

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a Columvi 10 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék támogatását kéri a következő indikációban:

A Columvi olyan relabált vagy refrakter, külön nem részletezett diffúz nagy B-sejtes lymphomában (DLBCL NOS) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott gemcitabinnal és oxaliplatinnal kombinációban, akik nem alkalmasak autológ őssejt-transzplantációra (ASCT).

A kérelmezett támogatási kategóriák (32/2004. (IV. 26.) ESZCSM rendelet 6/a. számú melléklet alapján):

2.11.6. támogatási érték nélkül

2.11.6.1. a 32/2004. (IV. 26.) ESzCsM rendelet (a továbbiakban: R.) 4. § (8) bekezdés a) pontja szerint kizárólag egészségügyi szolgáltatók számára rendelhető, kiadható gyógyszerek,

2.11.7. közbeszerzés útján beszerzett gyógyszerek esetén

2.11.7.2. speciális támogatási technika megjelölésével, tételes elszámolás alá.

A készítmény hatóanyaga, az L01FX28 ATC-kódú glofitamab, mely jelenleg nem támogatott.

A Columvi 10 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz készítmény alkalmazási előírásában szereplő – jelen kérelem szempontjából releváns - terápiás javallat:

„A Columvi olyan relabált vagy refrakter, külön nem részletezett diffúz nagy B-sejtes lymphomában (DLBCL NOS) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott gemcitabinnal és oxaliplatinnal kombinációban, akik nem alkalmasak autológ őssejt-transzplantációra (ASCT).”

A TEF megjegyzi, hogy a Columvi készítmény befogadási kérelmének elbírálása jelenleg folyamatban van relabált vagy refrakter diffúz nagy B-sejtes lymphoma (DLBCL) indikációban, monoterápiaként, két vagy több vonalbeli szisztémás kezelést követően.

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	autológ őssejt-transzplantációra (ASCT) nem alkalmas, relabált vagy refrakter, külön nem részletezett diffúz nagy B-sejtes lymphomában	glofitamab + gemcitabin + oxaliplatin kombinációs rezsim	polatuzumab + bendamusztiin + rituximab (Pola-BR), R-GemOx egyedi eljárás alapján: tafasitamab+lenalidomid	OS, PFS, CR, DCR, életminőség biztonságosság

	(DLBCL NOS) szenvedő felnőtt betegek			
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált	autológ őssejt-transzplantációra (ASCT) nem alkalmas, relabált vagy refrakter, külön nem részletezett diffúz nagy B-sejtes lymphomában (DLBCL NOS) szenvedő felnőtt betegek	glofitamab + gemcitabin + oxaliplatin kombinációs rezsim	direkt összehasonlító vizsgálat: R-GemOx;	OS, PFS, ORR, CRR, DOR, DOCR, életminőség, biztonságosság
			indirekt: Pola-BR	
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő	autológ őssejt-transzplantációra (ASCT) nem alkalmas, relabált vagy refrakter, külön nem részletezett diffúz nagy B-sejtes lymphomában (DLBCL NOS) szenvedő felnőtt betegek	glofitamab + gemcitabin + oxaliplatin kombinációs rezsim	komparátorkosár: R-GemOx és Pola-BR	OS, PFS,

Forrás: TÉF saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A relabáló/ refrakter DLBCL másod- vagy többedvonalas terápiájának megválasztása az egyéni betegjellemzők (életkor, komorbiditás, ECOG-státusz stb) mellett függ az előző vonalban alkalmazott terápiá(k)tól, a relapszus idejétől, a terápiák hozzáférhetőségétől.

Nemzetközi irányelvek alapján a másodvonalas terápiái közé tartoznak az ASCT, a CIT, a monoklonális antitestek (tafasitamab), az antitest-gyógyszer konjugátumok (polatuzumab vedotin), a bispecifikus antitestek (glofitamab) és a CAR-T (axi-cel, liso-cel) sejtes kezelések.

Az ESMO honlapján elérhető legfrissebb, 2025. augusztusi ajánlás alapján a kérelmezett terápiás rezsim szerepel az ajánlott kezelések közt az alábbi esetekben:

- korai progresszió (<12hónap) esetén a CAR-T terápiára nem alkalmas betegek: glofitamab–gemcitabin–oxaliplatin (glofitamab-Gem-Ox) [I, A]. Terápiás lehetőség a Pola-BR (polatuzumab-naiv esetekben) [II, B]
- késői progresszió (>12 hónap az első vonalbeli terápia után) esetén a platina-alapú reindukcióra és ASCT-re nem alkalmas betegek:
 - Glofitamab-Gem-Ox [I, A]
 - Pola-BR (polatuzumab-naiv esetekben) [II, B]
 - Tafasitamab–lenalidomid [III, B]
 - R-Gem-Ox [III, C].

2.2.A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

Jelenleg DLBCL indikációban támogatottan a rituximab, a polatuzumab vedotin, továbbá a bendamuszтин terápia érhető el.

A rituximab a 9/1993 (IV.02.) NM Rendelet 7/b2. pontja szerint az alábbi indikációban támogatott: „III-IV. stádiumú folliculáris lymphoma indukciós és fenntartó kezelése, első vonalban és relapszus esetén, valamint CD20 pozitív, diffúz, nagy B-sejtes non-Hodgkin lymphoma kezelése.”

A polatuzumab vedotin a 9/1993. (IV. 2.) NM rendelet 2024.01.01-től hatályos módosításának 7/d1. pontja szerint: „Bendamuszтinnal és rituximabbal kombinációban alkalmazva a relapszusos/refrakter diffúz nagy B-sejtes lymphomában (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) szenvedő olyan felnőtt betegek kezelésére, akik nem alkalmasak hemopoetikus őssejt-transzplantációra. Amennyiben a beteg 3 ciklus kezelést követően nem kerül legalább parciális remisszióba PET-CT alapján, a kezelés leállítandó.”

A bendamuszтин az EÜ100 8/c pont szerint támogatott. Az alkalmazási előírás szerinti indikációja: „Indolens non-Hodgkin-lymphomák kezelésére monoterápiában olyan betegeknél, akiknél a rituximab- vagy rituximab-tartalmú kezelés ideje alatt, vagy az azt követő 6 hónapon belül a betegség progrediált.”

Hematológiai immunkemoterápiás rezsimek közül R-ICE, R-DHAP, R/G-Benda, R-da-EPOCH, R-GEMOX érhető el a hazai klinikumban.

DLBCL indikációban az alábbi készítmények támogatásba fogadási kérelmének elbírálása folyamatban van:

- glofitamab (Columvi)
- epcoritamab (Tepkinly)
- tisagenlecleucel (Kymriah)
- tafasitamab (Minjuvi)
- loncastuximab vedotin (Zynlonta)

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében az R-GemOx és a Pola-BR kezelés a komparátor terápia.

A Kérelmező komparátor-választása a szakmai irányelvek, a hazai támogatási rend és klinikai gyakorlat figyelembevételével megfelelő.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Relatív hatásosság

A rituximab+GemOx komparátorral szembeni relatív hatásossági adatok forrása a direkt összehasonlító STARGLO vizsgálat.

2. táblázat A STARGLO vizsgálat összefoglalása

Jellemzői	Fázis III, kétkarú, multicentrikus, randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálat																							
Populáció	összejt-transzplantációra (ASCT) nem alkalmas, relabált vagy refrakter, egy vagy több előző kezelésben részesült, szövettanilag igazolt, diffúz nagy B-sejtes lymphomában (DLBCL NOS) szenvedő felnőtt (≥18 év) betegek																							
Vizsgálati karok	A betegeket 2:1 arányban randomizálták a glofitamab-GemOx (n=183) és az R-GemOx (n=91) kezelési karokra																							
Végpontok	Elsődleges végpont: teljes túlélés (OS) Főbb másodlagos végpontok: PFS, CR, DOCR, ORR, DOR, életminőség, biztonságosság																							
Eredmények	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Végpont</th> <th>Vizsgálati kari</th> <th>Komparátor</th> <th>HR</th> <th>95% CI</th> <th>p-érték</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>OS (első elemzés) medián követési idő: 11,3 hónap</td> <td>NE (13,8-NE)</td> <td>9,0 hónap (7,3-14,4)</td> <td>0,59</td> <td>0,40 - 0,89</td> <td>=0,011</td> </tr> <tr> <td>OS (második elemzés) medián követési idő: 20,7 hónap</td> <td>25,5 hónap (18,3-nem elért)</td> <td>12,9 hónap (7,9-18,5)</td> <td>0,62</td> <td>0,43 - 0,88</td> <td>=0,006</td> </tr> </tbody> </table>						Végpont	Vizsgálati kari	Komparátor	HR	95% CI	p-érték	OS (első elemzés) medián követési idő: 11,3 hónap	NE (13,8-NE)	9,0 hónap (7,3-14,4)	0,59	0,40 - 0,89	=0,011	OS (második elemzés) medián követési idő: 20,7 hónap	25,5 hónap (18,3-nem elért)	12,9 hónap (7,9-18,5)	0,62	0,43 - 0,88	=0,006
Végpont	Vizsgálati kari	Komparátor	HR	95% CI	p-érték																			
OS (első elemzés) medián követési idő: 11,3 hónap	NE (13,8-NE)	9,0 hónap (7,3-14,4)	0,59	0,40 - 0,89	=0,011																			
OS (második elemzés) medián követési idő: 20,7 hónap	25,5 hónap (18,3-nem elért)	12,9 hónap (7,9-18,5)	0,62	0,43 - 0,88	=0,006																			
Biztonságosság	<p>A Glofit-GemOx kezelési csoportban a betegek 100%-ánál, az R-GemOx csoportban 96%-ánál fordult elő legalább egy nemkívánatos esemény.</p> <p>A legalább egy súlyos nemkívánatos esemény előfordulása 54% vs. 17%, a legalább egy 3. fokozatú vagy annál súlyosabb nemkívánatos esemény 78% vs. 41% esetében,</p> <p>a kezelés abbahagyásához vezető nemkívánatos esemény a betegek 27%-a vs. 13%-a esetében fordult elő.</p> <p>Halálos kimenetelű nemkívánatos esemény összesen 19 beteg esetében történt, a Glofit-GemOx karon n=15 (8%); az R-GemOx karon n=4 (5%).</p> <p>A kezeléssel összefüggésbe hozható haláleset 3% vs. 1% volt a glofitamab, illetve a rituximab csoportban.</p>																							
Életminőség	A fizikai funkciók és a fáradtság romlásáig eltelt idő, az EORTC QLQ-C30 kérdőívvel mérve, valamint a limfóma tüneteinek romlásáig eltelt idő, a (FACT-Lym LymS) alapján mérve összevethető volt a két vizsgálati karon. Az életminőségre vonatkozó eredmények poszterprezentáció formájában kerültek bemutatásra.																							

Polatumab-vedotin+bendamusztin+rituximab (Pola-BR) komparátorral szembeni relatív hatásossági adatok egy data on file, egyedi betegszintű adatokon alapuló, korrigált indirekt összehasonlításból származnak, ahol a pivotális STARGLO vizsgálat eredményeit vetették

2025. szeptember 24.

Regisztrációs szám: T6F/117/25

4. oldal

össze a Pola-BR GO29365-ös vizsgálatának eredményeivel. A Kérelmező által benyújtott indirekt összevetés szerint csak a komplett válasz időtartama (DOCR) végpontban volt szignifikáns előnye a kérelmezett terápiának. A teljes túlélést, a progressziómentes túlélést, az overall válaszarányt, a komplett válaszarányt és az overall válasz időtartamát tekintve nem igazolódott klinikai többletelőny a Pola-BR komparátorral szemben.

4.2. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

Az egészség-gazdaságtani elemzésben az R-GemOx komparátorral készült összevetésben a STARGLO vizsgálat, a Pola-BR komparátor esetén egy nem publikált indirekt összehasonlítás adatai kerültek felhasználásra.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költség-hasznossági típusú teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben a glofitamab+GemOx terápia alapesetben komparátorkosárral (60%-ban R-GemOx és 40%-os súllyal a Pola-BR reprezentál) kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 1 hetes ciklusokban 16 éves időtávval, azaz a betegkör életkorát (64,8 éves) is figyelembe véve, élethosszig tartóan számol.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő, STARGLO vizsgálat mintáját alapul véve készítették el az R/R, ASCT-re nem alkalmas DLBCL (NOS) 2L+ betegekre.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai a glofitamab+ GemOx kezelést a R-GemOx kezeléssel összevető STARGLO vizsgálatokból, a hasznossági adatok az előbbi, az engedélyezés alapjául is szolgáló vizsgálatból és szekunder forrásokból, az erőforrás-felhasználási mintázatok finanszírozói adatbázis-elemzésekből származnak. A további gyógyszeres kezelés költségei hazai, finanszírozói adatforrásokból származnak. A Pola-BR komparátorral kapcsolatos adatokat egy indirekt összehasonlításból származtatták.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés a glofitamab+ GemOx terápia esetében többlet-egészségnyereséget (súlyozva XXX QALY) és magasabb várható költségeket (súlyozva XXX Ft) számszerűsít a komparátorkosárral szemben az alapesetben bemutatott 16 éves időtávon. Ennek megfelelően a glofitamab+ GemOx terápia alapesetben számított súlyozott ICER-e (XXX Ft/QALY) magasabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP kétszeresében meghatározott küszöbértéke (15 756 340 Ft/QALY).

A glofitamab+ GemOx terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a PFS állapotában eltöltött idő; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően a glofitamab gyógyszer akvizíciós költségei. A hazai körülmények közötti költséghatékonyság igazolásához szükséges, listaár arányában számított árcsökkenés mértéke XXX %.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becslésére egy epidemiológiai adatokkal támogatott finanszírozási adatbázis-elemzést alkalmaz, mely alapján a teljes kezelt betegszám a glofitamab+ GemOx

terápia esetében (rendre XXX %, XXX %, XXX %, XXX %-os várható piaci részesedést) az 1., 2., 3., és 4. év végére XXX, XXX, XXX és XXX főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a glofitamab listaáron számított kiszerelésenkénti bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft, teljes terápiás költsége XXX Ft.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, támogatott áron számított, a glofitamab+ GemOx terapia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX – XXX – XXX és XXX milliárd Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben (ebből tisztán gyógyszerköltség XXX – XXX – XXX és XXX milliárd Ft). A komparátorkosár költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX – XXX – XXX és XXX milliárd Ft.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

- A polatuzumab vedotin + BR komparátorral szemben a relatív hatásossági adatok indirekt összehasonlításból származnak, a vizsgált végpontok többségében – pl. teljes túlélés, progressziómentes túlélés, komplett válaszráta, válasz időtartam végpontokban - szignifikáns különbség nem tapasztalható. Az indirekt összevetésben szignifikáns különbséget csak a komplett válasz időtartama (DOCR) végpontban mutattak be.
- A STARGLO vizsgálatban a megelőző kezelések száma szerinti alcsoportelemzésben a *másodvonalbeli terápiaként* a (20,2 hónap medián követési időnél) 33%-kal csökkent a halálozás rizikója glofitamab+GemOx csoportban az R-GemOx csoporthoz képest (HR 0.67, 95%; CI 0,41 – 1,07; p=0,092). A konfidencia intervallum keresztezi az 1 értéket.
- A STARGLO klinikai vizsgálat teljes túlélés végpontra vonatkozó alcsoport-elemzéseiben az európai földrajzi régióban, valamint a fehér rassz esetén a kontroll kar számszerű előnye mutatkozott. Ugyanakkor megjegyzendő, hogy a stratifikáció nem földrajzi régió és rassz szerint történt.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészséggazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy a bemutatott két különálló egészséggazdaságtani modell esetében az intervenciók karon a betegség lefolyása eltér egymástól attól függően, hogy a komparátor karon a betegek milyen kezelést kapnak, ami egy megalapozatlan feltételezés. Figyelembe véve, hogy a klinikai vizsgálat a legerősebb elérhető tudományos bizonyíték, az NMA eredményeit nem szükséges figyelembe venni az intervenciók karon esetében. Az egészség-gazdaságtani elemzésben a nem jól szimulált betegség állapot lefolyás egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a komparátor készítmények jelenlegi piaci részesedésének a megoszlási aránya a gyakorlatban eltérő is lehet, mint a Kérelmező által bemutatott megoszlás. Az egészség-gazdaságtani elemzésben a nem megfelelően meghatározott jelenlegi piaci alakulás egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a Kérelmező egy központilag fejlesztett globális egészséggazdaságtani modellt használt, amely a magyar finanszírozási eljárásrendre nem adaptálható. A készítmények túlnyomó része a hazai viszonylatot tekintve vagy nem rendelkezik rendszerszintű támogatással vagy törlésre kerültek és a helyettesítő termékek esetében is ellátási problémák állnak fent. Valamint a közbeszerzési eljárás keretén belül beszerzett gyógyszerek esetében nem kerültek figyelembevételre az érvényes közbeszerzési szerződésekben szereplő összegek. Továbbá kb. XXX %-os arányban kapnak átlagosan a betegek az egyéb terápiás osztályon belül „Egyéb/Klinikai vizsgálat” megnevezésű terápiát, amellyel kapcsolatosan nem ismert, hogy ténylegesen milyen kezelésben részesülnek. Az egészség-gazdaságtani elemzésben a kezelési lehetőségek egy nem számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

8. Nemzetközi kitekintés

A TÉF által követett HTA irodák publikus honlapjain a 2025.09.23-i célzott lekérdezés alapján teljesszerű HTA-értékelés nem volt elérhető, csak annak draft verziója a kanadai CDA-AMC esetében. Az értékelés folyamatban van a skót SMC és az angol NICE irodákban is a lekérdezés időpontjában.

Az ír NCPE a rapid review eredményét tette közzé, miszerint full HTA szükséges.

Az IQWiG a kérelmezett terápia klinikai többletelőnye kapcsán – a 2025.08.15-én közzétett értékelésében – az „Added benefit not proven” véleményt fogalmazza meg.

9. Konklúzió

A glocitab + gemcitabin + oxaliplatin kombináció klinikai többletelőnyt nyújt a rituximab + gemcitabin + oxaliplatin kombináció komparátorhoz viszonyítva, a klinikailag és a beteg számára egyaránt relevánsnak tekinthető teljes túlélés és progressziómentes túlélés végpontokon. Ezt magas evidencia szintű, közepes torzítási kockázattal jellemezhető vizsgálatból származó klinikai bizonyítékok támasztják alá.

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TÉF által javasolt besorolása szerint a glocitab + gemcitabin + oxaliplatin kombináció terápia nyújtotta a klinikai többletelőny megléte nem igazolható a polatuzumab + bendamusztin + rituximab kombinációs terápia komparátorhoz viszonyítva a teljes túlélés, a progressziómentes túlélés és a válaszarány végpontokban.

A kérelmezett indikációban támogatott terápiás alternatívák elérhetőek, valamint folyamatban van több befogadási kérelem elbírálása is.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a glocitab+GemOx alkalmazásával többletköltség és többlet-egészségnyereség számszerűsített a komparátorkosárral szemben, az egészség-gazdaságtani elemzés típusa a klinikai többletelőnyről szóló konklúzió alapján megalapozottnak tekinthető. A benyújtott elemzés alapján a komparátorkosárral szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron nem költséghatékony. A kérelmezői alapeset alapján hazai körülmények között legalább XXX %-os árcsökkenés lehet szükséges a glocitab+GemOx költséghatékonyának igazolásához.

A glocitab társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatáskiáramlást eredményez a finanszírozó részére.