

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-71

1. BENDROJI DALIS

1.1	Pareiškėjas	UAB Takeda
1.2	Registracijos data	2017 m. vasario 14 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 Retojo vaisto statusas ir suteikta teisė į rinkos išimtinumą šioms indikacijoms: <ul style="list-style-type: none">• Periferinės T ląstelių limfomos gydymui (suteiktas remiantis EU/3/08/595; rinkos išimtinumo pradžia – 2012.10.30, pabaiga – 2022.10.30)• Hodžkino limfomos gydymui (suteiktas remiantis EU/3/08/596; rinkos išimtinumo pradžia – 2012.10.30, pabaiga – 2022.10.30)• Odos T-ląstelių limfomos gydymui (suteiktas remiantis EU/3/11/939; rinkos išimtinumo pradžia – 2017.12.19, pabaiga – 2027.12.19)
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	Odos T ląstelių limfoma TLK kodai - C84.0, C84.1, C86.6.
1.6	Pareiškėjo teikiamos skyrimo sąlygos	Odos T ląstelių limfoma ADCETRIS skirtas suaugusiems, CD30+ odos T ląstelių limfoma (OTLL) sergantiems pacientams, kuriems anksčiau buvo taikytas bent 1 sisteminio poveikio gydymo būdas, gydyti.
1.7	Pareiškėjo teikiamas palyginamasis gydymas Tiesioginis palyginimas su metotreksatu	<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 2019 m. balandžio 24 d.	Brentuksimabas vedotinas rekomenduojamas kaip alternatyva CD30 teigiamai odos T ląstelių limfomai (CTCL) gydyti suaugusiesiems po bent 1 sisteminio gydymo, tik jei: • jie serga IIB ar aukštesnės stadijos mikoze, pirmine odos anaplastine stambialąsteline limfoma arba Sėzary sindromu ir • bendrovė tiekia brentuksimabą vedotiną pagal komercinį susitarimą	
Kanados sveikatos technologijų agentūra (angl. <i>Canadian health Technology Assessment agency, CADTH</i>)	<input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2020 m. gruodžio 18 d.	Sąlyginai rekomenduoja kompensuoti suaugusiems pacientams, sergantiems CD30 teigiamu pcALCL arba MF, kuriems anksčiau buvo taikyta sisteminė terapija, jei tenkinama ši sąlyga: • sąnaudų efektyvumas pagerėjo iki priimtino lygio. Tinkamų pacientų būklė turi būti gera ir patvirtintas CD30 teigiamas (nustatyta, kad jie turi $\geq 10\%$ CD30 teigiamų piktybinių ląstelių arba limfoidinio infiltrato). Pacientai, sergantys MF, turi būti gavę bent vieną ankstesnę sisteminį gydymą, o pacientai, sergantys pcALCL, turi turėti bent vieną sisteminį gydymą arba spindulinę terapiją. Gydymas brentuksimabu vedotinu turi būti tęsiamas ne ilgiau kaip 16 ciklų (48 gydymo savaites) arba iki nepriimtino toksiškumo ar ligos progresavimo, atsižvelgiant į tai, kas įvyks anksčiau.	
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.		

Scottish Medicines Consortium (SMC), Škotija	<input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2020 m. sausio 13 d.	Pacientams, sergantiems pažengusia OTLL, apibrėžiama kaip IIB ir aukštesnės stadijos mikožės grybelinė liga, pirminė odos anaplastinė stambialąstelinė limfoma arba Sezario sindromas.	Kompensuojama su konfidencialia kaina
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Vokietija Federal Joint Committee (G-BA), Vokietija	<input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2018 m. liepos 5 d.	Retiesiems vaistiniams preparatams IQWiG pridėtinės vertės nevertina. Laikoma, kad retųjų vaistų pridėtinę vertę įrodo indikacijos registracija. Pridėtinę vertę 2018-05-07 įvertino Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) – maža pridėtinė vertė.	

2. KLINIKINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Odos T-ląstelių limfomos (OTLL) yra reta, nevienalytė ne Hodžkino limfomų (NHL), apimanti odą, grupė, kuri diagnozės metu retai turi akivaizdžių ligos požymių. Nors ankstyvos stadijos/lokalizuota liga laikoma lėtos eigos, maždaug 25 % pacientų per savo gyvenimą progresuoja iki pažengusios stadijos. Be to, 30% pacientų ligos pasireiškimo pradžioje jau serga pažengusia liga.

Dažniausiai pasitaikantys OTLL tipai:

- *Mycosis fungoides* (toliau –MF) - vyraujantis potipis, >50 % atvejų;
- MF leukemijos variantas, *Sézary* sindromas (toliau –SS; ~3-4% atvejų);
- Pirminiai odos CD30+ limfoproliferaciniai sutrikimai (toliau – CD30+ LPD) - 30 proc. atvejų). Dažniausiai stebimos LPD yra pirminė odos anaplastinė didelių ląstelių limfoma (toliau - pcALCL) - 8–10 %] ir limfomatoidinė papuliozė (toliau – LyP) - 16 %.

Remiantis VLK pateikta 2017 m. informacija OTLL ligotumas buvo 3,4 atv. iš 100,000 gyv. Remiantis VLK direktoriaus įsakyme pateikta metodika prognozuojamas metinis OTLL atvejų skaičius pirmaisiais-penktaisiais metais bus 101, 100, 99, 98 ir 97 pacientai. Pagal registruotą indikaciją gydymas brentuksimabu vedotinu skiriamas OTLL pacientams su CD30+ ekspresija (apie 35%), todėl pacientų, kuriems gydymas galėtų būti skiriamas pagal registruotą vaistinio preparato indikaciją, skaičius pirmaisiais-penktaisiais metais būtų 35, 35, 35, 34 ir 34 pacientai. Planuojamas gydyti pacientų skaičius – po 9 pacientus kasmet.

Lietuvos Respublikoje nėra galiojančio CD30+ OTLL gydymo teisinio reglamentavimo. 2015 metais paskelbtose „Hematologijos, onkologijos ir transfuziologijos gairėse“ taip pat nėra rekomendacijų, skirtų suaugusių pacientų, sergančių CD30+ OTLL, kuriems taikytas bent vienas sisteminio poveikio gydymo būdas, gydymui. Kompensuojamųjų vaistų sąrašuose nėra nei vieno vaistinio preparato, skirto prašomos kompensuoti indikacijos gydymui.

2017 m. EORTC (*angl.: European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) ir 2020 m. NCCN (*angl.: National Comprehensive Cancer Network*) rekomendacijose OTLL 2-os eilės gydymui rekomenduojami retinoidai (beksarotenas – Europos vaistų agentūros [EVA] licencijuotas OTLL gydymui), metotreksatas ir α -interferonai (EVA nelicencijuoti, tačiau naudojami OTLL gydymui). NCCN 2022 m. rekomendacijose OTLL 2-os eilės gydymui jau rekomenduojamas ir brentuksimabo vedotinas.

Kadangi OTLL sudarančios ligos yra nepagydomos, pagrindinis gydymo tikslas yra ligos kontrolė ir simptomų pasireiškimo sumažinimas siekiant išlaikyti ar pagerinti gyvenimo kokybę. Tarptautinė odos limfomų draugija, Jungtinių Valstijų odos limfomos konsorciumas ir Europos vėžio

tyrimų ir gydymo organizacija svarbiausiomis klinikinių tyrimų vertinamosiomis baigtimis laiko objektyvaus atsako dažnį (OAD) ir išgyvenamumą be ligos progresavimo (IBLP).

Pateiktame tiesioginiame ALCANZA klinikiniame tyrime brentuksimabas vedotinas (toliau-BV) veiksmingumas ir saugumas palygintas su beksaroteno ir metotreksato efektyvumu ir saugumu.

Galutinės analizės duomenimis objektyvų atsaką per 4 mėnesius (ORR4) pasiekė 54,7% BV gydytų ir 12,5% metotreksatu ar beksarotenu (MaB) gydytų pacientų ($p < 0,001$). Pilną atsaką pasiekė 17,2% BV gydytų ir 1,6% MaB gydytų pacientų ($p < 0,002$). Gydant BV, stebėtas statistiškai reikšmingai ilgesnis IBLP – mediana BV grupėje buvo 16,7 mėn. lyginant su 3,5 mėn. MaB grupėje ($p < 0,001$). Lyginant su gydymu MaB, ALCANZA tyrime BV saugumo profilis nebuvo blogesnis – vaistas buvo gerai toleruojamas, o registruoti nepageidaujami reiškiniai (NR) nesunkiai pagydomi.

BV veiksmingumas ir saugumas buvo įvertintas dviejuose papildomuose atvirojo tipo vienos šakos tyrimuose su 80 pacientų, sergančiais recidyvuojančia CD30+ OTLL (įskaitant sergančius MF, pcALCL taip pat SS, LyP ir mišrios histologijos OTLL), nepriklausomai nuo CD30 ekspresijos lygio. Šiuose tyrimuose gauti saugumo ir veiksmingumo rezultatai atitiko ALCANZA tyrimo rezultatus. Bendras atsakas sergant MF buvo 54-66 %; poADLL – 67 %; SS – 50 %; LyP – 92 % ir mišrios histologijos OTLL – 82-85 %.

Pažymėtina, kad pateiktame tiesioginio palyginimo tyrime ALCANZA buvo įtraukti ne visi OTLL ligų pogrupiai (). Šie pogrupiai buvo tiriami pateiktuose dviejuose atvirose vienos grupės tyrimuose su nedidele imtimi. Šie tyrimai nebuvo palyginamieji, pareiškėjui buvo pateikti papildomi klausimai dėl galimybės pateikti papildomus tyrimus su pacientais, .

Įvertinus visą pateiktą informaciją ir atsižvelgiant į:

- klinikinę situaciją Lietuvoje – šiuo metu nėra kompensuojamų vaistinių preparatų teikiamos kompensuoti indikacijos gydymui;

naujusias gydymo rekomendacijas 2022 metų Nacionalinio visuotinio vėžio tinklo (*angl.: National Comprehensive Cancer Network NCCN*) OTLL gydymo gairės brentuksimabo vedotinas yra rekomenduojamas [redacted] gydymui, po nepavykusios bent vienos sisteminės terapijos, [redacted]

pateiktų paraiškoje klinikinių tyrimų duomenis - papildomi atvirojo tipo tyrimai, kuriuose buvo įtraukti pacientai, sergantys [redacted]

daroma išvada, kad brentuksimabas vedotinas sukurią papildomą naudą pacientams, [redacted]

kurie jau buvo gavę bent 1 sisteminę terapiją. [redacted]

Įvertinus visą minėtą informaciją, pritariama pareiškėjo teikiamai indikacijai ir siūloma nustatyti vaistinio preparato skyrimo sąlygas [redacted] sergantiems pacientams.

3. EKONOMINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Pateikta kaštų naudingumo analizė, nagrinėjanti brentuksimabo vedotino kaštų naudingumą, palyginus su metotreksatu, pacientams, sergantiems odos T ląstelių limfoma (indikacija – CD30+ odos T ląstelių limfoma (OTLL) sergantiems pacientams, kuriems anksčiau buvo taikytas bent 1 sisteminio poveikio gydymo būdas, gydyti). Analizėje nagrinėjama indikaciją atitinkanti pacientų populiacija. Tarnyba pirminio išsamaus vertinimo metu teiravosi Pareiškėjo dėl asmens sveikatos priežiūros paslaugų skirtingoms sveikatos būklėms taikymo bei mirties kaštų įvertinimo. Atnaujinus analizėje taikomas asmens sveikatos priežiūros paslaugas bei pritaikius jas Lietuvos Respublikos praktikai, Tarnyba atliko analizės rezultato perskaičiavimą. Taip pat, Pareiškėjas atsakydamas į klausimus nurodė, jog analizėje taikomi vienkartiniai mirties kaštai, tačiau modelyje mirties kaštai buvo taikomi ne vienkartinai. Modelyje mirties kaštai yra skaičiuojami visos end-stage būklės po aktyvaus gydymo laikotarpyje, t.y. atitinkamai 7,1 metus (BV grupėje) ir 8,1 metus (PC – metotreksato grupėje). Remiantis Higienos instituto duomenimis apie vidutinę hospitalizacijos paliatyvos slaugos ligojinėje trukmę, vidutiniškai hospitalizacija trunka 71,84 dienas, todėl šiuo laikotarpiu patiriami vienkartiniai kaštai. Tarnybos manymu šiuos kaštus projektuoti atitinkamai 7,1 metų ir 8,1 metų laikotarpyje yra netinkama ir šios sveikatos būklės kaštai yra dirbtinai padidinami. Atliekant rezultato perskaičiavimą Tarnyba mirties kaštus rankiniu būdu pridėjo prie rezultato – kaip vienkartinius sugeneruojamus kaštus.

Atlikus analizės rezultato perskaičiavimą įvertinta, jog yra viršijama referencinė kaštų naudingumo vertė ir brentuksimabas vedotinas nėra kaštams efektyvus.

Kaštai			
Rezultatai			
		ICER už QALY	
		Referencinė kaštų naudingumo vertė	

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 <input type="checkbox"/> 32.2. yra įvertintas kaip pagrindžiantis nesiskiriančios naudos pacientų sveikatai sukūrimą	<input type="checkbox"/> 33.1. yra įvertintas kaip nepagrindžiantis papildomos naudos pacientų sveikatai sukūrimo <input type="checkbox"/> 33.1. yra įvertintas kaip nepagrindžiantis nesiskiriančios naudos pacientų sveikatai sukūrimo
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 su skyrimo sąlygomis, netaikant PGS dėl vertinimo išvadų, nurodytų 33.3 papunktyje, neatitikties 34.1 papunktyje išdėstytoms sąlygoms.

Papildomos pastabos ir pasiūlymai

Atsižvelgiant į mažas gydymo pasirinkimo galimybes gydant CD30+ odos T ląstelių limfomą ir esant nepatenkinam šios ligos gydymo klinikiniam poreikiui Tarnyba vadovaujasi 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, [REDACTED]


8. SIŪLOMOS KOMPENSUOTI TERAPINĖS INDIKACIJOS IR SKYRIMO SĄLYGOS**Terapinės indikacijos**

Siūloma kompensuoti Pareiškėjo teikiamą indikaciją be pakeitimų.

Skyrimo sąlygos

Siūloma kompensuoti Pareiškėjo teikiamas skyrimo sąlygas su pakeitimais:

