Protokol hodnotenia č. 60/2024

Liečivo talkvetamab (Talvey) v monoterapii na liečbu dospelých pacientov s relabujúcim a refraktérnym mnohopočetným myelómom v 4. a ďalšej línii

projektový protokol

Typ projektu: Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie

(Číslo žiadosti: 31172, 31173; ATC skupina: L01FX29; ŠÚKL kód: 4293E, 4294E).

Zadávateľ: Úloha na základe § 3, ods. 1, zákona č. 358 z roku 2021.

Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia: do 30.4.2024*

Vedúci projektu pre klinickú časť: Mgr. Nina Královič

Vedúci projektu pre ekonomickú časť: Mgr. Lukáš Šeliga, PhD.

Autori: Mgr. Katarína Colotková

* Poznámka: keďže NIHO má na hodnotenie technológie 130 dní od začatia plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia, ako predpokladaný termín dokončenia uvádzame deň, ktorý je 130 dní potom, ako držiteľ registrácie doplnil všetky náležitosti žiadosti. Predpokladaný termín je ovplyvnený výzvami zo strany MZ SR v súlade s § 75, ods. 9, zákona 363/2011 Z.z. a preto bude predpokladaný termín dokončenia hodnotenia v čase aktualizovaný. Skutočný termín zverejnenia hodnotenia môže z uvedených dôvodov byť skorší aj neskorší ako predpokladaný. Aktuálny rozhodný deň pre plynutie lehoty na vydanie odborného odporúčania NIHO pre liečivo talkvetamab (Talvey) v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z.z. je deň podania, t.j. 22.12.2024. V súlade s §77 zákona 363/2011 Z.z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 23.12.2023), t.j. termín 30.4.2024. Podľa § 78a ods. 1 písm. g) zákona 363/2011 Z.z. ministerstvo rozhodne o prerušení konania, ak vyzve účastníka konania na opravu podania alebo jeho príloh podľa § 75 ods. 9 zákona. Podľa § 78 a ods. 4 zákona 363/2011 Z.z. ak je konanie prerušené, lehoty podľa tohto zákona neplynú.

Upozornenie pre pacienta!

Liek Talvey aktuálne **nie je** na Slovensku štandardne preplácaný. Liek Talvey je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Talvey zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 30.4.2024** (ak nedôjde k prerušeniu konania) na webovom sídle inštitútu (www.niho.sk). **Rozhodnutie** o preplatení alebo nepreplatení lieku vydá Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR). Rozhodnutie bude zverejnené na: https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/31172, https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/31173.

Zámerom tohto projektového protokolu je **transparentne informovať** odbornú aj laickú verejnosť **o prebiehajúcom hodnotení** lieku Talvey. Zdôrazňujeme, že informácie obsiahnuté v tomto protokole **nepredstavujú ani nenahrádzajú** konzultáciu s Vaším lekárom! V prípade otázok ohľadom Vašej liečby, kontaktujte svojho ošetrujúceho lekára.

NIHO je nezávislý poradný orgán MZ SR a zo zákona vykonáva vedecko-poradenskú činnosť na základe metód medicíny založenej na dôkazoch. NIHO vydáva odporúčania pre MZ SR, ale **nie je** rozhodovacím orgánom.

Problematika

Mnohopočetný myelóm (MM) je nevyliečiteľné nádorové ochorenie, ktoré vzniká z plazmatických buniek v kostnej dreni. Tieto bunky sa u zdravého človeka nachádzajú v kostnej dreni a produkujú protilátky. Pri MM sa v kostnej dreni množia malígne plazmatické bunky a produkujú namiesto funkčných protilátok tzv. monoklonálny proteín (M-proteín). Príznaky môžu zahŕňať zníženú krvotvorbu a s tým spojenú anémiu, poruchy imunity a zrážanlivosti krvi, poškodenie kostí prejavujúce sa bolesťami a náchylnosťou k zlomeninám, zvýšenú hladinu vápnika v krvi a poškodenie funkcie obličiek. Môžu sa vyskytnúť bolesti hlavy, nevoľnosť a poruchy zraku spôsobené hyperviskozitou krvi (zvýšená hustota z dôvodu nadmernej produkcie M-proteínu). Vyskytuje sa najčastejšie u pacientov vo veku 65 – 74 rokov a je asi 1,5-krát častejší u mužov než u žien.
Relabujúci alebo refraktérny mnohopočetný myelóm (RRMM) je MM, ktorý po odpovedi na liečbu po určitom čase relabuje (stav pacienta sa opäť zhorší) alebo nereaguje dobre na liečbu (ochorenie postupuje už počas liečby alebo tesne po ukončení liečby).
U takmer všetkých pacientov časom príde k relapsu ochorenia a musia podstúpiť ďalšie línie liečby. Cieľom liečby je oddialiť rozvoj ochorenia a vznik príznakov a poškodenia orgánov, ktoré s ním býva spojené.
Držiteľ registrácie požiadal 20.12.2023 o úhradu lieku Talvey (liečivo talkvetamab) pre balenie 1x1,5 ml/3 mg (injekčný roztok) a balenie 1x1 ml/40 mg (injekčný roztok) na liečbu dospelých pacientov s RRMM, ktorí absolvovali najmenej tri predchádzajúce liečby zahŕňajúce imunomodulátor, proteazómový inhibítor a protilátku proti CD38 a u ktorých došlo k progresii počas užívania poslednej liečby s ďalšími podmienkami viď Tabuľka 1. EMA[1] odporučila použitie lieku Talvey v predmetnej indikácii v 07/2023.

Cieľ

Vytvoriť podklad pre kategorizačnú komisiu a pre Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky na rozhodnutie vo veci kategorizácie.

Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť liečiva talkvetamab (liek Talvey) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v pacientskej populácii s RRMM na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Spĺňa liečivo talkvetamab (liek Talvey) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva talkvetamab (liek Talvey)?

[1] EMA z angl. European Medicines Agency.

Tabuľka 1: PICO - kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia
(z angl. **P**opulation)
	Diagnóza:
	• Mnohopočetný myelóm
	• MKCH–10[2]: C90.0
	
	Populácia podľa EMA:
	• v monoterapii na liečbu dospelých pacientov s relabujúcim a refraktérnym mnohopočetným myelómom, ktorí dostali najmenej 3 predchádzajúce liečby vrátane imunomodulátora, proteazómového inhibítora a protilátky proti CD38 a u ktorých došlo k progresii ochorenia počas užívania poslednej liečby.
	
	Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:
	• Hradená liečba sa môže indikovať v monoterapii na liečbu dospelých pacientov s relabujúcim a refraktérnym mnohopočetným myelómom, ktorí dostali najmenej 3 predchádzajúce liečby vrátane imunomodulátora, proteazómového inhibítora a protilátky proti CD38 a u ktorých došlo k progresii ochorenia počas užívania poslednej liečby.
	• Hradená liečba sa môže indikovať
	  ○ v Národnom onkologickom ústave, Bratislava,
	  ○ na Klinike hematológie a transfúziológie Univerzitnej nemocnice Bratislava – nemocnica sv. Cyrila a Metoda,
	  ○ na Klinike hematológie a transfúziológie Jesseniovej lekárskej fakulty Univerzity Komenského Martin,
	  ○ na Klinike hematológie a onkohematológie Univerzitnej nemocnice L. Pasteura Košice,
	  ○ na Hematologickom oddelení Fakultnej nemocnice s poliklinikou F. D. Roosevelta, Banská Bystrica,
	  ○ na Oddelení klinickej hematológie vo Fakultnej nemocnici s poliklinikou J. A. Reimana, Prešov a
	  ○ v Hematologickej ambulancii Fakultnej nemocnice Nitra.
	• Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.
	• Návrh preskripčného obmedzenia: HEM (hematológ), ONK (onkológ).
	
	MeSH[3]: Multiple Myeloma

Intervencia (z angl. **I**ntervention)	**Talkvetamab** použitý v monoterapii. Talkvetamab je bišpecifická monoklonálna protilátka viažuca sa na GPRC5D receptor na plazmatických bunkách a CD3 receptor na T-bunkách. Interakcia plazmatických a T-buniek má spôsobiť smrť plazmatických buniek a navodiť remisiu ochorenia. Talkvetamab sa podáva sa dávke 0,4 mg/kg každý týždeň alebo 0,8 mg/kg každé dva týždne do progresie ochorenia alebo nezvládateľnej toxicity. MeSH: antibodies, bispecific

[2] Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10).

[3] MeSH z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Slúži na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

Komparátor (z angl. **C**ontrol)	**IxaRd (Ixasomib + lenalidomid + dexametazón)** • **Ixazomib (Ixa) -** proteazómový inhibítor, má sa viazať na podjednotku proteazómu beta 5 a indukovať apoptózu. Podáva sa perorálne v dávke 4 mg v 1., 8. a 15. deň 28-dňového cyklu. • **Lenalidomid (R)** - imunomodulátor, má inhibovať proliferáciu a indukovať apoptózu nádorových buniek a má mať antiangiogenetické a proerytropoetické účinky. Podáva sa perorálne v dávke 25 mg v 1. – 21 deň 28-dňového cyklu. • **Dexametazón (d) -** kortikosteroid, užíva sa perorálne v dávke 40 mg v 1., 8. 15. a 22. deň 28-dňového cyklu. **Pd (pomalidomid + dexametazón)** • **Pomalidomid -** imunomodulátor, má inhibovať proliferáciu a indukovať apoptózu nádorových buniek a má mať antiangiogenetické a proerytropoetické účinky. Podáva sa perorálne v dávke 4 mg v 1. – 21. deň 28-dňového cyklu. • **dexametazón** **DaraVd** • **Daratumumab** - monoklonálna protilátka proti CD38, má inhibovať rast nádorových buniek pomocou viacerých imunitne sprostredkovaných účinkov. • **Bortezomib (V)** - proteazómový inhibitor, má inhibovať chymotrypsínovú aktivitu proteazómu 26S a tým narušiť bunkový cyklus, čo vedie k bunkovej smrti. • dexametazón **Dara** • **Daratumumab** v monoterapii Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liekov ako liečebných režimov RRMM na Slovensku budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi. MeSH: ixazomib, lenalidomide, pomalidomide, dexamethasone,
Ukazovatele (z angl. **O**utcomes)	
Klinická účinnosť	**Mortalita** • **OS** (z angl. overall survival; celkové prežívanie) **Morbidita** • **PFS** (z angl. progression-free survival; prežívanie do progresie) • **ORR** (z angl. overall response rate miera dosiahnutia odpovede) **Kvalita života** • **HRQoL** (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D[4] a dotazníky špecifické pre ochorenie Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.
Bezpečnosť	Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí: • závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events) • nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events) • nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.

[4] EQ-5D je dotazník kvality života v súvislosti so zdravím vytvorený skupinou EuroQol (z angl. Euro Quality of Life). Dotazník obsahuje 5 zdravotných domén (mobilita, sebestačnosť, bežné aktivity, bolesť/diskomfort a úzkosť/depresia). Pacient hodnotí číselne stupeň závažnosti príznakov pomocou trojstupňovej (3L) alebo päťstupňovej (5L) škály odpovedí, výsledkom je päťciferný kód.

Dizajn štúdií (z angl. **S**tudy design)	
Klinická účinnosť	Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM
Bezpečnosť	RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia Etická analýza pomocou revidovaného sokratovského prístupu[5]

[5] Hofmann B, Droste S, Oortwijn W, Cleemput I, Sacchini D. Harmonization of ethics in health technology assessment: a revision of the Socratic approach. Int J Technol Assess Health Care. 2014 Jan;30(1):3-9. doi: 10.1017/S0266462313000688. PMID: 24499630.

Metodický postup

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované EHA[6]-ESMO[7] a odporúčania IMWG[8].
- Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a pacientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a pacientskych organizácií.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov, PubMed, MEDLINE, The Cochrane Library, INAHTA International HTA Database).
- Hodnotenie EMA.
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL[9]).
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC[10], IQWiG[11], CADTH[12], HAS[13], ZIN[14]).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov a pacientskych organizácií, SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje)
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL)
- V prípade absentujúceho ekonomického hodnotenia v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC, CADTH, ZIN)
- Vstupy od klinických odborníkov a pacientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupy od klinických odborníkov a pacientskych organizácií, výsledky hodnotenia, SPC a ďalšie zdroje.

---

[6] EHA z angl. European Hematology Association
[7] ESMO z angl. European Society for Medical Oncology
[8] IMWG z angl. International Myeloma Working Group
[9] SÚKL z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.
[10] SMC z angl. Scottish Medicines Consortium.
[11] IQWiG z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.
[12] CADTH z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.
[13] HAS z fran. La Haute Autorité de Santé.
[14] ZIN z hol. Zorginstitut Nederland.

Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

Prečo pri hodnotení klinického prínosu používame aj hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií?

- Zohľadnenie hodnotení klinického prínosu zahraničnými HTA inštitúciami nám umožňuje predchádzať prípadnej duplicitnej práci. Môže sa stať, že hodnotíme rovnakú technológiu v porovnaní s tými istými komparátormi, ako to už v minulosti urobila zahraničná inštitúcia. V tomto prípade môžeme čerpať z jej hodnotenia a ďalej sa viac zamerať na literatúru, ktorá bola k téme publikovaná neskôr. Budovanie na systematických hodnoteniach iných HTA inštitúcií je štandardnou praxou aj v zahraničí.

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

- NICE je celosvetovo uznávaná európska HTA inštitúcia, ktorá publikuje metodicky veľmi kvalitné a rozsiahle hodnotenia v angličtine (tzv. „committee papers“ obsahujú zvyčajne stovky strán analýzy relevantných aspektov).
- SÚKL hodnotenia sú Slovensku kontextovo najpríbuznejšie vďaka podobnej klinickej praxi, epidemiológii aj legislatívnym prvkom.
- Ďalšie inštitúcie boli vybrané na základe používanej metodiky, rozsahu informácií v publikovaných hodnoteniach a jazyku hodnotení.

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

- Zahraničné HTA inštitúcie sa štandardne vyjadrujú k otázkam nastavenia ekonomického modelu, ktoré sú plne relevantné aj pre slovenskú žiadosť. NICE napríklad často na základe svojej hĺbkovej expertízy a kapacít identifikuje závažné nedostatky modelu a navrhne riešenie, ktoré hodnovernejšie zodpovedá očakávanému vývoju. Opravy relevantných nedostatkov môžu ovplyvniť výsledky nákladovej efektívnosti, poukázať na vyššiu potrebnú zľavu, a teda priniesť úsporu verejných prostriedkov. Zahraničné zistenia preto pre nás predstavujú tipy, na ktoré aspekty modelovania máme klásť zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.