



Rekomendacja nr 134/2024

z dnia 3 grudnia 2024 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny leku Talvey (talkwetamab)

w ramach programu lekowego

„Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozy (ICD 10: C90.0)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Talvey (talkwetamab) w programie lekowym B.54. „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozy (ICD 10: C90.0)”.

Prezes nie wskazuje dodatkowych warunków objęcia refundacją, o których mowa w art. 35 ust. 8a ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (ustawa o refundacji).

Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy zasadności wprowadzenia do programu monoterapii z wykorzystaniem przeciwciała bispecyficznego – talkwetamabu [TAL] w analogicznym wskazaniu jak refundowany od października 2024 r. teklistamab oraz oceniony przez Agencję w listopadzie 2024 r. erlanatamab. Populacją docelową są pacjenci, u których stosowano uprzednio co najmniej trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytozy, w tym zawierające lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anti-CD38. Technologia została zakwalifikowana do oceny przy sporządzaniu Wykazu technologii o wysokim poziomie innowacyjności na 2024 r., jednak nie została włączona na Wykaz przez Prezesa Agencji.

Terapie dostępne w programie lekowym B.54 przeznaczone są do leczenia pacjentów w dwóch głównych grupach zaawansowania. Pierwsza z nich dotyczy uprzednio nieleczzonego szpiczaka plazmocytozy w 1. linii leczenia (nie dotyczy rozpatrywanego problemu decyzyjnego). Druga dotyczy szpiczaka opornego na leczenie lub nawrotowego. Aktualnie dla pacjentów z drugiej grupy dostępnych jest 9 schematów terapeutycznych (skojarzenia), 1 monoterapia oraz opcje finansowane w katalogu chemioterapii. Odnotowano również wykorzystanie procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych [RDTL] u kilkudziesięciu pacjentów rocznie. Biorąc pod uwagę powyższe informacje Prezes Agencji nie dostrzega niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej wymagającej szczególnego zaopatrzenia.

Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii opiera się wyłącznie na porównaniu pośrednim z komparatorem zmieszonym (zbiór różnych terapii i schematów leczenia; [MIX]). Taki rodzaj porównań w znaczący sposób ogranicza wnioskowanie o dodatkowym efekcie zdrowotnym względem dostępnych opcji,

poza tym ze względu na datę złożenia wniosku nie przedstawiono odniesienia względem teklistamabu. Biorąc pod uwagę dostępne dane wykazano, że zastosowanie TAL wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem prawdopodobieństwa w czasie dla przeżycia całkowitego (HR ~0,4) oraz wolnego od progresji (HR ~0,5). Podkreślenia wymaga fakt, że dane dla TAL nie są dojrzałe, nie osiągnięto median OS w obu grupach dawkowania. Osiągnięte mediany dla PFS w grupach MIX wyniosły blisko 5 mies., cotygodniowego stosowania TAL 7,5 mies. oraz 14,2 mies. w przypadku dwukrotnej dawki stosowanej co dwa tygodnie. Niespójność w skuteczności klinicznej zaobserwowano również w przypadku porównań dla czasu utrzymywania się odpowiedzi na leczenie, gdzie porównanie cotygodniowego stosowania wskazuje na brak istotnej statystycznie różnicy względem MIX, oraz istotną różnicę w grupie z dawką otrzymywaną raz na dwa tygodnie. Profil bezpieczeństwa TAL jest mniej korzystny względem MIX (wyższe odsetki zdarzeń).

Niezależnie od uwzględnienia propozycji RSS nie wykazano efektywności kosztowej. Zestawienie rocznych kosztów terapii wskazuje, że TAL jest wielokrotnie droższy od każdego z 10 analizowanych przez wnioskodawcę schematów. Analiza dokumentacji przekazywanej przez Ministerstwo Zdrowia wskazuje, że oszacowany roczny koszt TAL ponad [REDAKTOWANE] krotnie przekracza maksymalny roczny koszt teklistamabem. Ograniczeniem wnioskowania dotyczącego efektywności kosztowej terapii jest przede wszystkim brak danych pozwalających na wiarygodne porównanie ze wszystkimi dostępnymi schematami oraz przeciwciałem bispecyficznym, które obecnie jest refundowane. Dodatkowe wydatki płatnika publicznego w ciągu pierwszych dwóch lat obowiązywania decyzji wyniosą ponad [REDAKTOWANE] mln zł z RSS.

Odnaleziono wyłącznie dwa dokumenty rekomendacji refundacyjnych w pełnym zakresie, z których jedna jest pozytywna (HAS 2024) a jedna negatywna (CADTH 2024). W pozytywnej zwrócono uwagę na istotność problemu zdrowotnego i dodatkowy, jeszcze nieudowodniony wpływ na zachorowalność, śmiertelność oraz jakość życia, choć zawarto również informacje, że są inne technologie częściowo zaspokajające potrzeby pacjentów oraz wskazano prawdopodobny brak dodatkowego wpływu TAL na zdrowie publiczne. Negatywna rekomendacja uzasadniona jest dużym zakresem niepewności jeżeli chodzi o skuteczność kliniczną, ponadto niezbędna byłaby redukcja ceny. Zidentyfikowano również dokument niemieckiej instytucji G-Ba 2024, gdzie zwraca się uwagę na brak możliwości oceny dodatkowych korzyści ocenianej technologii ze względu na jakość i rodzaj dostępnych dowodów. Irlandzka instytucja NCPE zaleciła przeprowadzenie pełnej oceny skuteczności klinicznej i efektywności kosztowej TAL we wnioskowanym wskazaniu. Brytyjska agencja HTA – NICE – aktualnie prowadzi ocenę.

Prezes Agencji zważył aspekty związane z charakterystyką jednostki chorobowej, której dotyczy ocena. Wzięto pod uwagę fakt, że populacja docelowa jest aktualnie zaopatrzona w leczenie, przynoszące prawdopodobnie podobne efekty zdrowotne. Zwrócono uwagę na wyniki, jakość i rodzaj dostępnych dowodów naukowych oraz analizy związane z szacunkiem efektywności kosztowej i dodatkowych obciążeń finansowych płatnika publicznego. Wąjąc wszystkie powyższe argumenty finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych nie jest uzasadnione, w szczególności mając na względzie zaproponowane warunki finansowe.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Talvey, Talquetamabum, r-r do wstrzyk., 40 mg/ml, 1 fiol. 1 ml, kod GTIN: 05413868122510, cena zbytu netto: ██████████ zł;
- Talvey, Talquetamabum, r-r do wstrzyk., 2 mg/ml, 1 fiol. 1,5 ml, kod GTIN: 05413868122503, cena zbytu netto: ██████████ zł;

w programie lekowym B.54. „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD 10: C90.0)”. Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w programie lekowym, w nowej grupie limitowej.

Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka (RSS).

Problem zdrowotny

Szpiczak plazmocytoowy (szpiczak mnogi, ang. multiple myeloma / plasma cell myeloma, MM / PCM) jest wieloetapową chorobą nowotworową wywodzącą się z komórek plazmatycznych. Charakterystyczną cechą szpiczaka plazmocytoowego jest niekontrolowana, wieloogniskowa proliferacja monoklonalnych plazmocytoów w szpiku wytwarzających monoklonalną immunoglobulinę bądź jej fragmenty i powodujących uszkodzenia narządowe.

Szacuje się, że na świecie MM odpowiada za 1% chorób nowotworowych i od 15% do 20% wszystkich nowotworów hematologicznych. Większość przypadków (90%) występuje powyżej 50 r.ż., a mediana wieku w momencie rozpoznania wynosi ok. 70 lat.

Mediana czasu przeżycia chorych objętych leczeniem z objawową postępującą postacią choroby wynosi 5-7 lat, natomiast w przypadku pacjentów bez leczenia wynosi nie więcej niż 1 rok.

Na podstawie analizy danych z baz sprawozdawczo-rozliczeniowych NFZ wykazano, że w latach 2014-2023 w programie B.54 obserwowany był dość wyrównany poziom liczby pacjentów leczonych, zarówno spadki jak i wzrosty w porównaniach rok do roku (MIN: 1 238 w 2016 r; MAX: 3 412 w 2022 r.). Łącznie leczeniem objęto 9 977 pacjentów, w średnim wieku 67 lat, mediana 67 lat. Roczne koszty leczenia szpiczaka w analogicznym okresie obserwacji wahały się między 80 a 150 tys. zł.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparator dla wnioskowanej technologii wskazuje się:

- Pd (pomalidomid + deksametazon),
- PVd (pomalidomid +bortezomib + deksametazon),
- IRd (iksazomib + lenalidomid + deksametazon),
- Kd (karfilzomib + deksametazon),
- KRd (karfilzomib + lenalidomid + deksametazon),
- IsaPd (izatuksymab + pomalidomid + deksametazon),
- EloPd (elotuzumab + pomalidomid + deksametazon),
- DRd (daratumumab + lenalidomid +deksametazon),
- DVd (daratumumab + bortezomib + deksametazon),
- BP (bendamustyna + prednizon) – przedstawiciel chemioterapii standardowej.

Należy jednak wskazać, że na dzień wydawania Rekomendacji teklistamab jest technologią refundowaną w analogicznym wskazaniu względem procedowanego. Niemniej na dzień składania wniosku nie był refundowaną technologią, w związku z czym nie znalazł się w gronie opcji wskazanych przez wnioskodawcę.

Wybór komparatorów uznano za zasadny, jednak niepełny na dzień wydawania rekomendacji. Ponadto w analizie klinicznej oraz ekonomicznej uwzględniono wyłącznie MIX, czyli ważony udziałami komparator łączony mający odzwierciedlić uśrednionego pacjenta poddawanego terapią finansowaną ze środków publicznych. Takie założenie nie pozwala na wnioskowanie o względnej skuteczności i opłacalności względem wymienionych komparatorów.

Opis wnioskowanego świadczenia

Talkwetamab jest immunoglobuliną G4-prolina, alanina, alanina (IgG4-PAA), bispecyficznym przeciwciałem, skierowanym przeciwko receptorom GPRC5D oraz CD3 na limfocytach T. Promuje zwiększoną cytotoksyczność poprzez rekrutację limfocytów T z ekspresją CD3 do komórek z ekspresją GPRC5D. Prowadzi to do aktywacji limfocytów T i indukuje późniejszą lizę komórek z ekspresją GPRC5D za pośrednictwem wydzielanej perforyny i granzymów. W oparciu o ekspresję GPRC5D na komórkach plazmatycznych z minimalną lub zerową ekspresją wykrytą zarówno na prekursorach, jak i dojrzałych limfocytach B, TAL jest szczególnie ukierunkowany na komórki szpiczaka mnogiego.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Talvey jest wskazany w monoterapii do leczenia dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej trzy wcześniejsze terapie, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i u których stwierdzono progresję choroby w trakcie ostatniej terapii. W związku z czym, wnioskowane wskazanie 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.

Oceniono skuteczność i bezpieczeństwo TAL względem MIX w leczeniu pacjentów ze wskazaniem określonym jak we wniosku. Do analizy klinicznej włączono jedno badanie MonumenTAL-1, jednoramienne, niezaślepienie, wielośrodkowe, prospektywne, fazy I/II.

Liczba pacjentów: 288, w tym:

- 143 stosujących TAL podawany w cotygodniowej dawce 0,4 mg/kg m.c.;
- 145 stosujących TAL podawany co dwa tygodnie w dawce 0,8 mg/kg m.c.

Celem porównania z MIX włączono:

- Oriol 2023 (n = 449);
badanie retrospektywne, pacjenci uczestniczący wcześniej w 4 badaniach klinicznych dla przeciwciała anti-CD38 daratumumabu, pacjenci wcześniej stosowali m.in. schematy: DRd, DVd, DPd, DMVP, DVTd, DKRd);

- LocoMMotion oraz MoMMent (n = 172);
badanie prospektywne, populacja europejska, pacjenci wcześniej stosowali m.in schematy: Pd, Kd, PCd, KCd i lek belantamab mafodotin);
- Flatiron (n = 420);
badanie efektywności rzeczywistej oparte na danych z amerykańskiej bazy, pacjenci wcześniej stosowali m.in schematy: EloPd, Kd.

Ocenę wiarygodności badań przeprowadzono z wykorzystaniem skali NICE. Badania włączone oceniano na 6-7 pkt. na 8 pkt. możliwych.

Ze względu na treść oceny skuteczności leczenia określonej przez funkcjonujący program lekowy pod uwagę wzięto m.in. wyniki dla klinicznie najbardziej istotnego punktu końcowego jakim jest przeżycie całkowite (OS) oraz czas do progresji choroby (PFS).

Skuteczność

Przeżycie całkowite (OS, *ang. overall survival*)

W ramach porównania pośredniego względem MIX z dopasowaniem, wykazano IS różnice dla OS na korzyść TAL, niezależnie od źródła danych. HR [95% CI]

	TAL co tydzień 0,4 mg/kg		TAL co 2 tyg. 0,8 mg/kg	
• Oriol 2023	0,33 [0,24; 0,45]	IS	0,31 [0,21; 0,45]	IS
• LocoMMotion + MoMMent	0,36 [0,25; 0,53]	IS	0,37 [0,23; 0,60]	IS
• Flatiron		IS		IS

W badaniu MonumentAL-1, dla obu analizowanych kohort, w najdłuższych dostępnych okresach obserwacji (18,8 i 12,7 mies.), nie osiągnięto mediany OS. W badaniach dla MIX najdłuższa osiągnięta mediana OS wynosiła 13,8 mies.

Wyniki dotyczące refundowanego od października 2024 r. teklistamabu zostały przedstawione w Rekomendacji Prezesa 3/2024 dla dłuższej mediany czasu obserwacji wynoszącej 23 mies., również wykazano IS różnicę na korzyść interwencji w porównaniu z MIX; HR [■] [■; ■]. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 21,9 mies.

Przeżycie wolne od progresji (PFS, *ang. progression free survival*)

W ramach porównania pośredniego względem MIX z dopasowaniem wykazano IS różnice dla PFS w przypadku wykorzystania większości wariantów danych. Wyniki są niejednoznaczne pod względem IS, w zależności od źródła danych. HR [95% CI]

	TAL co tydzień 0,4 mg/kg		TAL co 2 tyg. 0,8 mg/kg	
• Oriol 2023	0,81 [0,65; 1,02]	NS	0,52 [0,39; 0,70]	NS
• LocoMMotion + MoMMent	0,52 [0,39; 0,71]	IS	0,40 [0,29; 0,56]	IS
• Flatiron		IS	0	IS

W badaniu MonumentAL-1, w najdłuższych dostępnych okresach obserwacji (18,8 i 12,7 mies.), mediana PFS wyniosła odpowiednio 7,5 mies. dla kohorty TAL co tydzień 0,4 mg/kg oraz 14,2 mies. dla kohorty TAL co 2 tyg. 0,8 mg/kg. W badaniach dla MIX najdłuższa osiągnięta mediana PFS wynosiła 6,6 mies.

W przypadku teklistamabu, bazując na rekomendacji 3/2024, wykazano IS różnicę na korzyść interwencji w porównaniu z MIX; HR [■] [■; ■]. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 12,5 mies.

Jakość życia

Jakość życia została mierzona z wykorzystaniem kwestionariuszy: EORTC QLQ-C30¹ i EQ-5D-5L VAS. Badanie jakości przeprowadzone z wykorzystaniem kwestionariusza EORTC QLQ-C30 wskazuje, że dla domeny funkcjonowania fizycznego odnotowano poprawy, w przypadku których ze względu na niepełne dane nie można wnioskować o istotności statystycznej, a wartości parametrów nie przekroczyły progu istotności klinicznej. LSM [95% CI]

TAL co tydzień 0,4 mg/kg	TAL co 2 tyg. 0,8 mg/kg	MIX
9,9 [bd; bd]	7 [bd; bd]	2,5 [-0,5; 5,5]

Bezpieczeństwo

U wszystkich pacjentów leczonych TAL wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane [AE]. W przypadku pacjentów leczonych MIX jakiegokolwiek AE raportowano u 83% pacjentów.

Zdarzenia 3. i 4. stopnia wystąpiły u odpowiednio

- (74%) 45% i 29% w kohorcie TAL 0,4 mg/kg co tydzień
- (73%) 39% i 34% w kohorcie TAL 0,8 mg/kg co 2 tyg.
- 53% pacjentów z badania LocoMMotion (MIX).

Ciężkie zdarzenia niepożądane [SAE] niezależnie od stopnia nasilenia wystąpiło u odpowiednio 53% i 48% pacjentów w kohortach TAL. W badaniu dla MIX, SAE niezależnie od stopnia nasilenia raportowano u 34% chorych.

Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

ChPL Talvey

Bezpieczeństwo stosowania produktu oceniano u 339 dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, w tym u pacjentów leczonych TAL w zalecanym schemacie dawkowania z lub bez wcześniejszej ukierunkowanej terapii limfocytami T w badaniu MonumentAL-1. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 7,4 (zakres: 0,0 do 32,9) miesięcy.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: zespół uwalniania cytokin (77%), zaburzenia smaku (72%), hipogammaglobulinemia (67%), zaburzenia paznokci (56%), ból mięśniowo-szkieletowy (48%), niedokrwistość (47%), zaburzenia skóry (43%), zmęczenie (43%), zmniejszenie masy ciała (40%), wysypka (39%), suchość w jamie ustnej (36%), neutropenia (35%), gorączka (33%), kseroza (32%), małopłytkowość (30%), zakażenie górnych dróg oddechowych (29%), limfopenia (27%), dysfagia (24%), biegunka (25%), świąd (23%), kaszel (23%), ból (22%), zmniejszenie apetytu (22%) i ból głowy (20%).

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego.

Khanam 2023²

Poglądowo przedstawiono dane dla przeciwciał bispecyficznych pochodzące z systematycznego przeglądu literatury, którego data publikacji była najświeższa a problem decyzyjny adekwatny względem rozpatrywanego.

¹ Klinicznie istotna poprawa została zdefiniowana jako zmiana ≥ 10 punktów względem wartości wyjściowej w skali o zakresie 0–100.

² Khanam R, Ashruf OS, Waqar SHB, Shah Z, Batool S, Mehreen R, Pachika P, Roksana Z, Rehman MEU, Anwer F. The Role of Bispecific Antibodies in Relapsed Refractory Multiple Myeloma: A Systematic Review. *Antibodies (Basel)*. 2023 May 29;12(2):38. doi: 10.3390/antib12020038. PMID: 37366654; PMCID: PMC10294881.

W zakresie całkowitej odpowiedzi na leczenie odnotowano:

- | | | | | |
|--------------------------|-------------|----------|-----------|---------------------------------|
| • 73% ORR; 29% CR | talwetamab | Talvey | faza I/II | med. obs. 11 mies. |
| • 64% ORR; <u>38% CR</u> | elranatamab | Elrexfio | faza I | med. obs. 12 mies. |
| • 64% ORR; 30% CR | teklistamab | Tecvayli | faza I/II | med. obs. 14 mies. ³ |

Odnosnie do bezpieczeństwa analizowano ryzyko występowania m.in. CRS:

- 79% talwetamab Talvey
- 67% elranatamab Elrexfio
- 72% teklistamab Tecvayli

Ograniczenia oceny klinicznej

- Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest przyjęcie w porównaniu pośrednim komparatora MIX, co nie pozwala na odniesienie uzyskiwanych efektów do wszystkich dostępnych opcji terapeutycznych. Takie dane mogłyby pozwolić na ewentualne zoptymalizowanie ścieżki leczenia.
- Wskazuje się również na kwestie związane z niską jakością dostępnych dowodów naukowych dla skuteczności TAL w populacji docelowej, brak badań z grupą kontrolną, brak badań RWD.
- Dostępne badanie dla TAL jest I/II fazy i nie zostało jeszcze zakończone.
- Aktualnie brak jest danych z bezpośrednich porównań TAL z aktualnie refundowanymi technologiami alternatywnymi.

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.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 217 641 zł/QALY (3 x 72 547 zł).

³ N Engl J Med. 2022 Jun 5;387(6):495–505. doi: 10.1056/NEJMoa2203478

W związku z brakiem badania RCT dla TAL zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ustawy o refundacji. Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego TAL, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (bendamustyna + prednizon / prednizolon) wynosi [REDACTED] zł (40 mg) oraz [REDACTED] zł (3 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.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

W analizie uwzględniono koszty tożsame z uwzględnionymi w analizie ekonomicznej.

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na:

- [REDACTED] (MIN: [REDACTED]; MAX: [REDACTED]) pacjentów w I roku,
- [REDACTED] (MIN: [REDACTED]; MAX: [REDACTED]) pacjentów w II roku.

Wyniki analizy podstawowej wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Talvey w wariantcie z RSS może wiązać się ze zwiększeniem wydatków płatnika publicznego o ok.:

- [REDACTED] w I roku,
- [REDACTED] w II roku refundacji.

Koszty leku w wariantcie z RSS wyniosą [REDACTED] odpowiednio w I i II roku refundacji.

Wyniki analizy wrażliwości, w której uwzględniono alternatywne założenia dotyczące tempa przejmowania rynku oraz alternatywne założenia dotyczące schematów terapii MIX zostały uwzględnione jako warianty MIN i MAX.

Ograniczenia oceny wpływu na budżet

Wskazuje się niepewność w zakresie liczebności populacji docelowej oraz rzeczywistych udziałów (konkurencja przeciwna bispecyficznych).

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Ocenia się, że zaproponowany RSS jest dalece niewystarczający.

Uwagi do programu lekowego

Założenia wpisują się w aktualne brzmienie programu B.54.

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.

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

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania wydane przez:

- Polska Grupa Szpiczakowa (PGSz 2022/2023);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2024).

W polskich wytycznych TAL opisany został jako jeden ze schematów terapii po co najmniej III liniach leczenia obejmujących: inhibitor proteasomów, lek immunomodulujący i przeciwciało anti-CD38. W wytycznych NCCN 2024, wnioskowana technologia została przedstawiona jako jeden z preferowanych schematów leczenia chorych na szpiczaka plazmocytowego, po co najmniej IV wcześniejszych terapiach, w tym po leczeniu: przeciwciałem monoklonalnym anti-CD38, inhibitorem proteasomu i lekiem IMiD.

Pozostałe dokumenty z opisano w Analizie Weryfikacyjnej.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną (HAS 2024) i 1 rekomendację negatywną (CADTH 2024). W rekomendacji pozytywnej zwrócono uwagę m.in. na istotność choroby i częstość jej występowania, potrzebę medyczną częściowo zaspokajaną przez dostępne leki oraz umiarkowany stosunek skuteczności talkwetamabu do działań niepożądanych. W rekomendacji negatywnej wskazano na niepewność badania MonumenTAL-1 (badanie fazy 1/2, nierandomizowane) oraz brak możliwości stwierdzenia, że talkwetamab może potencjalnie zmniejszać zachorowalność i śmiertelność związaną z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim u pacjentów, w czwartej i kolejnych liniach leczenia.

Dodatkowo w informacji NICE 2024 wskazano, że trwa ocena talkwetamabu we wnioskowanym wskazaniu. Dodatkowo odnaleziono również informację NCPE 2023, w której wskazano, iż na podstawie tzw. rapid review, NCPE rekomenduje przeprowadzenie pełnej oceny technologii. W dokumencie SMC 2024 wskazano, iż w związku z brakiem złożenia wniosku refundacyjnego, lek nie jest rekomendowany do stosowania we wnioskowanym wskazaniu. Odnaleziono także dokument G-BA 2024, w którym wskazano, iż dostępne dowody nie pozwalają na mierzalną ocenę dodatkowych korzyści, wynikających ze stosowania ocenianego leku.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Talvey w ocenianym wskazaniu jest finansowany w 6 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2024 r. (znak pisma: PLR.4500.1196.2024.22.PRU, PLR.4500.1197.2024.22.PRU) w sprawie oceny leku:

- Talvey, Talquetamabum, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml, 1 fiol. 1 ml, kod GTIN: 05413868122510;

- Talvey, Talquetamabum, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol. 1,5 ml, kod GTIN: 05413868122503, w ramach programu lekowego B.54: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)”, 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 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 129/2024 z dnia 25 listopada 2024 roku w sprawie oceny leku Talvey (talkwetamab) w ramach programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)”.

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 129/2024 z dnia 25 listopada 2024 roku w sprawie oceny leku Talvey (talkwetamab) w ramach programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD 10: C90.0)”
2. Raport nr OT.423.1.55.2024. Wniosek o objęcie refundacją leku Talvey (talkwetamab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD 10: C90.0)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 14 listopada 2024 r.