

1 Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem Columvi 10 mg koncentrátum oldatos infúzió, 1X készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **tételes elszámolás szerinti támogatását** kéri a következő indikációban:

A Columvi relabált vagy refrakter diffúz nagy B-sejtes lymphomában (DLBCL) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott monoterápiában, két vagy több vonalbeli szisztémás kezelést követően.

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

A Columvi 10 mg koncentrátum oldatos infúzió, 1x készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat megegyezik a kérelmezett indikációval.

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	Relabált vagy refrakter diffúz nagy B-sejtes lymphomában (DLBCL) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott monoterápiában, két vagy több vonalbeli szisztémás kezelést követően.	A Columvi adagolása fokozatos dózisemeléssel alapuló adagolási rend szerint történik. Az 1. ciklus 1. napján alkalmazott obinutuzumabbal történő előkezelés után a Columvi-t a 30 mg-os ajánlott adag eléréséig a fokozatos dózisemeléssel alapuló adagolási rend szerint, intravénás infúzió formájában kell beadni. Minden ciklus 21 napig tart.	polatuzumab-vedotin + BR (bendamusztin + rituximab)	OS CR ORR DOR PFS
Orvosszakmai bizonyítékok	r/r DLBCL ≥ 2 előzetes kezelésben	Minden ciklus 21 napos, és 12 cikluson	A pivotális, II. fázisú, egykarú klinikai vizsgálat (NP30179)	NP30179 vizsgálat elsődleges végpontjaként

alapján definiált	részesült betegek,	keresztül adták a terápiát. 1000mg előkezelés az első ciklus 1 napján, majd az 1 ciklus nyolcadik napján 2.5mg glofitamab, és az 1 ciklus 15 napján 10mg. A második ciklustól a 12.-dik ciklusig minden ciklusban egyszer a cilusok első napjain 30mg dózist adtak.	Indirekt összehasonlításban szereplő komparátorok: polatuzumab-vedotin+BR Axicabtagene ciloleucel Brendamustine+rituximab Lenalidomide Lisocabtagene maraleucel Pixantrone Tafasitamab+ lenalidome Tisagenlecleucel	teljes válasz (CR) van megjelölve. Másodlagos végpontok: a teljes válasz időtartama, teljes túlélés, válasz időtartama, progresszió mentes túlélés és biztonságosság. Indirekt összehasonlításban használt végpontok: CRR DOCR DOR PFS OS nemkívánatos esemény miatti kezelés-megszakítás
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő	r/r DLBCL ≥ 2 előzetes kezelésben részesült betegek,	A Columvi adagolása kezdetben egy fokozatos dózisemeléssel alapuló adagolási rend szerint történik. Az 1. ciklus 1. napján beadott obinutuzumabbal történő előkezelés befejezése után a Columvi-t a 30 mg-os ajánlott adag eléréséig a fokozatos dózisemeléssel alapuló adagolási rend szerint, intravénás infúzió formájában kell beadni. Minden ciklus 21 napig tart.	polatuzumab-vedotin + BR (bendamusztin + rituximab)	Elsődleges végpont: teljes válasz (CR). Másodlagos végpontok: Objektív válaszarány (ORR), a válasz időtartama, progressziómentes túlélés, teljes túlélés.

Forrás: TÉF saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

Az újonnan diagnosztizált DLBCL-ben szenvedő betegek ellátásának standardja a rituximab-alapú kemoimmunterápia (R-CHOP), amely kezeléssel a betegek mintegy 60%-a meggyógyítható, azonban a betegek megközelítőleg 40%-a refrakter az első vonalbeli kemoimmunterápiára, vagy a teljes válasz (CR) elérése után relabál.

A relabáló vagy refrakter (r/r) DLBCL kezelési stratégiájában az összejt-transzplantációra való alkalmasság meghatározó kérdés. A terápia-megválasztását megelőzően fel kell mérni a beteg alkalmasságát az intenzív kezelésre (fit vagy unfit vagy esendő), meghatározni a stádiumot (restaging) és a prognózist.

A r/r DLBCL betegek második vagy többedvonalbeli kezelését több tényező befolyásolja, pl. a korábbi vonalakban alkalmazott kezelések, azokra adott válasz, valamint a relapszus kialakulásának ideje, az adott terápia elérhetősége, a társbetegségek megléte, a toxicitás és a beteg preferenciája.

A kérelemben megjelölt indikációban az NCCN legfrissebb irányelve alapján preferált rezsimeként a következő terápiás opciók javasoltak: CAR-T sejt terápia (axicabtagene ciloleucel, lisocabtagene maraleucel, tisagenlecleucel), bispecifikus antitest terápia (epcoritamab, glofitamab), a további terápiás ajánlások közé tartozik a loncastuximab tesirine és szelinexor. Alternatív szisztémás kezelésként szóba jöhetnek a korábbi vonalakban nem alkalmazott terápiás opciók (köztük pl. a másodvonalban preferált rezsimeként ajánlott polatuzumab vedotin ± bendamusztiin ± rituximab és a tafasitamab+ lenalidomid, valamint a másodvonalban további ajánlott rezsimek közt szereplő CEOP (cyclophosphamide, etoposide, vincristine, prednisone) ± rituximab, DA-EPOCH ± rituximab, GDP ± rituximab (gemcitabine, dexamethasone, carboplatin) ± rituximab és GemOx ± rituximab.) Az NCCN a releváns indikációban ajánlja még a klinikai vizsgálatokban való részvételt, illetve meghatározott esetekben a palliatív kezelést és BSC ellátást.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A relabált/ refrakter DLBCL indikációban az összejttranszplantációra nem alkalmas betegek kezelésére 2024.01.01. óta tételes elszámolás szerinti támogatással a polatuzumab-vedotin + bendamusztiin + rituximab kombináció érhető el.

HBCS szerinti finanszírozással kemoterápiás protokollok támogatottak. A r/rDLBCL harmad- vagy többedvonalbeli ellátásban azon kemoterápiás rezsimek alkalmazása jön szóba, amelyek a korábbi vonalakban nem kerültek alkalmazásra, illetve korábban adott kezelésekkal nem keresztrezisztens szereket tartalmaznak (pl. R-ICE, R/G-Benda, R-DA-EPOCH, R-GemOx).

Továbbá az NNGYK „Indikáción túli kérelmek” c. publikus nyilvántartása szerint off-label kérelmek DLBCL-indikációban 2021-ben polatuzumab vedotin, lenalidomid, brentuximab-vedotin, nivolumab, venetoclax, obinutuzumab, ibrutinib, blinatumomab; 2022-ben ibrutinib, lenalidomid, nivolumab, polatuzumab vedotin; 2023-ban lenalidomid és pembrolizumab terápia.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében a polatuzumab-vedotin + bendamusztiin + rituximab (Pola-BR) kezelés a komparátor terápia.

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

A választott komparátor indikációs köre nem egyezik meg teljes mértékben a kérelmezett terápia indikációs körével, korábbi vonalban is alkalmazható.

A Kérelmező által választott komparátor támogatott indikációja:

„A Polivy bendamuszttinnal és rituximabbal kombinációban alkalmazva a relapszusos/refrakter diffúz nagy B-sejtes lymphomában (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) szenvedő olyan felnőtt betegek kezelésére javallott, akik nem alkalmasak hemopoetikus őssejt-transzplantációra.”

Ugyanakkor nem került figyelembevételre egyéb, harmad- vagy többedvonalban szóba jöhető terápia rezsim, kemoterápiás vagy immunkemoterápiás protokoll.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Relatív hatásosság

A készítmény engedélyezése alapjául szolgáló vizsgálat egykarú, fázis I/II-es vizsgálat volt, mely a relatív hatásosság jellemzésére nem alkalmas.

4.2. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

A Kérelmező – direkt összehasonlító vizsgálat hiányában – indirekt összehasonlítást végzett a glofitamab relatív hatásosságának értékelésére.

Az indirekt összevetés alapján nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a glofitamab vs. polituzumab-vedotin (+bendamuszttin + rituximab) kezelés közt a teljes túlélés, a progressziómentes túlélés, a válasz időtartama, a komplett válasz időtartama, a teljes válaszarány és a komplett válaszarány végpontokban. A glofitamab kezelés számszaki trendszerű előnyét mutatta a MAIC.

Az abszolút kockázat-csökkenést jellemző minimálisan szükséges kezelési idő /betegszám kiszámítása a klinikai többletelőny meglétének nem igazolható volta miatt nem releváns.

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 terápia alapesetben polituzumab-vedotin + rituximab + bendamuszttin kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 1 hetes ciklusokban 60 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő, NP30179 vizsgálat és indirekt összehasonlítások mintáját alapul véve készítették el.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai az egykarú NP30179, vizsgálatból, 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, valamint más adatbázisokból, melyek nem validálhatóak.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés a glofitamab terápia esetében többlet-egészségnyereséget (0,64 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a Pola+BR komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 60 éves időtávon. Ennek megfelelően a glofitamab terápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) alacsonyabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP háromszorosában meghatározott küszöbértéke (XXX Ft/QALY).

A glofitamab terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a progresszió mentes túlélés állapotában eltöltött idő; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően a Columvi gyógyszer akvizíció költségei.

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 terápia esetében (rendre 25%, 44%, 56%, 63%-os várható piaci részesedést) az 1., 2., 3., és 4. év végére 20, 35, 45 és 50 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a Columvi listaáron számított kisserelésenkénti bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft, ciklusonkénti költsége az első ciklusban XXX Ft, majd a második ciklust követően XXX Ft.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, támogatott áron számított, a glofitamab terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben. A Pola+BR komparátor költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX, XXX, XXX Ft.

7. A benyújtott elemzés limitációi

Az elkészített elemzések eredményeit ugyan nem befolyásolja, de annak relevanciáját érintheti, hogy a Kérelmező a TéF által javasolt és publikusan elérhető Strukturált Kérelmezői Sablon helyett saját dokumentumsablont használt a klinikai és egészség-gazdaságtani elemzések elkészítéséhez. A Technológia-értékelő Főosztály kerülendő gyakorlatnak tartja a Strukturált Kérelmezői Sablontól eltérő dokumentumsablon használatát, mert az növeli az elemzések közötti heterogenitást, és nehezíti a kritikai értékelési módszertan alkalmazását.

7.1. Orvosszakmai limitációk

A glofitamab klinikai vizsgálata egykarú, fázis I/II-es vizsgálat volt, mely a relatív hatásosság jellemzésére nem alkalmas.

A relatív hatásossági adatok indirekt összehasonlításból származnak, az elemzés – Kérelmező által választott - komparátorával szemben szignifikáns különbség nem tapasztalható, így a klinikai többletelőny megléte nem igazolható.

Komparátorválasztás limitációkkal terhelt, a megjelölt komparátor (polatuzumab+bendamusztin+rituximab) a támogatott indikáció alapján korábbi kezelési vonalban is adható. Egyéb lehetséges komparátor terápiákat nem vett figyelembe a Kérelmező.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy a Kérelmező által benyújtott indirekt összehasonlító vizsgálat alapján a végpontokon statisztikailag szignifikáns különbség nem volt igazolható a glofitamab kezelés javára a Pola+BR kezeléssel szemben. Emiatt a teljeskörű egészség-gazdaságtani elemzés típusa (költséghasznossági elemzés) nem tekinthető megfelelően megalapozottnak. Az egészség-gazdaságtani elemzés típusa egy jól számszerűsíthető, az inkrementális egészségnyereség, illetve a költségek számítását is érintő bizonytalansági tényező, ami a költséghatékonysági konklúzióra nézve jelentős hatású.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy az időtáv megválasztása a még elképzelhető legmegengedőbb feltételezésekkel is élve túl hosszú. A TéF az alapértelmezett 60 év helyett maximum 30 éves időtávon tartja elfogadhatónak a modellezést.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a Kérelmező a modellben nem a PUPHA-ból származtatta a költség adatokat.

8. Nemzetközi kitekintés

Az angol NICE támogatja a glofitamab alkalmazását az alkalmazási előírás szerinti indikációban, amennyiben a cég a kereskedelmi megállapodásnak megfelelően biztosítja a terméket. A HTA iroda értékelésében leírja, hogy a klinikai vizsgálat eredményei azt sugallják, hogy egyes glofitamab-kezelésben részesülő betegek teljes remissziót értek el, de a vizsgálat során nem hasonlították össze más kezelésekkel. Az indirekt összehasonlítások azt sugallják, hogy a glofitamab valószínűleg növeli a betegek élettartamát és a progressziómentes időtartamot hasonlóan a polatuzumab vedotin+bendamusztin+rituximab kezeléshez, és jobban, mint a bendamusztin+rituximab terápia, de kevésbé, mint az axicabtagene ciloleucel. Továbbá a költséghatékonysági ráta a NICE által elfogadható tartományon belül van.

9. Konklúzió

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint a glofitamab terápia nyújtotta a klinikai többletelőny megléte nem igazolható a polatuzumab-vedotin + bendamusztin + rituximab terápia komparátorhoz viszonyítva, a klinikailag és a beteg számára egyaránt relevánsnak tekinthető végpontokon. Ezt alacsony evidencia szintű, indirekt összehasonlításból származó orvosszakmai bizonyítékok támasztják alá.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a Columvi alkalmazásával többletköltség és többlet-egészségnyereség számszerűsített a vizsgált komparátorral szemben, az egészség-gazdaságtani elemzés típusa a klinikai többletelőnyről szóló konklúzió alapján nem tekinthető megalapozottnak. A benyújtott elemzés alapján a Pola+BR komparátorral szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron költséghatékony. A Columvi társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatáskiáramlást eredményez a finanszírozó részére.

Jelen beadvány következtetéseinek döntéshozatali célú felhasználhatósága korlátozott az alábbi okok miatt: nem bizonyítható a klinikai többletelőny megléte.



NNGYK

NEMZETI NÉPEGÉSZSÉGÜGYI
ÉS GYÓGYSZERÉSZETI KÖZPONT
Technológia-értékelő Főosztály

1135 Budapest, Szabolcs u. 33.

Tel: (1) 8869-300 / 219

E-mail: teiadmin@nngyk.gov.hu

Web: <https://nngyk.gov.hu/>

Befogadása esetén javasolt az eredményességi és biztonságossági adatok szisztematikus gyűjtése (pl. regiszter formájában).

A technológiaértékelés felülvizsgálata javasolt a hatásosságra és biztonságosságra vonatkozó új adatok elérhetővé válásakor a legfrissebb bizonyítékok felhasználásával.

2024. március 27.

Regisztrációs szám: TÉF/32/24