lyginant su įprasta klinicine praktika	<input checked="" type="checkbox"/> 33.3. neatitinka referencinės naudingumo vertės Lietuvos Respublikoje <input type="checkbox"/> 33.3. gydymo juo kaštai yra didesni esant iš esmės nesiskiriančiam palyginamajam efektyvumui, lyginant su įprasta klinicine praktika <input type="checkbox"/> 33.3. pateikti duomenys apie kaštų naudingumą yra netinkami vertinti

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

34.4. rekomenduojama *nekompensuoti* vaistinio preparato pagal paraiškoje nurodytą indikaciją be skyrimo sąlygų, netaikant PGS dėl vertinimo išvadų, nurodytų 33.3 papunktyje (žr. 8 ir 17 skyrius), neatitikties 34.1 papunktyje išdėstytoms sąlygoms.

Papildomos pastabos ir pasiūlymai

Atsižvelgiant į didelį atkryčių riziką reikšmingai sumažinančio, efektyvaus pirmos eilės sADLL gydymo poreikį, Tarnyba vertina, jog tokiu gydymu galėtų tapti BV+CHP derinys (IA įrodymų lygmuo). Tarnyba, vadovaudamasi 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“ 35 punktu, siūlo **kompensuoti** vaistinį preparatą, sumažinus jo kainą, kad nė vienu atveju (išskyrus pirmąjį) jautrumo analizėje nebūtų viršijama referentinė kaštų naudingumo vertė.