



Rekomendacja nr 42/2024

z dnia 30 kwietnia 2024 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego

Columvi (glofitamab)

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produkt leczniczy Columvi (glofitamab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie **pod warunkiem**

Uzasadnienie rekomendacji

W ocenie klinicznej pod uwagę wzięto wyniki badań jednoramiennych Dickinson 2022 i Song 2023 oraz wyniki badań retrospektywnych prowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej (RWE) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania glofitamabu (GLO) u dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym.

W badaniu Dickinson 2022 (badanie rejestracyjne) w populacji ITT istotną odpowiedź całkowitą (I-punktowy punkt końcowy) osiągnięto u 39% pacjentów dla mediany obserwacji 12,6 miesiący oraz 40% pacjentów dla mediany obserwacji 18,2; 18,3 i 29,6 miesiący.

Odnalezione badania kliniczne RWE, tj. Birtas Atesoglu 2023 oraz Rentsch 2022 wskazują na porównywalną do badania rejestracyjnego Dickinson 2022 skuteczność i bezpieczeństwo leczenia glofitamabem w ocenianej populacji.

Ze względu na brak badań porównujących bezpośrednio ocenianą interwencję z komparatorami przeprowadzono porównanie pośrednie z zastosowaniem metod MAIC i PSA.

Wyniki analizy MAIC/PSA dla porównań GLO vs BR, GLO vs LEN oraz GLO vs PIX wskazują na IS przewagę GLO dla większości ocenianych punktów końcowych. Ponadto odnotowano istotnie statystycznie różnice na niekorzyść GLO względem AXI-CEL oraz TAF+LEN (Messori 2022).

Dodatkowo uzyskane wyniki analizy MAIC/PSA dla porównań GLO vs TIS, GLO vs TAF+LEN (Roche 2023), GLO vs POLA + BR świadczą o braku różnic w ocenie przeżycia wolnego od progresji (PFS), przeżycia całkowitego (OS), ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) oraz całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR).

Analiza kliniczna obarczona jest ograniczeniami związanymi głównie z brakiem randomizowanych badań bezpośrednio porównujących GLO z komparatorami. Analizę

kliniczną oparto na wynikach porównania pośredniego, które cechują się metodologicznie niższą wiarygodnością niż porównania bezpośrednie.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej wnioskodawcy stosowanie

Największe niepewności związane z analizą ekonomiczną wynikają z ograniczeń analizy klinicznej.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują, że wprowadzenie do refundacji wnioskowanej technologii

odpowiednio w I i II roku refundacji. Należy mieć jednak na uwadze, że oszacowany przez Agencję wpływ na budżet uwzględniający ceny komparatorów na podstawie danych NFZ oraz informacji o zawartych RSS uzyskanej z MZ Niepewność w obszarze skutków finansowych wynika z wątpliwości dotyczących liczebności populacji włączanej do terapii, a także z prognozowanego poziomu zastępowania przez lek Columvi terapii alternatywnych, co nie pozwala w pełni wnioskować o wydatkach we wnioskowanej populacji.

Dodatkowo koniecznym podkreślenia jest fakt, że oszacowana liczebność populacji w ocenianym równolegle innym przeciwieście biswoistym w analogicznym wskazaniu jest znacząco w kolejnym roku refundacji. W związku z tym przedstawione oszacowania wpływu na budżet należy traktować z ostrożnością.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych:

- Columvi (glofitamab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg, 1 fiol. 10 ml, GTIN 07613326068468, proponowana cena zbytu netto: ;
- Columvi (glofitamab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2,5 mg, 1 fiol. 2,5 ml, GTIN 07613326068871, proponowana cena zbytu netto: .

w programie lekowym „Leczenie chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek ma być stosowany w programie lekowym, w nowej grupie limitowej.

Problem zdrowotny

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL, kod ICD-10: C83.3) to odmiana chłoniaków nieziarnicznych (ang. *non-Hodking lymphoma*, NHL) stanowiących dużą grupę nowotworów hematologicznych wywodzącą się z dojrzałych obwodowych limfocytów B. Klonalny rozrost komórek limfoidalnych charakteryzuje się wysoką heterogenicznością i agresywnością.

Najczęstszym objawem DLBCL jest powiększenie węzłów chłonnych, a także obecność guza w obszarze pozawęzłowym oraz ze względu na obecność objawów ogólnych choroby, m.in. gorączka, nocne poty, czy utrata masy ciała.

Chłoniaki DLBCL są najczęściej występującymi u dorosłych, stanowiącymi 30-40% wszystkich przypadków zachorowań i około 80% spośród tak zwanych chłoniaków agresywnych. Choroba występuje w każdej grupie wiekowej, lecz częstość występowania wzrasta wraz z wiekiem. U około 20-30% chorych z DLBCL występuje nawrót choroby, a u 10-15% chorych występuje pierwotna oporność na leczenie.

Zgodnie z danymi NFZ w 2022 r. liczba pacjentów (unikalne identyfikatory) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10: C.83.3 wyniosła 868.

Alternatywna technologia medyczna

Jako komparatory dla wnioskowanej technologii wskazano:

- chemioterapię / immunochemioterapię:
 - bendamustyna w skojarzeniu z rytuksymabem (BR);
 - piksantron (PIX);
 - lenalidomid (LEN);
- terapie celowane: polatuzumab wedotyny w skojarzeniu w bendamustyną i rytuksymabem (POLA +BR) oraz tafasytamab w skojarzeniu w lenalidomidem (Tafa + LEN),
- terapię CAR-T: aksykabtagen cyloleucel (AXI-CEL), tisagenlecleucel (TIS).

Biorąc pod uwagę refundowane technologie lekowe oraz opinie ekspertów klinicznych potencjalnymi komparatorami dla ocenianej technologii będą również: schemat R-DHAP (rytuksymab + deksametazon + cytarabina + cisplatyna), schemat R-ICE (rytuksymab + ifosfamid + karboplatyna + etopozyd) oraz schemat R-GDP (rytuksymab + gemcytabina + deksametazon + cisplatyna).

W związku z powyższym wybór komparatorów przez wnioskodawcę uznaje się za niewystarczający.

Opis wnioskowanego świadczenia

Glofitamab jest bispecyficznym przeciwciałem monoklonalnym, które łączy się dwuwalentnie z CD20 na powierzchni limfocytów B i jednowalentnie z CD3 w kompleksie receptora limfocytów T na powierzchni limfocytów T.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Columvi jest wskazany w leczeniu chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL).

Wniosek dotyczy populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, u których zastosowano co najmniej 2 linie leczenia układowego i zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Do przeglądu włączono dwa badania pierwotne dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa glofitamabu (GLO):

- Dickinson 2022 (główne badanie rejestracyjne) – wielośrodkowe, jednoramiennie badanie II fazy, do którego włączono 108 pacjentów, w tym 107 stosowało GLO/OBI (kohorta kluczowa). Pacjenci otrzymywali maksymalnie 12 cykli po 21 dni (po wstępnym 7-dniowym leczeniu OBI). Mediana *follow up* wynosiła od 12,6 do 32,1 miesięcy;

- Song 2023 - jednoramienne badanie I fazy oceniające GLO w populacji chińskiej z R/R DLBCL, po ≥ 2 wcześniejszych liniach terapii, w tym ≥ 1 zawierającą anty-CD20 oraz ≥ 1 schemat zawierający antracyklinę. Do badania włączono 30 pacjentów, w tym 27 pacjentów otrzymało co najmniej 1 dawkę GLO, a 3 pacjentów otrzymało tylko OBI. Mediana *follow up* wynosiła 15 miesięcy.

Ocena wiarygodności badań jednoramiennych wg skali NICE została oceniona na 7/8 pkt.

Ze względu na brak badań porównujących bezpośrednio ocenianą interwencję z komparatorami uwzględniono porównanie pośrednie z zastosowaniem metody MAIC/PSA (na podstawie danych z abstraktu konferencyjnego Locke 2023, publikacji Messori 2022 oraz raportu Roche 2023), w ramach którego wykorzystano wyniki badań ZUMA (dla AXI-CEL), JULIET (dla TIS), L-MIND (dla TAF+LEN), HONG 2018 (dla BR), RE-MIND (dla LEN), Eyre 2016 (dla PIX) oraz indywidualne dane pacjentów z badania GO29635 (dla BR oraz POLA+BR).

Ponadto włączono dwa retrospektywne badania prowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej (RWE) dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa glofitamabu (GLO), tj. Birtas Atesoglu 2023, Rentsch 2022.

Skuteczność

Badania jednoramienne

Odpowiedź całkowita (CR, ang. *complete response*) w ocenie niezależnej komisji (IRC) (I-rzędowy punkt końcowy)

Istotną odpowiedź całkowitą osiągnięto u:

- Dickinson 2022:
 - w populacji ITT (kohorta główna – 154 pacjentów)
 - o 39% pacjentów dla mediany obserwacji 12,6 miesięcy;
 - o 40% pacjentów dla mediany obserwacji 18,2; 18,3 i 29,6 miesięcy;
 - kohorta kluczowa – 108 pacjentów
 - o 35,2% pacjentów dla mediany obserwacji 9,0 miesięcy;
- Song 2023:
 - w populacji ITT – 27 pacjentów
 - o 51,9% pacjentów dla mediany obserwacji 15,0 miesięcy.

Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) i czas trwania odpowiedzi (DOR)

W badaniu Dickinson 2022 w populacji ITT 80 pacjentów (52% [95%CI: 43%;60%]) osiągnęło ogólną odpowiedź na leczenie w medianie obserwacji 12,6 miesięcy. W dalszych okresach obserwacji odsetek chorych z ORR utrzymywał się na podobnym poziomie – 52% (mediana czasu obserwacji 32 mies.). Mediana DOR wg IRC wyniosła 18,4 mies. (95%CI: 13,7; n/o).

W badaniu Song 2023 odsetek pacjentów z ORR wyniósł 66,7% (95%CI: 46-83,5%). Mediana DOR wyniosła 14,4 mies. (95%CI: 6,2; n/o).

Przeżycie wolne od progresji (PFS) oraz przeżycie całkowite (OS)

W analizie głównej Dickinson 2022, 12-miesięczne PFS wyniosło 37% (95%CI: 28-46%). Mediana PFS wg IRC to 4,9 mies. (95%CI: 3,4; 8,1). Wyniki w ocenie badacza (INV) były zbliżone. Mediana OS to 11,5 mies. (95%CI: 7,9; 15,7), a oszacowane 12-mies. i 18-mies. OS wyniosło odpowiednio 50% (95%CI: 41-58%) oraz 41% (95%CI: 32,1-49,3%). W przypadku kohorty kluczowej zarówno PFS, jak i OS wyniosło 34,3% z medianą 3,7 mies., natomiast OS wyniósł 45,6% z osiągniętą medianą 8,9 mies.

W badaniu Song 2023, mediana PFS wg IRC osiągnęła 8,6 mies., natomiast 12-miesięczny PFS wyniósł 41,5% (95%CI: 22,3-60,8%). W przypadku OS mediana nie została osiągnięta, natomiast 15-mies. OS wyniósł 61,3% (95%CI: 42,5-80,1%).

Analiza MAIC/PSA

Wykazano istotną statystycznie różnicę dla porównań:

na niekorzyść GLO

- GLO vs AXI-CEL w zakresie:
 - przeżycia wolnego od progresji (PFS) – o 61% większe ryzyko progresji choroby w grupie GLO w porównaniu do grupy AXI-CEL – HR=1,61 (95%CI: 1,04; 2,50) (Locke 2023);
 - przeżycia całkowitego (OS) - o 64,5% większe ryzyko zgonu w grupie GLO w porównaniu do grupy AXI-CEL – HR=1,645 (95%CI: 1,200; 2,199) (Roche 2023);
 - ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) – mniejsze szanse na ogólną odpowiedź na leczenie w grupie GLO w porównaniu do grupy AXI-CEL:
 - o 66,9% - OR=0,331 (95%CI: 0,209; 0,517) (Roche 2023);
 - o 57% - OR=0,43 (95%CI: 0,19; 0,99) (Locke 2023);
 - całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR) – o 41% mniejsze szanse na całkowitą odpowiedź na leczenie w grupie GLO w porównaniu do grupy AXI-CEL - OR=0,585 (95%CI: 0,366; 0,881) (Roche 2023);
- TAF+LEN vs GLO (Messori 2022) w zakresie:
 - przeżycia całkowitego (OS) - o 48,6% mniejsze ryzyko zgonu w grupie TAF+LEN w porównaniu do grupy GLO – HR=0,514 (95%CI: 0,341; 0,776);

na korzyść GLO

- GLO vs BR (Roche 2023) w zakresie:
 - przeżycia wolnego od progresji (PFS) – o 35,6% mniejsze ryzyko progresji choroby w grupie GLO w porównaniu do grupy BR – HR=0,644 (95%CI: 0,486; 0,839);
 - przeżycia całkowitego (OS) - o 42,7% mniejsze ryzyko zgonu w grupie GLO w porównaniu do grupy BR – HR=0,573 (95%CI: 0,436; 0,742);
 - ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) – o 51,5% większą szansę na ogólną odpowiedź na leczenie w grupie GLO w porównaniu do grupy BR – OR=1,515 (95%CI: 1,054; 2,34);
 - całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR) – o 55,6% większą szansę na całkowitą odpowiedź na leczenie w grupie GLO w porównaniu do grupy BR - OR=1,556 (95%CI: 1,019; 2,284);
- GLO vs LEN (Roche 2023) w zakresie:
 - ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) – ponad 2-krotnie większą szansę na ogólną odpowiedź na leczenie w grupie GLO w porównaniu do grupy LEN – OR=2,628 (95%CI: 1,305; 5,514);
 - czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) - o 53% mniejsze ryzyko utraty odpowiedzi na leczenie w grupie GLO w porównaniu do grupy LEN – HR=0,47 (95%CI: 0,147; 0,856);
 - całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR) – ponad 4-krotnie większą szansę na całkowitą odpowiedź na leczenie w grupie GLO w porównaniu do grupy LEN - OR=4,375 (95%CI: 2,584; 8,101);
- GLO vs PIX (Roche 2023) w zakresie:
 - przeżycia wolnego od progresji (PFS) – o 55,4% mniejsze ryzyko progresji choroby w grupie GLO w porównaniu do grupy PIX – HR=0,446 (95%CI: 0,3; 0,675);
 - przeżycia całkowitego (OS) - o 62,1% mniejsze ryzyko zgonu w grupie GLO w porównaniu do grupy PIX – HR=0,379 (95%CI: 0,239; 0,585);
 - ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) – ponad 4-krotnie większą szansę na ogólną odpowiedź na leczenie w grupie GLO w porównaniu do grupy PIX – OR=4,599 (95%CI: 2,607; 8,651);
 - całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR) – ponad 6-krotnie większą szansę na całkowitą odpowiedź na leczenie w grupie GLO w porównaniu do grupy PIX - OR=6,161 (95%CI: 2,82; 10,048).

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dla pozostałych porównań, tj. GLO vs TIS, GLO vs TAF+LEN (Roche 2023), GLO vs POLA + BR.

Bezpieczeństwo

Badania jednoramienne

W badaniach Dickinson 2022 (analiza główna) i Song 2023 nie odnotowano żadnych zgonów spowodowanych leczeniem GLO.

Analiza bezpieczeństwa glofitamabu (GLO) wykazała, że częstość zdarzeń wyniosła odpowiednio w badaniach Dickinson 2022 (rejestracyjne) i Song 2023:

- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem GLO: 91%; 90%;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia: 9%; 7%;
- zdarzenia niepożądane związane z GLO prowadzące do przerwania leczenia: 3%; 7%;
- ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs): 47%; 43%.

Do najczęstszych SAEs wymienianych w ww. badaniach (powyżej 5% pacjentów) należał zespół uwalniania cytokin (CRS) – 21% w badaniu Dickinson 2022 (analiza główna) oraz 10% w badaniu Song 2023.

Analiza MAIC/PSA

W analizie MAIC (Roche 2023) rozpatrywano AEs prowadzące do zakończenia leczenia dla porównań GLO z TAF+LEN, POLA+BR oraz LEN. Wyniki dla porównania GLO vs TAF+LEN wykazały istotnie statystycznie niższą szansę przerwania terapii z powodu AEs w grupie GLO w porównaniu z TAF+LEN (OR=0,293; 95%CI: 0,015; 0,959). Dla pozostałych porównań wyniki nie były IS.

Analiza MAIC (Locke 2023) uwzględniała występowanie AEs dla porównania GLO vs CAR-T (AXI-CEL). Zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie szansy wystąpienia CRS ≥ 3 stopnia (OR=0,20; 95%CI: 0,06; 0,70) oraz zdarzeń neurologicznych ≥ 3 stopnia (OR=0,04; 95%CI: 0,01; 0,14) na korzyść GLO w porównaniu z AXI-CEL.

Wyniki badań rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE)

Birtas Atesoglu 2023

Badanie dotyczyło 44 pacjentów z R/R DLBCL po wcześniejszych ≥ 3 liniach leczenia, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę GLO. Większość stanowili mężczyźni (~65%) z medianą wieku 54 lata oraz w III/IV stopniu choroby wg kryteriów Ann Arbor (~74%). Do badania włączano pacjentów z ECOG 0-3, ponad 16% badanych wykazywało ograniczony stopień sprawności ECOG 2-3.

Progresja choroby była główną przyczyną zgonów w badaniu lub przerwania leczenia. Ostatecznie analiza wyników dotyczyła 17 pacjentów (39,5%), natomiast pełne 12 cykli leczenia otrzymało 8 (~19%). Mediana okresu obserwacji wynosiła 5,7 mies.

Skuteczność praktyczna

Mediana OS dla leczonych GLO wynosiła 8,8 mies. (95%CI: 4,85; 12,89), natomiast wskaźnik 12 mies. OS, jak również PFS wyniósł 29,6%. Mediana PFS wynosiła 3,3 mies. (95%CI: 2,34; 4,35). Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości wykazały, że stopień sprawności ECOG = 3, zaawansowane stadium choroby i brak odpowiedzi na leczenie GLO były czynnikami ryzyka istotnie powiązanymi z niższym OS/PFS.

W przypadku odpowiedzi na leczenie GLO – CR osiągnęło 21% (8/38 pacjentów) a PR uzyskało 16% (6/38 pacjentów). Jednak blisko 55% (21 pacjentów) doświadczyło progresji choroby. Mediana czasu do osiągnięcia CR wynosiła 84 dni lub po 4 cyklach leczenia.

Bezpieczeństwo

Do najczęściej zgłaszanych AEs należały neutropenia (~39,5%, w tym ~23% ≥ 3 st.), anemia (~37%, w tym ~19% ≥ 3 st.), gorączka (~37%), zmęczenie (~32%), CRS (~28%, w tym ~9% ≥ 3 st.) oraz małopłytkowość

(~28%, w tym ~19% ≥3st). Odnotowano też 7 przypadków AEs 5 st. zakończonych zgonem. Dwa z nich dotyczyły gorączki neutropenicznej (posocznica E.coli i Klebsiella), cztery – zakażenia COVID-19 oraz jeden z powodu CRS w ciągu 2 dni po przyjęciu pierwszej dawki GLO ze względu na niedostępność tocilizumabu. Autorzy badania podkreślają, że leczenie przeciwciałami biswoistymi powinno być prowadzone wyłącznie w dobrze wyposażonych ośrodkach i przez lekarzy specjalistów.

Rentsch 2022

Badanie dotyczyło 9 pacjentów z R/R DLBCL po wcześniejszej terapii CAR-T o medianie wieku 66 lat po co najmniej jednej dawce GLO. Mediana okresu obserwacji wyniosła 8,1 mies.

Odnotowano 4 zgony, natomiast dwóch pacjentów zmarło już po pierwszym cyklu GLO z powodu progresji choroby. Czterech pacjentów ukończyło 12 cykl leczenia (44%). Główną przyczyną przerwania leczenia była progresja DLBCL.

Skuteczność praktyczna

Średni czas od rozpoczęcia leczenia do zgonu z powodu progresji wynosił 70 dni. Mediana PFS wynosiła ok. 5,3 mies.(161 dni). Wskaźnik PFS został oszacowany na 44%.

ORR na leczenie GLO wynosiła 67%, przy czym CR osiągnęło 44,4% pacjentów (n=4), PR – 22,2% (n=2), stabilizację choroby odnotowano u 1 pacjenta (11,1%) a progresję u 2 chorych (22,2%). Mediana czasu do uzyskania CR to 8,3 mies., przy czym jeden pacjent osiągnął CR po pierwszym cyklu leczenia.

Bezpieczeństwo

Wśród najczęstszych AEs raportowano zmęczenie (n=7; 78%), gorączkę (n=6; 67%), zaparcia czy mdłości (po n=4; 44%). CRS wystąpił u 2 pacjentów (22%) i w obu przypadkach dot. 2 st. nasilenia (jeden z pacjentów otrzymywał tocilizumab i deksametazon). Neutropenię odnotowano u 3 pacjentów (w tym u dwóch – 3 st.), w pojedynczych przypadkach obserwowano anemię, małopłytkowość oraz zespół rozpadu guza czy wymioty (po przyjęciu OBI).

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Zgodnie z ChPL Columvi najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były CRS, neutropenia, anemia, małopłytkowość oraz wysypka. Do najczęściej występujących ciężkich działań niepożądanych (zgłaszanych u ≥2% pacjentów) należały: CRS (22,1%), posocznica (4,1%), COVID-19 (3,4%), zaostrzenie objawów nowotworu (3,4%), zapalenie płuc wywołane przez COVID-19 (2,8%), gorączka neutropeniczna (2,1%), neutropenia (2,1%) i wysięk opłucnowy (2,1%).

Odnaleziono informacje na stronie FDA dotyczące produktu leczniczego Columvi uwzględniającą ostrzeżenie o stwierdzeniu ciężkich i śmiertelnych przypadków CRS, a wśród pozostałych wymieniono: zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS), ciężkie zakażenia oraz zaostrzenie objawów choroby nowotworowej.

Na stronie WHO (baza VigiBase) odnaleziono informacje na temat najczęściej występujących działań niepożądanych podczas terapii Columvi. Najczęściej zgłaszane zdarzenia to CRS (183 przypadki), gorączka (47 przypadków) oraz neutropenia (41 przypadków).

Ograniczenia analizy

Do głównych ograniczeń analizy klinicznej należy brak badań RCT porównujących bezpośrednio glofitamab z przyjętymi komparatorami. W ramach przeglądu systematycznego włączono jedynie dwa badania jednoramienne (fazy I/II, w tym jedno przeprowadzone w populacji chińskiej) oraz dwa badania RWE dot. oceny skuteczności i bezpieczeństwa glofitamabu.

Przedstawiono wyniki porównania pośredniego (MAIC), którego ograniczeniem jest ryzyko niezidentyfikowania i nieuwzględnienia wszystkich czynników mających wpływ na wyniki, co może wiązać się z wystąpieniem błędu systematycznego.

Ponadto, populacja pacjentów w badaniu rejestracyjnym Dickinson 2022 była wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności (ECOG 0-1) i chorób współistniejących, a zatem istnieje ryzyko, że może nie być reprezentatywną dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. W praktyce R/R DLBCL, szczególnie w zaawansowanym stadium (III/IV wg kryteriów Ann Arbor), jest chorobą szybko postępującą i wyniszczającą organizm chorego, dlatego ważne wydaje się uwzględnienie badań w populacji z gorszym stanem sprawności.

Dodatkowym ograniczeniem jest nieliczna populacja badanych.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany próg opłacalności wynosi 190 380 PLN/QALY (3 x 63 460 PLN).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ocenę opłacalności przeprowadzono z wykorzystaniem analizy użyteczności kosztów (CUA) w dożywotnym horyzoncie czasowym (30-letnim). W analizie uwzględniono koszty leków i ich podania, diagnostyki i monitorowania, koszty leczenia działań niepożądanych, monitorowania choroby po progresji oraz opieki terminalnej.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie glofitamabu (GLO):

– jest [redacted] w miejsce:

- BR – oszacowany ICUR wyniósł [redacted]
- POLA+BR - oszacowany ICUR wyniósł [redacted]
- PIX - oszacowany ICUR wyniósł [redacted]
- LEN - oszacowany ICUR wyniósł [redacted]

– jest [redacted] w miejsce:

- CAR-T TIS - GLO jest [redacted]
- TATA+LEN - GLO jest [redacted]

jest [REDACTED] w miejsce CAR-T AX. Oszacowany ICUR wyniósł [REDACTED]

Zgodnie z wynikami analizy deterministycznej do zmiany wnioskovania doszło wyłącznie dla [REDACTED]

W analizie probabilistycznej prawdopodobieństwo [REDACTED] w zależności od porównania.

Ograniczenia analizy

Na ograniczenia analizy ekonomicznej wpływają ograniczenia przedstawionej analizy klinicznej.

Obliczenia Agencji

Uwzględniając ceny komparatorów na podstawie danych NFZ oraz informacji o zawartych RSS uzyskanych z MZ stosowanie GLO:

- jest [REDACTED] w miejsce:
 - o BR – oszacowany ICUR wyniósł [REDACTED]
 - o POLA+BR - oszacowany ICUR wyniósł [REDACTED]
 - o PIX - oszacowany ICUR wyniósł [REDACTED]
 - o LEN - oszacowany ICUR wyniósł [REDACTED]
- jest [REDACTED] w miejsce:
 - o CAR-T TIS - GLO jest [REDACTED]
 - o TATA+LEN - GLO jest [REDACTED]
- jest [REDACTED] w miejsce CAR-T AX. Oszacowany ICUR wyniósł [REDACTED]

Wnioskovanie pozostaje zgodne z wynikami analizy podstawowej.

Progowe ceny zbytu netto leku Columvi, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowany w analizie podstawowej po aktualizacji kosztów komparatorów, jest równy wysokości progę wynoszą dla porównania:

- GLO vs. BR:
 - o Columvi 2,5 mg: [REDACTED]
 - o Columvi 10 mg: [REDACTED]
- GLO vs. POLA+BR:
 - o Columvi 2,5 mg: [REDACTED]
 - o Columvi 10 mg: [REDACTED]
- GLO vs. PIX:
 - o Columvi 2,5 mg: [REDACTED]
 - o Columvi 10 mg: [REDACTED]
- GLO vs. LEN:

- Columvi 2,5 mg: [REDACTED]
- Columvi 10 mg: [REDACTED]
- GLO vs. CAR-T TIS:
 - Columvi 2,5 mg: [REDACTED]
 - Columvi 10 mg: [REDACTED]
- GLO vs. TAF+LEN:
 - Columvi 2,5 mg: [REDACTED]
 - Columvi 10 mg: [REDACTED]
- GLO vs. CAR-T AX:
 - Columvi 2,5 mg: [REDACTED]
 - Columvi 10 mg: [REDACTED]

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826)

Jeżeli analiza kliniczna Wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Z uwagi na brak przedstawienia randomizowanego badania klinicznego wykazującego wyższość ocenianej technologii względem komparatorów zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Zgodnie z obliczeniami Agencji, po zaktualizowaniu kosztów komparatorów wartość ceny zbytu netto produktu leczniczego Columvi, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania [REDACTED] [REDACTED] odpowiednio dla opakowania 10 mg i 2,5 mg.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanego leku przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w dwuletnim horyzoncie czasowym. Koszty przyjęto analogicznie jak w analizie ekonomicznej.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na [redacted] pacjentów w I. oraz [redacted] pacjentów w II. roku analizy w scenariuszu nowym.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Columvi spowoduje odpowiednio w I i II roku refundacji [redacted] wydatków z perspektywy płatnika o:

- [redacted]
- [redacted]

Koszty refundacji leku Columvi wyniosą [redacted]

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy jest niepewność związana z oszacowaną liczebnością populacji pacjentów, którzy będą stosowali Columvi w scenariuszu nowym oraz kształtowania się udziałów w rynku analizowanych leków. Ponadto, modelowanie kosztów zostało oparte na wynikach analizy ekonomicznej, której ograniczenia stanowią również ograniczenia analizy wpływu na budżet.

Obliczenia Agencji

W obliczeniach Agencji przyjęto:

- udział terapii CAR-T w scenariuszu nowym pozostanie na tym samym poziomie jak w scenariuszu aktualnym, natomiast zmniejszy się w przypadku terapii celowanej POLA+BR lub TAFa+LEN oraz chemioterapii/immunochemioterapii;
- populację docelową uwzględniającą odsetek pacjentów z 0-2 wg ECOG, zgodnie z publikacją Ludvigsen 2022;
- ceny komparatorów na podstawie bazy NFZ i informacji o zawartych RSS uzyskanej od MZ.

Wyniki analizy Agencji wskazują, że objęcie refundacją leku Columvi spowoduje odpowiednio w I i II roku refundacji [redacted] wydatków z perspektywy płatnika o:

- [redacted] z uwzględnieniem RSS;
- [redacted] bez uwzględnienia RSS.

Koszty refundacji leku Columvi wyniosą [redacted] odpowiednio w I i II roku refundacji, [redacted]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[redacted]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi do treści proponowanego programu lekowego zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 3 wytyczne kliniczne odnoszące się do leczenia dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL (PTOK 2020, NCCN 2024 oraz ESMO 2015/2018/2020).

Wytyczne NCCN 2024 rekomendują stosowanie glofitamabu w leczeniu opornego i nawrotowego DLBCL po co najmniej 2 liniach leczenia systemowego, w tym u pacjentów z progresją po przeszczepie lub terapii CAR-T. Wśród innych opcji terapeutycznych wymienia się także terapię epkoritamabem oraz immunoterapię CAR-T.

Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2020) rekomenduje stosowanie skojarzenia polatuzumabu wedotyny z bendamustyną i rytuksymabem/piksantron u pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych (≥ 3 linii leczenia). W przypadku pacjentów nieodpowiadających na II linię leczenia wskazuje się również na rozważenie udziału w badaniu klinicznym.

W wytycznych ESMO u pacjentów z nawrotem lub progresją po II linii leczenia DLBCL zaleca się zastosowanie terapii ratunkowych tj. schemat z zastosowaniem rytuksymabu, cisplatyny, deksametazonu (R-DHAP), schemat z zastosowaniem rytuksymabu, ifosfamidu, karboplatyny, etopozydu (R-ICE), schemat z zastosowaniem gemcytabiny i oksaliplatyna (R-GemOx), terapię CAR-T oraz chemioterapię wysokodawkową (HDC, ang. *High-Dose Chemotherapy*) z autologicznym przeszczepem komórek macierzystych (ASCT, ang. *Autologous Stem-Cell Transplant*).

W dokumentach PTOK i ESMO nie odniesiono się do glofitamabu, niemniej wytyczne zostały opublikowane przed datą dopuszczenia do obrotu przez EMA ocenianego produktu leczniczego (lipiec 2023).

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono cztery pozytywne rekomendacje refundacyjne, w tym dwie pozytywne warunkowe.

W pozytywnych rekomendacjach HAS 2024 i G-BA 2024 podkreślono, że dostępne dla leku Columvi dane naukowe nie pozwalają na ocenę dodatkowych korzyści klinicznych związanych z jego stosowaniem.

NICE 2023 i CADTH 2024 wydali pozytywne rekomendacje, pod warunkiem obniżenia ceny.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 23.02.2024 r. Ministra Zdrowia (PLR.4500.2358.2023.23.PRU, PLR.4500.2359.2023.23.PRU), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Columvi (glofitamab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg, 1 fiol. 10 ml, GTIN 07613326068468 oraz Columvi (glofitamab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2,5 mg, 1 fiol. 2,5 ml, kod GTIN: 07613326068871, we wskazaniu: leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10 C82, C83, C85), na podstawie art. 35 ust. 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 40/2024 z dnia

29 kwietnia 2024 roku w sprawie oceny leku Columvi (glofitamab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”.

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 40/2024 z dnia 29 kwietnia 2024 roku w sprawie oceny leku Columvi (glofitamab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”;
2. Raport nr OT.423.1.10.2024. Wniosek o objęcie refundacją leku Columvi (glofitamab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 16.04.2024 r;
3. Errata to analizy weryfikacyjnej nr OT.423.1.10.2024, Columvi (glofitamab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”, BIP 19/2024.