



Rekomendacja nr 3/2024

z dnia 16 stycznia 2024 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny leku Tecvayli (teklistamab)

w ramach programu lekowego:

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

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Tecvayli (teklistamab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozowego (ICD 10: C90.0)” na zaproponowanych warunkach.

Uzasadnienie rekomendacji

Do analizy klinicznej włączono jednoramienne badanie oceniające skuteczność teklistamabu (TEC) u pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytozowym. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania była ogólna odpowiedź na leczenie, którą odnotowano u 63% pacjentów (mediana okresu obserwacji wynosiła 23 miesiące). Nie przedstawiono badań bezpośrednio porównujących ocenianą technologię z komparatorem, określonym w analizach jako zbiór różnych terapii i schematów leczenia refundowanych w Polsce w populacji docelowej (ST).

Jakość przedstawionych dowodów (badanie jednoramienne I/II fazy) oraz konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego wpływa na ograniczoną wiarygodność wnioskowania o skuteczności ocenianej terapii.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej stosowanie teklistamabu w miejsce ST jest

Oszacowany współczynnik ICUR próg opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Pod uwagę wzięto również wnioski płynące z analizy wpływu na budżet, które wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie prowadzić do

W rekomendacji refundacyjnej wydanej przez HAS w 2023 roku pozytywnie oceniono zastosowanie TEC w czwartej lub wyższej linii leczenia nawrotowego i opornego na leczenie szpiczaka mnogiego. Podkreślono natomiast brak wysokiej jakości dowodów porównujących teklistamab z innymi dostępnymi opcjami terapeutycznymi.

Przedmiot wniosku

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

- Tecvyli, roztwór do wstrzykiwań, 90 mg/ml – 1 fiolka 1,7 ml – kod GTIN: 05413868121582; cena zbytu netto: [REDACTED]
- Tecvyli, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml – 1 fiolka 3 ml – kod GTIN: 05413868121575; cena zbytu netto: [REDACTED]

w ramach programu lekowego „B.54. Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w programie lekowym (PL), w nowej grupie limitowej.

Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Szpiczak plazmocytoowy (inaczej szpiczak mnogi, ang. *multiple myeloma / plasma cell myeloma*, MM) 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.

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), w 2020 roku w Polsce odnotowano ok. 1,4 tys. nowych zachorowań na szpiczaka i nowotwory z komórek plazmatycznych.

Mediana czasu przeżycia chorych z objawową postępującą postacią choroby wynosi 5-7 lat, natomiast przeżycie pacjentów z objawowym MM od momentu diagnozy bez leczenia wynosi nie więcej niż 1 rok.

Alternatywna technologia medyczna

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

- Pd (pomalidomid + deksametazon),
- PVd (pomalidomid + bortezumib + deksametazon),
- Ird (iksazomib + lenalidomid + deksametazon),
- Kd (karfilzomib + deksametazon),
- KRd (karfilzomib + lenalidomid + deksametazon),
- IsaPd (izatuksymab + pomalidomid + deksametazon),
- EloPd (elotuzumab + pomalidomid + deksametazon),
- DVd (daratumumab + bortezumib + deksametazon),
- DRd (daratumumab + lenalidomid + deksametazon),
- Rd (lenalidomid + deksametazon),
- BP (bendamustyna + prednizon).

Aktualnie we wnioskowanej populacji dostępne jest leczenie w ramach programu lekowego B.54 oraz schematy finansowane w ramach katalogu chemioterapii (w analizie uwzględniono schemat BP).

Wybór komparatora uznano za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Teklistamab jest humanizowaną immunoglobuliną G4-prolina, alanina, alanina (IgG4-PAA), przeciwciałem bispecyficznym, skierowanym przeciwko antygenowi dojrzewania komórek B (ang. B cell maturation antigen, BCMA) i receptorom CD3.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Tecvayli jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu 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.

Wnioskowane wskazanie dotyczy ww. wskazania zarejestrowanego.

Lek Tecvayli został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego w 2022 roku.

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.

Przeprowadzono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa teklistamabu (Tecvayli) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym, którzy przebyli wcześniej co najmniej trzy linie leczenia, w tym wcześniejsze leczenie inhibitorem proteasomu, lekiem immunomodulującym oraz przeciwciałem anti-CD38.

Do analizy klinicznej włączono badanie jednoramienne fazy I/II - MajesTEC 1. W II fazie uczestniczyło 125 pacjentów stosujących zarejestrowaną dawkę TEC.

Pierwszorzędownym punktem końcowym I fazy badania MajesTEC 1 była ocena bezpieczeństwa leczenia. Natomiast w II fazie badania pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie.

Ocenę wiarygodności badania MajesTEC 1 przeprowadzono z wykorzystaniem kryteriów skali NICE i oceniono je na 7 punktów (7/8).

W analizie klinicznej uwzględniono także:

- 3 porównania pośrednie z dostosowaniem populacji oparte na danych dla ST pochodzących m.in. z badania Mateos 2023,
- badanie obserwacyjne dotyczące stosowania TEC w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego (Uttervall 2022).

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do analizy.

Uzupełniająco włączono 6 badań obserwacyjnych dotyczących skuteczności ST celem dodatkowego zestawienia wyników badań.

Skuteczność

MajesTEC 1

Podsumowanie wyników (kohorta A badania, mediana okresu obserwacji wynosząca 23 miesiące):

- ogólna odpowiedź na leczenie (ORR): 63%
- mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (TTR): 21,6 mies.,
- mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS): 12,5 mies.,
- mediana przeżycia całkowitego (OS): 21,9 mies.,
- uzyskanie negatywnej choroby resztkowej (MRD) na poziomie 10^{-5} : 27%.

Porównanie pośrednie TEC vs ST (MajesTEC-1, Mateos 2023)

Zgodnie z wynikami porównania pośredniego stosowanie TEC w porównaniu z ST wiązało się z:

- wyższą szansą uzyskania odpowiedzi na leczenie (ORR) [redacted]
- dłuższym czasem wolnym od progresji choroby (PFS) w porównaniu z ST [redacted]
- dłuższym czasem do następnego leczenia (TTNT) w porównaniu z ST [redacted]
- dłuższym czasem przeżycia całkowitego pacjentów (OS) w porównaniu z ST [redacted]

Efektywność praktyczna (abstrakt Utervall 2022)

Uzyskane wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie są zbliżone do wyników z badania MajesTEC 1. Spośród 15 pacjentów, ORR wystąpiła u 9 (60%) (mediana okresu obserwacji 3,8 miesiąca).

Bezpieczeństwo

MajesTEC 1

Podczas trwania badania u wszystkich pacjentów wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane (AE), a AE stopnia 3. lub 4. raportowano u 94% pacjentów.

U 93% pacjentów wystąpiły zdarzenia uznane za związane z leczeniem (TRAE). Najczęściej raportowano zdarzenia hematologiczne, w tym neutropenię (71%), niedokrwistość (52%).

Wśród niehematologicznych AE najczęściej występującym był zespół uwalniania cytokin (72%).

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) raportowano u 65% pacjentów.

Dodatkowe informacje

Według ChPL Tecvayli najczęstszymi działaniami niepożądanymi o dowolnym nasileniu były: hipogammaglobulinemia (75%), zespół uwalniania cytokin (72%), neutropenia (71%), niedokrwistość (55%), bóle mięśniowo-szkieletowe (52%), zmęczenie (41%), małopłytkowość (40%), reakcja w miejscu wstrzyknięcia (38%), zakażenie górnych dróg oddechowych (37%), limfopenia (35%), biegunka (28%), zapalenie płuc (28%), nudności (27%), gorączka (27%), ból głowy (24%), kaszel (24%), zaparcia (21%) i ból (21%).

Ograniczenia

Wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa leczenia opiera się na jednoramiennym badaniu faz I/II.

Brakuje dowodów dla bezpośredniego porównania ocenianego leku z komparatorem stąd konieczność wnioskowania z mniej wiarygodnych porównań pośrednich.

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 190 380 PLN/QALY.

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.

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) w dożywotnym horyzoncie czasowym (40 lat) z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej, tj. NFZ i pacjenta.

Ocenianą interwencję (TEC) porównano z leczeniem standardowym (ST) obejmującym zbiór różnych terapii i schematów leczenia refundowanych w Polsce w populacji docelowej.

W ramach ST uwzględniono schematy: Kd, KRd, Pd, EloPd, IsaPd, PVd, Ird, DRd, DVd, DRd, DVd, EloPd, IsaPd, DVd, PVd, DRd, IRd, BP.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów medycznych:

- koszty leków i ich podania,
- koszty kwalifikacji do programu i monitorowania leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych i opieki terminalnej.

Inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) z perspektywy NFZ wyniósł odpowiednio:

Stosowanie stosowanie TEC jest [redacted] ST. Oszacowane wartości ICUR [redacted] próg opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wartość progowa ceny zbytu netto leku (CZN), wynosi wynosi: [redacted]

Przeprowadzone warianty analizy wrażliwości potwierdzają wnioski z analizy podstawowej.

Wyniki analizy probabilistycznej wykazały, że prawdopodobieństwo opłacalności terapii TEC

Ograniczenia

Na niepewność wnioskowania wpływa brak danych bezpośrednio porównujących skuteczność teklistamabu i leczenia standardowego. Analizę przeprowadzono zatem w oparciu o porównanie pośrednie. Ponadto konieczna była ekstrapolacja danych (OS, PFS i TTD) z badań o znacznie krótszym okresie obserwacji niż horyzont analizy.

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 z późn. zm.).

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.

W opinii Agencji, zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

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. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

W analizie uwzględniono koszty leków i ich podania, koszty kwalifikacji do programu, diagnostyki i monitorowania leczenia oraz koszty zdarzeń niepożądanych i opieki terminalnej.

Wnioskodawca oszacował populację pacjentów, którzy będą stosować wnioskowaną technologię na:

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii we wnioskowanym wskazaniu, w wariantcie z RSS, wiązać się będzie [REDAKTOWANE] wydatków płatnika publicznego o ok.:

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy dotyczą niepewności założeń związanych z określeniem wielkości populacji docelowej, oraz udziałów w rynku ocenianej technologii.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwagi do programu lekowego

Sugeruje się rozważenie uwag zawartych w ORP i AWA.

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.

W ramach przedłożonej analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na [REDAKTOWANE]

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Zgodnie z wytycznymi, strategia leczenia nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego powinna być ustalana indywidualnie.

Zalecenia polskie (PGSz 2022/2023) wskazują teklistamab, obok belantamabu mafodotyny i terapii CAR T, jako IV linia leczenia MM.

Rekomendacje amerykańskie (NCCN 2023) wymieniają teklistamab, talkwetamab, elranatamab, CAR-T, belantamab mafodotin oraz selineksor + deksametazon jako leczenie w V linii.

W australijskich wytycznych MSAG 2022 teklistamab wymieniono wśród aktualnie nier refundowanych i niedopuszczonych do obrotu terapii immunologicznych będących w trakcie badań.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną pozytywną rekomendację dla ocenianego leku wydaną przez HAS w 2023 roku.

Uznano, że Tecvayli (teklistamab) jest lekiem czwartej lub wyższej linii leczenia nawrotowego i opornego na leczenie szpiczaka mnogiego po otrzymaniu co najmniej trzech wcześniejszych terapii, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anty-CD38.

W dokumencie wskazano m.in. na brak wysokiej jakości dowodów porównujących teklistamab z innymi dostępnymi opcjami terapeutycznymi. Podkreślono również niepewność co do istotności klinicznej głównego punktu końcowego (odpowiedź na leczenie) oraz jego przełożenia na przeżycie całkowite czy poprawę jakości życia.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Tecvayli (teklistamab) jest finansowany w [REDACTED] UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 25.07.2023 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.534.2023.16.PRU, PLR.4500.535.2023.16.PRU), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku: leku Tecvayli (teklistamab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozowego (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 2023 r., poz. 826 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 3/2024 z dnia 15 stycznia 2024 roku w sprawie oceny leku Tecvayli (teklistamab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozowego (ICD 10: C90.0)”

Piśmiennictwo

1. Raport nr OT.423.1.34.2023 Wniosek o objęcie refundacją leku Tecvayli (teklistamab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozowego (ICD 10: C90.0)”
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 3/2024 z dnia 15 stycznia 2024 roku w sprawie oceny leku Tecvayli (teklistamab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozowego (ICD 10: C90.0)”