



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
www.aotmit.gov.pl

TALVEY (talkwetamab)

we wskazaniu:

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.

Opracowanie analityczne

Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego na rok 2024

Nr: **WS.425.13.2023**

Data ukończenia: 22.02.2024 r.

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	1
WYKAZ SKRÓTÓW	4
1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE	6
1.1 Przedmiot analizy	6
1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	6
1.3 Wielkość populacji docelowej.....	7
1.4 Ocena jakości dowodów naukowych	7
1.5 Ocena siły interwencji.....	7
1.6 Ocena ekonomiczna.....	8
1.7 Ocena niepewności wnioskowania	8
1.8 Podsumowanie kluczowych informacji.....	9
2 PRZEDMIOT ANALIZY	10
2.1 Informacje podstawowe	10
2.2 Szczegółowe warunki stosowania.....	11
2.2.1. Przeciwskazania	11
2.2.2. Diagnostyka	11
2.3 Podsumowanie przedmiotu analizy.....	12
3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ	13
3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego	13
3.1.1 Problem zdrowotny - Informacje ogólne	13
3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	14
3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT	15
3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	22
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych ..	22
3.5 Horizon scanning.....	23
3.6 Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich.....	26
3.7 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna	26
3.8 Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	27
4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ	29
4.1 Szacowanie wielkości populacji	29
4.1.1. Opis metodyki	29
4.1.2. Wyniki oszacowań.....	29
4.2 Podsumowanie szacowania populacji.....	30
5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH	31
5.1 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii	31

5.2	Wyszukiwanie dowodów naukowych	31
5.3	Opis badań	32
5.4	Kryteria populacji docelowej.....	33
5.5	Ocena jakości badań.....	37
5.5.1.	Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE	37
5.5.2.	Opis komparatora.....	37
5.5.3.	Opis punktów końcowych.....	37
5.5.4.	Ocena innych elementów jakości badania	38
5.5.5.	Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania	38
5.5.6.	Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania.....	38
5.6	Podsumowanie jakości materiału dowodowego	39
6	OCENA SIŁY INTERWENCJI.....	40
6.1	Ocena skuteczności klinicznej	40
6.2	Ocena bezpieczeństwa stosowania	41
6.3	Podsumowanie siły interwencji	46
7	OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI	49
7.1	Dane wejściowe do modelu	49
7.2	Oszacowanie kosztów terapii i komparatora.....	49
7.2.1.	Założenia	49
7.2.2.	Dane wejściowe	49
7.2.3.	Wyniki	49
7.3.	Model farmakoekonomiczny	51
7.4.	Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	51
7.5.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	51
7.6	Podsumowanie oceny ekonomicznej.....	53
8.	OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA.....	54
8.1.	Niepewność metodyki materiału dowodowego	54
8.2.	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (<i>transferability</i>).....	54
8.3.	Niepewność dodatkowych danych.....	54
8.4.	Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego	54
8.5.	Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego	54
8.6.	Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania.....	54
9.	ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH.....	55
9.1.	Populacja docelowa	55
9.2.	Wskaźniki oceny efektywności.....	55
9.3.	Oczekiwane korzyści zdrowotne	55
10.	PIŚMIENNICTWO	56
11.	ZAŁĄCZNIKI	59
11.1.	Fragmenty EPAR	59

11.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	60
11.3. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych	61
11.4. Strategia wyszukiwania	62
11.5. Diagram selekcji publikacji	63
11.6. Strategia wyszukiwania HTA.....	64
11.7. Diagram selekcji HTA.....	64

WYKAZ SKRÓTÓW

ADR	zdarzenia niepożądane związane z przyjmowanym lekiem (ang. <i>adverse drug reaction</i>)
AE	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
ASCO	Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i>)
ASCT	autologiczny przeszczep komórek macierzystych (ang. <i>autologous stem cell transplant</i>)
CAR-T	chimeryczne receptory antygenowe limfocytów T (ang. <i>chimeric antigen receptor T cell</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CR	odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i>)
CRAB	hiperkalcemia, zaburzenia czynności nerek, niedokrwistość i zmiany kostne (ang. <i>calcium, renal insufficiency, anemia, bone lesions</i>)
CRS	zespół uwalniania cytokin (ang. <i>cytokine release syndrome</i>)
DoR	czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>)
ECOG	(ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	(ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>)
FAERS	(ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
ICANS	neurotoksyczność związana z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ang. <i>immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome</i>)
IMiD	lek immunomodulujący (ang. <i>immunomodulatory imide drug</i>)
IMWG	Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Szpiczaka (ang. <i>International Myeloma Working Group</i>)
IRC	Niezależny Komitet Oceniający (ang. <i>Independent Review Committee</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LoA	prawdopodobieństwo zatwierdzenia (ang. <i>likelihood of approval</i>)
mAbs	przeciwciała monoklonalne (ang. <i>monoclonal antibodies</i>)
MedDRA	słownik medyczny dla celów rejestracyjnych (ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>)
MM	szpiczak mnogi (ang. <i>multiple myeloma</i>)
MRD	minimalna choroba resztkowa (ang. <i>minimal residual disease</i>)
NBP	Narodowy Bank Polski
NCCN	(ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NE	nie oszacowano (ang. <i>not estimable</i>)
NICE	(ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
ORR	wskaźnik odpowiedzi obiektywnych (ang. <i>objective response rate</i>)

OS	całkowite przeżycie (ang. <i>overall survival</i>)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PD	progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PGSz	Polska Grupa Szpiczakowa
PI	inhibitory proteasomu (ang. <i>proteasome inhibitors</i>)
POEMS	Zespół Crow-Fukase - polineuropatia, organomegalia, endokrynopatia, monoklonalna gammopatia i zaburzenia skórne
PR	częściowa odpowiedź (ang. <i>partial response</i>)
PSURs	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>periodic safety update reports</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
Q2W	raz na dwa tygodnie (ang. <i>every 2 weeks</i>)
QW	raz na tydzień (ang. <i>every week</i>)
RP2D	zalecana dawka w fazie 2 (ang. <i>recommended phase 2 dose</i>)
SAE	poważne zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>)
SC	podskórnice (ang. <i>subcutaneous</i>)
sCR	rygorystyczna odpowiedź całkowita (ang. <i>stringent complete response</i>)
TEAE	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment- emergent adverse event</i>)
TTR	czas do odpowiedzi (ang. <i>time to response</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VGPR	bardzo dobra odpowiedź częściowa (ang. <i>very good partial response</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)

1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

1.1 Przedmiot analizy

Produkt leczniczy Talvey (talkwetamab) przeznaczony jest do stosowania 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. Lek podaje się poprzez podskórne wstrzyknięcie.

Oceniana substancja czynna (talkwetamab) jest immunoglobuliną G4-prolina, alanina, alanina (IgG4-PAA), czyli przeciwciałem bispecyficznym, skierowanym przeciwko receptorowi GPRC5D i receptorowi CD3 na limfocytach T. Lek promuje zwiększoną cytotoxycyzość za pośrednictwem limfocytów T poprzez rekrutację limfocytów T z ekspresją CD3 do komórek z ekspresją GPRC5D. Talkwetamab jest szczególnie ukierunkowany na komórki szpiczaka mnogiego. Mechanizm działania ocenianej technologii jest odmienny od dostępnych aktualnie produktów w przedmiotowym wskazaniu.

Lek Talvey posiada status leku sierocego. Badania wymagane do diagnostyki i monitorowania leczenia są aktualnie refundowane w Polsce, a ich koszt nie wpływa w istotny sposób na całkowity koszt terapii.

1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Szpiczak mnogi (ang. *multiple myeloma*, MM) jest rzadkim i nieuleczalnym nowotworem komórek plazmatycznych, w którym mediana wieku w momencie rozpoznania wynosi 65-70 lat. MM charakteryzuje się zwiększoną proliferacją złośliwych, monoklonalnych komórek plazmatycznych w szpiku kostnym, z następującą jego niewydolnością. Objawy ogólnoustrojowe szpiczaka mnogiego obejmują objawy określane jako CRAB (hiperkalcemię, zaburzenia czynności nerek, niedokrwistość i zmiany kostne), a także zwiększoną podatność na infekcje i powikłania neurologiczne.

Choroba standardowo przebiega z okresem kontroli po początkowej terapii, po którym następuje progresja, zazwyczaj z coraz krótszymi okresami odpowiedzi i nawrotów z każdą kolejną terapią. Ponadto, z każdym kolejnym nawrotem choroby jakość życia pogarsza się, a czas trwania odpowiedzi i szansa na wyleczenie zazwyczaj maleje.

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej dla 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 zalecają leczenie z zastosowaniem terapii CAR-T (idekabtagen wikleucel, dekabtagen wikleucel, ciltakabtagen autoleucel), teklistamabu, balantamabu mafodotinu lub selineksoru z deksametazonem. Substancja czynna talkwetamab została uwzględniona jedynie w wytycznych NCCN 2023 (pozostałe dokumenty opublikowane zostały przed datą dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Talvey na terenie Unii Europejskiej).

Substancja czynna talkwetamab nie była wcześniej oceniana przez Agencję. Przedmiotem oceny AOTMiT było jedenaście innych substancji czynnych: teklistamab, izatuksymab, daratumumab, karfilzomib, iksazomib, peginterferonum alfa-2a, pomalidomid, panobinostat, idekabtagen wikleucel, selineksor, belantamab mafodotinu. Oceny odnalezionych leków dotyczyły bardziej ogólnej, poszerzonej w stosunku do ocenianej, populacji, tj. m.in. dorośli chorzy na szpiczaka mnogiego. Prezes Agencji, biorąc pod uwagę Stanowisko Rady Przejrzystości, zarekomendował wnioskowaną zgodę dla substancji czynnych: daratumumab oraz karfilzomib. Wśród ocenianych dotychczas przez Agencję technologii, najbardziej zbliżoną do Talvey był teklistamab (obie należące do grupy przeciwciał bispecyficznych). Prezes Agencji nie zarekomendował objęcia refundacją ww. technologii m.in. ze względu na słabą jakość przedstawionych dowodów naukowych.

W Polsce aktualnie refundowane opcje terapeutyczne dla pacjentów z przedmiotowego wskazania stanowi chemioterapia oraz 9 schematów leczenia dostępnych w programie lekowym B.54. „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozy (ICD-10: C90.0)”. Spośród możliwych schematów leczenia, uwzględniając kryteria włączenia, za najbardziej odpowiednie komparatory dla leku Talvey w warunkach polskich można uznać schematy: Pd oraz EloPd. Biorąc pod uwagę wyniki skuteczności ww. schematów zawarte w Analizie Weryfikacyjnej Agencji „Wniosek o objęcie refundacją leku Empliciti (elotuzumab) w ramach programu lekowego: Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozy (ICD-10: C90.0)”, za właściwy komparator dla ocenianej technologii, dostępny aktualnie w Polsce, uznano schemat EloPd (elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem).

Oszacowane przez AOTMiT przewidywane lata życia (LY) dla populacji generalnej wyniosły 8,93. Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii wyniosłyby 5,05, a w

przypadku przyjętego komparatora (schemat EloPd) 4,57. Zyskane lata życia związane z zastosowaniem ocenianej interwencji wynosiłyby -0,48, co stanowi -5% zyskanych lat życia w stosunku do przewidywanego przeżycia populacji generalnej. Oszacowane zyskane lata życia przyjęły wartość ujemną, co świadczy o wyższości komparatora (schemat EloPd) nad ocenianą interwencją.

1.3 Wielkość populacji docelowej

Oszacowana liczba nowych przypadków wyniosła 90 (80-100) osób rocznie. Zgodnie z ChPL Talvey pacjentów należy leczyć do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Medianę PFS osiągnięto jedynie w grupie RP2D 0,4 mg/kg QW oraz w grupie otrzymującej wcześniej terapię przekierowującą limfocyty T. W związku z powyższym, a także faktem, iż zalecana początkowa dawka leku to 0,4 mg/kg mc. raz na tydzień, grupę RP2D 0,4mg/kg uznano za najbardziej reprezentatywną dla badanej populacji i w oparciu o uzyskane dla niej wyniki wykonano kolejne obliczenia.

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji w badaniu rejestracyjnym wyniosła 7,5 miesiąca (wartość oczekiwana estymowana z wykorzystaniem danych dotyczących wartości PFS w kilku punktach czasowych i przy założeniu rozkładu Weibulla: ok. 9,7 miesiąca). Z tego powodu nie należy spodziewać się kumulacji pacjentów w kolejnym roku. Szacuje się, że w pierwszym roku populacja docelowa wyniesie ok. 35 (30–40) osobo-lat. W trakcie drugiego roku przewiduje się nastąpienie okresu stabilnego, w którym populacja docelowa wyniesie ok. 70 (60–80) osobo-lat.

Wykonane oszacowanie obarczone jest jednak znaczną niepewnością związaną z odsetkiem pacjentów teoretycznie kwalifikujących się do leczenia, którzy w rzeczywistości otrzymają ocenianą technologię. W związku z brakiem dokładniejszych danych, powyższe oszacowania przyjęto jako możliwie najlepsze i możliwe do zastosowania dla analizowanej technologii medycznej.

1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania technologii lekowej Talvey oceniano w jednoramiennym, wielośrodowym badaniu I/II fazy MonumenTAL-1, we wskazaniu: leczenie pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej 3 wcześniejsze terapie, które obejmowały co najmniej jeden PI, jeden IMiD i przeciwciało monoklonalne anty-CD38. Głównym ograniczeniem wynikającym z metodyki badania jest fakt, iż jest to badanie jednoramienne. Dodatkowym ograniczeniem jest brak możliwości zinterpretowania danych dotyczących jakości życia.

Ograniczeniem danych do modelowania wynikających z badania jest brak grupy kontrolnej, co uniemożliwia obliczenie inkrementalnego efektu zdrowotnego. Dodatkowo krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.

1.5 Ocena siły interwencji

Podsumowanie z oceny skuteczności:

W dniu uaktualnionej daty odcięcia danych wyniki dla przeżycia całkowitego (OS) były niedojrzałe oraz charakteryzowały się wysokim poziomem cenzurowania. Szacowany wskaźnik OS był podobny w grupach stosujących talkwetamab w dawce 0,4 mg/g mc. co tydzień oraz 0,8 mg/kg mc. co dwa tygodnie i wyniósł po 12 miesiącach odpowiednio ok. 76% i 77%. W grupie pacjentów po wcześniejszej terapii przekierowującej limfocyty T szacowany wskaźnik OS po 12 miesiącach był nieco niższy (ok. 60%).

Ogólny odsetek odpowiedzi (ORR) osiągnął podobny wynik w grupach RP2D 0,4 mg/kg QW oraz RP2D 0,8 mg/kg Q2W, przy czym wyniósł odpowiednio około 74% i 72%. W grupie pacjentów po wcześniejszej terapii przekierowującej limfocyty T wynik ORR był nieco niższy i osiągnął ok. 65%. Odsetek odpowiedzi całkowitych lub lepszych (sCR + CR) był podobny we wszystkich trzech grupach i wyniósł odpowiednio około: 34%, 39% oraz 35%.

W dniu uaktualnionej daty odcięcia danych w grupie RP2D 0,4 mg/kg QW mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) wyniosła 7,5 miesiąca (95% CI: 5,7; 9,4), a w grupie pacjentów po wcześniejszej terapii przekierowującej limfocyty T 5,1 miesiąca (95% CI: 3,4; 12,3). W grupie pacjentów stosujących talkwetamab w dawce 0,8 mg/kg mc. co dwa tygodnie nie osiągnięto mediany PFS.

Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) dla pacjentów w grupie RP2D 0,4 mg/kg QW wyniosła 9,5 miesiąca (95% CI: 6,7 do 13,3), natomiast w grupie pacjentów po wcześniejszej terapii przekierowującej limfocyty T 11,9 miesiąca (95% CI: 4,8; NE). Mediana DOR dla uczestników w grupie 0,8 mg/kg Q2W SC pozostała nieosiągnięta.

Analiza czasu do odpowiedzi (TTR) wykazała iż czas do pierwszej odpowiedzi był podobny we wszystkich grupach (1,2 miesiąca dla RP2D 0,4 mg/kg QW, 1,3 miesiąca dla 0,8 mg/kg Q2W oraz 1,1 miesiąca w grupie pacjentów po wcześniejszej terapii przekierowującej limfocyty T).

Wyniki analizy minimalnej choroby resztkowej (MRD) wykazały, iż jest ona porównywalna w grupach stosujących talkwetamab w dawce 0,4 mg/g mc. co tydzień oraz 0,8 mg/kg mc. co dwa tygodnie – odpowiednio 31% uczestników i 30% uczestników osiągnęło negatywny wynik MRD przy czułości 10^{-5} . Odsetek ten był mniejszy w grupie po wcześniejszej terapii przekierowującej limfocyty T i wyniósł około 18%.

Podsumowanie z oceny bezpieczeństwa:

Ocena bezpieczeństwa przeprowadzona na podstawie badania MonumenTAL-1 wykazała, że u wszystkich uczestników badania, którzy przyjmowali 0,4 mg talkwetamabu na kg mc./tydzień oraz 0,8 mg/kg mc. co dwa tygodnie (N=339) wystąpiło co najmniej 1 TEAE. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Talvey oceniono również w populacji wszystkich leczonych (N=501), nie stwierdzając żadnych dodatkowych działań niepożądanych.

Najczęściej zgłaszanymi TEAEs w grupie RP2D 0,4 mg/kg QW były: CRS (79,0%), dysgeuzja (48,3%) oraz obniżona masa ciała (38,5%). W grupie RP2D 0,8 mg/kg Q2W były to CRS (76,5%), dysgeuzja (48,3%) oraz złuszczenie skóry (38,6%). Z kolei w grupie przyjmującej wcześniej terapię przekierowującą limfocyty T najczęstsze TEAE obejmowały: CRS (76,5%), dysgeuzję (60,8%) oraz suchość w ustach (47,1%).

Niepożądane reakcje na przyjmowany lek (ang. *adverse-drug reactions*, ADRs) wystąpiły zarówno w grupie RP2D 0,4 mg/kg QW, jak i w grupie RP2D 0,8 mg/kg Q2W niezależnie od przyjmowanej wcześniej terapii przekierowującej limfocyty T. Najczęściej występujące ADRs w obu grupach, niezależnie od stopnia, były kolejno CRS (78,5% vs. 72,5%) oraz dysgeuzja (71,5% vs. 68,6%). Z kolei ADRs stopnia 3. i 4. w obu grupach obejmowały najczęściej zaburzenia układu krwionośnego.

Poważne TEAE zaobserwowano u 53,1% pacjentów w grupie RP2D 0,4 mg/kg QW; 48,3% w grupie RP2D 0,8 mg/kg Q2W oraz u 56,9% uczestników w grupie przyjmującej wcześniej terapię przekierowującą limfocyty T, najczęściej były to kolejno: CRS (16,8% vs. 10,3% vs. 11,8%), gorączka (5,6% vs. 4,8% vs. 3,9%) oraz ICANS (4,1% vs. 3,7% vs. 2,9%).

Najczęstszą przyczyną przerwania leczenia był zgon. Częstość występowania zgonów podczas badania była wyższa u uczestników z wcześniejszą ekspozycją na terapię przekierowującą komórki T (31,4%), w porównaniu do uczestników bez wcześniejszej ekspozycji: kolejno 21,0% w grupie RP2D 0,4 mg/kg QW i 12,4% w grupie RP2D 0,8 mg/kg Q2W. Najczęstszą przyczyną zgonów była progresja choroby.

1.6 Ocena ekonomiczna

W związku z brakiem wykresów Kaplana-Meiera dla wyników OS i PFS w badaniu rejestracyjnym, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

Oszacowany przeciętny roczny koszt terapii lekiem Talvey w przeliczeniu na jednego pacjenta wyniósł około [redacted] PLN, natomiast koszt w oczekiwanym czasie PFS (9,7 miesiąca) około [redacted] PLN. Oszacowano również różnicę rocznych kosztów pomiędzy ocenianą technologią a schematem leczenia uznanym przez analityków Agencji za jej najbardziej odpowiedni komparator w warunkach polskich – schemat ElopD (elotuzumab + pomalidomid + deksametazon). Różnica ta wyniosła około [redacted].

Zagraniczne rekomendacje refundacyjne i analizy HTA

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz w ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla leku Talvey.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację warunkowo pozytywną z Niemiec oraz 3 informacje o prowadzonej aktualnie ocenie. G-BA w swojej warunkowo pozytywnej rekomendacji zwraca uwagę na konieczność gromadzenia danych towarzyszących stosowaniu substancji czynnej talkwetamab.

1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Zidentyfikowane niepewności dotyczące metodyki materiału dowodowego (badanie jednoramienne I/II fazy prowadzone metodą otwartej próby, krótki czas obserwacji) zwiększają niepewności wnioskowania o korzyściach klinicznych ocenianej technologii, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoekonomicznego.

Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.

1.8 Podsumowanie kluczowych informacji

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna
 - Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne: belantamab mafodotin, terapie CAR-T, przeciwciała bispecyficzne oraz selineksor. W Polsce żadna z ww. technologii nie jest dostępna.
 - Aktualnie refundowane opcje terapeutyczne w Polsce stanowi chemioterapia oraz 9 schematów leczenia dostępnych w programie lekowym. Za najbardziej odpowiedni komparator dla ocenianej technologii przyjęto schemat EloPd (elotuzumab/pomalidomid/deksametazon).
 - Oszacowane, przewidywane lata życia (LY) dla populacji generalnej wyniosły 8,93. Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii, tj. talkwetamab wyniosłyby 5,05 a oszacowane utracone lata życia w przypadku zastosowania komparatora, tj. schemat EloPd wyniosłyby 4,57. Zyskane lata życia związane z zastosowaniem ocenianej interwencji wyniosłyby -0,48, co stanowi -5% zyskanych lat życia w stosunku do przewidywanego przeżycia populacji generalnej. Oszacowane zyskane lata życia przyjęły wartość ujemną, co świadczy o wyższości komparatora (schemat EloPd) nad ocenianą interwencją.
2. Siła interwencji
 - Skuteczność:
 - Dane dla OS niedojrzałe oraz wysoce cenzurowane. Szacowany 12-miesięczny wskaźnik OS był podobny w grupach RP2D 0.4 mg/kg QW oraz RP2D 0,8 mg/kg QW i wyniósł ok. 80%. W grupie pacjentów po wcześniejszej terapii przekierowującej limfocyty T wskaźnik ten był niższy i wyniósł ok. 60%.
 - Mediana PFS w grupie pacjentów RP2D 0.4 mg/kg QW wyniosła 7,5 miesiąca. Mediany PFS nie osiągnięto w grupie RP2D 0,8 mg/kg QW.
 - Wyniki skuteczności u pacjentów w grupie po wcześniejszej terapii przekierowującej limfocyty T były gorsze, niż w dwóch pozostałych grupach.
 - Bezpieczeństwo:
 - Niepewność związana z krótkim czasem obserwacji w badaniu.
 - Najczęstsze TEAE występujące niezależnie od dawki i wcześniejszej terapii: CRS oraz dysgeuzja.
 - SAE obserwowano najrzadziej w grupie RP2D 0,8 mg/kg Q2W, a najczęściej w grupie pacjentów przyjmującej wcześniejszą terapię przekierowującą limfocyty T (48% vs 57%). Najczęściej występujące SAE: CRS, gorączka oraz neurotoksyczność (ICANS).
3. Jakość dowodów naukowych
 - Jednoramienne badanie I/II fazy.
 - Do głównych ograniczeń badania należy:
 - Krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu.
 - Dane dotyczące przeżycia całkowitego (OS) są wysoce cenzurowane i niedojrzałe.
 - Brak danych umożliwiających ocenę jakości życia.
4. Wielkość populacji docelowej
 - Szacowana populacja w pierwszym roku: 35 (30–40) osobo-lat.
 - Szacowana populacja w drugim roku (i w okresie stabilnym): 70 (60–80) osobo-lat.

2 PRZEDMIOT ANALIZY

2.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Talvey 2 mg/ml; roztwór do wstrzykiwań, fiolka o pojemności 1,5 ml; GTIN: brak Talvey 40 mg/ml; roztwór do wstrzykiwań, fiolka o pojemności 1,0 ml; GTIN: brak																													
Substancja czynna	talkwetamab																													
Oceniane wskazanie	Lek 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. Kod ICD-10: C90.0 – Szpiczak mnogi Kod ICD-11: 2A83 – Szpiczak komórek plazmocytowych Kod ORPHA: 29073 – Szpiczak mnogi																													
Pozostałe zarejestrowane wskazania	brak																													
Dawkowanie	Zalecana dawka leku to 0,4 mg/kg mc. raz na tydzień. U pacjentów, u których uzyskano odpowiednią odpowiedź kliniczną potwierdzoną w co najmniej dwóch kolejnych ocenach choroby, można rozważyć przejście na schemat dawkowania 0,8 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie. Leczenie należy kontynuować do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Tabela 1. Zalecana dawka produktu leczniczego Talvey <table border="1"> <thead> <tr> <th>Schemat dawkowania</th> <th>Faza</th> <th>Dzień</th> <th>Dawka produktu leczniczego Talvey^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Schemat dawkowania co tydzień</td> <td rowspan="3">Faza wstępna stopniowego zwiększania dawki</td> <td>Dzień 1</td> <td>0,01 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>Dzień 3^b</td> <td>0,06 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>Dzień 5^b</td> <td>0,4 mg/kg</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Faza leczenia</td> <td>Następnie raz w tygodniu^c</td> <td>0,4 mg/kg</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">Schemat dawkowania co dwa tygodnie</td> <td rowspan="4">Faza wstępna stopniowego zwiększania dawki</td> <td>Dzień 1</td> <td>0,01 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>Dzień 3^b</td> <td>0,06 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>Dzień 5^b</td> <td>0,4 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>Dzień 7^b</td> <td>0,8 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>Faza leczenia</td> <td>Następnie co 2 tygodnie^c</td> <td>0,8 mg/kg</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a Dawka opiera się na rzeczywistej masie ciała i powinna być podawana podskórnie ^b Dawka może być podana od 2 do 4 dni po poprzedniej dawce i może być podana do 7 dni po poprzedniej dawce, aby umożliwić ustąpienie działań niepożądanych ^c Zachować co najmniej 6-dniową przerwę między dawkami podawanymi co tydzień i co najmniej 12-dniową przerwę między dawkami podawanymi co dwa tygodnie</p>	Schemat dawkowania	Faza	Dzień	Dawka produktu leczniczego Talvey ^a	Schemat dawkowania co tydzień	Faza wstępna stopniowego zwiększania dawki	Dzień 1	0,01 mg/kg	Dzień 3 ^b	0,06 mg/kg	Dzień 5 ^b	0,4 mg/kg		Faza leczenia	Następnie raz w tygodniu ^c	0,4 mg/kg	Schemat dawkowania co dwa tygodnie	Faza wstępna stopniowego zwiększania dawki	Dzień 1	0,01 mg/kg	Dzień 3 ^b	0,06 mg/kg	Dzień 5 ^b	0,4 mg/kg	Dzień 7 ^b	0,8 mg/kg	Faza leczenia	Następnie co 2 tygodnie ^c	0,8 mg/kg
Schemat dawkowania	Faza	Dzień	Dawka produktu leczniczego Talvey ^a																											
Schemat dawkowania co tydzień	Faza wstępna stopniowego zwiększania dawki	Dzień 1	0,01 mg/kg																											
		Dzień 3 ^b	0,06 mg/kg																											
		Dzień 5 ^b	0,4 mg/kg																											
	Faza leczenia	Następnie raz w tygodniu ^c	0,4 mg/kg																											
Schemat dawkowania co dwa tygodnie	Faza wstępna stopniowego zwiększania dawki	Dzień 1	0,01 mg/kg																											
		Dzień 3 ^b	0,06 mg/kg																											
		Dzień 5 ^b	0,4 mg/kg																											
		Dzień 7 ^b	0,8 mg/kg																											
	Faza leczenia	Następnie co 2 tygodnie ^c	0,8 mg/kg																											
Droga podania	Podskórne wstrzyknięcie																													
Mechanizm działania	Talkwetamab jest immunoglobuliną G4-prolina, alanina, alanina (IgG4-PAA), przeciwciałem bispecyficznym, skierowanym przeciwko receptorowi GPRC5D i receptorowi CD3 na limfocytach T. Talkwetamab promuje zwiększoną cytotoxycyzość za pośrednictwem limfocytów T poprzez rekrutację limfocytów T z ekspresją CD3 do komórek z ekspresją GPRC5D. Lek prowadzi to do aktywacji limfocytów T i indukuje późniejszą lizę komórek z ekspresją GPRC5D za pośrednictwem wydzielanej perforyny i różnych granzymów przechowywanych w pęcherzykach wydzielniczych cytotoxycyzochnych limfocytów T. Talkwetamab jest szczególnie ukierunkowany na komórki szpiczaka mnogiego.																													
Grupa ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciał z lekami, kod ATC: ChPL – jeszcze nie przydzielono, wg. EMA – L01FX29 (inne przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciał z lekami)																													
Status leku sierocego	Tak Decyzja wykonawcza KE z dnia 20.08.2021 r. nr EU/3/21/2486																													
Warunki dopuszczenia do obrotu	Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego lek Talvey jest oznaczony symbolem czarnego trójkąta, co oznacza konieczność okresowego raportowania danych o bezpieczeństwie jego stosowania. Osoby należące do personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie działania niepożądane. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic safety update report</i> , PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.																													

Data dopuszczenia do obrotu	21.08.2023 r., Talvey 2 mg/ml: EU/1/23/1748/001 Talvey 40 mg/ml: EU/1/23/1748/002
Podmiot odpowiedzialny	Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgia

Źródło: EPAR, Assessment report Talvey https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/talvey-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 27.09.2023], ChPL Talvey https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/talvey-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 27.09.2023].

Substancja czynna leku Talvey – talkwetamab jest przeciwciałem skierowanym przeciwko receptorowi GPRC5D oraz receptorowi CD3 na limfocytach T. Refundowane aktualnie w Polsce opcje terapeutyczne dla pacjentów chorych na szpiczaka mnogiego obejmują chemioterapię oraz dostępne w programie lekowym schematy zawierające leki immunomodulujące, inhibitory proteasomu oraz przeciwciała skierowane przeciwko receptorowi CD-38. W związku z powyższym, mechanizm działania ocenianej technologii jest odmienny od dostępnych aktualnie produktów.

2.2 Szczegółowe warunki stosowania

2.2.1. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: disodu edetynian dwuwodny, kwas octowy lodowaty, polisorbát 20, sodu octan trójwodny, sacharozę.
- Stosowanie u kobiet, które są lub prawdopodobnie mogą być w ciąży.

2.2.2. Diagnostyka

2.2.1.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

W ramach diagnostyki, wg informacji zawartych w ChPL Talvey należy:

- wykonać pełną morfologię krwi;
- wykonać test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym.

Komentarz analityków

Na podstawie innych informacji zawartych w ChPL Talvey oraz EPAR Talvey w opinii analityków należałoby rozważyć dodatkowo (po konsultacji z ekspertami klinicznymi):

- wykluczenie zajęcia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) oraz obserwacja ewentualnych klinicznych objawów zajęcia opon mózgowo-rdzeniowych przez szpiczaka mnogiego (wg kryteriów wykluczenia badania rejestracyjnego produktu Talvey) – skuteczność i bezpieczeństwo leku nie było oceniane w tej populacji.

2.2.1.2 Monitorowanie

- Monitorowanie pod kątem wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (ang. *cytokine release syndrome*, CRS) – każdorazowo po przyjęciu dawki leku Talvey.
- Monitorowanie pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych toksyczności neurologicznej przez cały okres leczenia.
- Monitorowanie pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych toksyczności w jamie ustnej przez cały okres leczenia.
- Regularna kontrola zmian masy ciała podczas leczenia.
- Monitorowanie pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia.
- Monitorowanie stężenia immunoglobulin w trakcie leczenia.
- Monitorowanie całkowitej liczby krwinek na początku i okresowo w trakcie leczenia.
- Monitorowanie pod kątem występowania reakcji skórnych, w tym progresji wysypki podczas leczenia.
- Jednoczesne stosowanie leków będących substratami cytochromu P450 (CYP) - od rozpoczęcia fazy stopniowego zwiększania dawki leku Talvey do 9 dni po pierwszej dawce terapeutycznej lub podczas i po

zdarzeniu CRS należy monitorować toksyczność lub stężenia produktów leczniczych, które są substratami CYP.

2.3 Podsumowanie przedmiotu analizy

Produkt leczniczy Talvey (talkwetamab) przeznaczony jest do stosowania 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. Lek podaje się poprzez podskórne wstrzyknięcie.

Oceniana substancja czynna (talkwetamab) jest immunoglobuliną G4-prolina, alanina, alanina (IgG4-PAA), czyli przeciwciałem bispecyficznym, skierowanym przeciwko receptorowi GPRC5D i receptorowi CD3 na limfocytach T. Lek promuje zwiększoną cytotoksyczność za pośrednictwem limfocytów T poprzez rekrutację limfocytów T z ekspresją CD3 do komórek z ekspresją GPRC5D. Talkwetamab jest szczególnie ukierunkowany na komórki szpiczaka mnogiego. Mechanizm działania ocenianej technologii jest odmienny od dostępnych aktualnie produktów w przedmiotowym wskazaniu.

Lek Talvey posiada status leku sierociego. Badania wymagane do diagnostyki i monitorowania leczenia są aktualnie refundowane w Polsce, a ich koszt nie wpływa w istotny sposób na całkowity koszt terapii.

3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego

3.1.1 Problem zdrowotny - Informacje ogólne ¹

Kod ICD-10:

C90.0 – Szpiczak mnogi

Kod ICD-11:

2A83 – Szpiczak komórek plazmacytowych

Kod ORPHA:

29073 – Szpiczak mnogi

Szpiczak mnogi (ang. *multiple myeloma*, MM) jest rzadkim i nieuleczalnym nowotworem komórek plazmatycznych, który zazwyczaj dotyka dorosłych w wieku powyżej 60 lat. Mediana wieku w momencie rozpoznania wynosi 65-70 lat. MM stanowi 1%-1,8% wszystkich nowotworów złośliwych i jest drugim najczęstszym nowotworem hematologicznym. Szacowana częstość występowania szpiczaka mnogiego w Europie wynosi 4,5-6/100 000 na rok. Według PTOK 2020, w Polsce stwierdza się ponad 1500 nowych zachorowań na MM rocznie, jednak liczba ta jest prawdopodobnie niedoszacowana².

MM charakteryzuje się zwiększoną proliferacją złośliwych, monoklonalnych komórek plazmatycznych w szpiku kostnym, z następową niewydolnością szpiku spowodowaną zastąpieniem prawidłowej hematopoezy i nadprodukcją monoklonalnych immunoglobulin, które można wykryć w surowicy lub moczu pacjenta. Objawy ogólnoustrojowe szpiczaka mnogiego obejmują objawy określane jako CRAB (hiperkalcemię, zaburzenia czynności nerek, niedokrwistość i zmiany kostne), a także zwiększoną podatność na infekcje (immunoparęzę) i powikłania neurologiczne.

Choroba standardowo przebiega z okresem kontroli po początkowej terapii, po którym następuje progresja, zazwyczaj z coraz krótszymi okresami odpowiedzi z każdą kolejną terapią. Lekooporność na wcześniejsze schematy leczenia u pacjentów z nawrotowym/opornym MM jest spowodowana ciągłymi zmianami w biologii choroby, w której większy odsetek komórek nowotworowych wykazuje z czasem coraz bardziej agresywny i wysoce proliferacyjny fenotyp.

Pomimo znacznej poprawy przeżywalności pacjentów w ciągu ostatnich 20 lat, tylko 10%-15% z nich osiąga lub przekracza oczekiwany czas przeżycia w porównaniu do populacji ogólnej. Z każdym kolejnym nawrotem choroby objawy powracają, jakość życia pogarsza się, a czas trwania odpowiedzi i szansa na wyleczenie zazwyczaj maleje.

Obecne leczenie MM obejmuje glikokortykoidy; chemioterapię (głównie leki alkilujące); chemioterapię w wysokich dawkach, a następnie autologiczny przeszczep komórek macierzystych (ang. *autologous stem cell transplant*, ASCT); inhibitory proteasomu (ang. *proteasome inhibitors*, PI), takie jak bortezomib, karfilzomib i iksazomib; leki immunomodulujące (ang. *immunomodulatory imide drug*, IMiD), takie jak talidomid, lenalidomid i pomalidomid; przeciwciała monoklonalne (ang. *anti-CD38 monoclonal antibodies*, mAbs), takie jak daratumumab, izatuksymab i elotuzumab oraz inhibitor deacetylazy histonów panobinostat. Powszechnie stosowane, standardowe schematy leczenia obejmują PI lub IMiD w połączeniu z deksametazonem z lub bez przeciwciała monoklonalnego, takiego jak daratumumab. Belantamab mafodotin-blmf został zatwierdzony w leczeniu MM na podstawie badania

¹ EPAR, Assessment report https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/talvey-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 3.10.2023].

² Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.9.%20Szpiczak_plazmacytowy_200520.pdf [dostęp: 3.10.2023].

w grupie pacjentów, którzy mieli 4 lub więcej wcześniejszych linii leczenia, byli oporni na PI, IMiD i nie powiodło się u nich leczenie przeciwciałem anti-CD38. Terapia z wykorzystaniem chimerycznych receptorów antygenowych limfocytów T (ang. *chimeric antigen receptor T cell*, CAR-T) oraz substancja czynna teklistamab otrzymały warunkową zgodę na leczenie pacjentów, którzy otrzymali co najmniej trzy wcześniejsze terapie, w tym PI, IMiD i mAbs i którzy wykazali progresję choroby po ostatniej terapii.

3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK (<https://ptok.pl/aktualne-zalecenia-i-standardy>);
- Polska Grupa Szpiczakowa, PGSz (<https://hematoonkologia.pl/polska-grupa-szpiczakowa>);
- European Society for Medical Oncology, ESMO (<https://www.esmo.org/>);
- American Society of Clinical Oncology, ASCO (<https://ascopubs.org/jco/special/guidelines>);
- National Comprehensive Cancer Network, NCCN (<https://www.nccn.org/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 05.10.2023 r., a aktualizację przeprowadzono 16.01.2024. Odnaleziono 3 dokumenty wytycznych. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej ma na celu zidentyfikowanie zalecanych interwencji w ocenianym wskazaniu, tj. leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej trzy wcześniejsze terapie, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciałem anti-CD38, i u których stwierdzono progresję choroby w trakcie ostatniej terapii. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli, znajdującej się w załączniku 11.2.

Podsumowanie

Substancja czynna talkwetamab, stosowana w ramach leczenia nawrotowego i opornego na leczenie szpiczaka mnogiego u dorosłych, została uwzględniona jedynie w wytycznych NCCN z 2023 r. Wytyczne te wymieniają terapię z wykorzystaniem talkwetamabu (kategoria 2A wg NCCN) dla pacjentów po co najmniej 4 wcześniejszych terapiach, z włączeniem PI, IMiD i przeciwciała anti-CD-38. Pozostałe wytyczne przedstawione w przeglądzie zostały opublikowane przed datą dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Talvey na terenie Unii Europejskiej.

Zarówno w wytycznych Polskiej Grupy Szpiczakowej na rok 2022/23, jak i w zaleceniach NCCN 2023, terapia CAR-T (idekabtagen wikleucel oraz ciltakabtagen autoleucel), leczenie telikstamabem oraz belantamabem mafodotin zostały przedstawione jako jedne z głównych metod terapii pacjentów ze szpiczakiem mnogim, leczonych więcej niż 3 liniami leczenia (kategoria 2A wg NCCN). Wszystkie wytyczne wśród zalecanych metod terapii wymieniają również selineksor w połączeniu z deksametazonem (kategoria 2A wg NCCN). Według Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej oraz polskich wytycznych terapia ta jest wskazana dla pacjentów opornych na leczenie po 3 liniach leczenia. Z kolei NCCN kwalifikuje do leczenia wyżej wspomnianą terapią pacjentów po co najmniej 4 wcześniejszych liniach leczenia i z chorobą oporną na co najmniej dwa PI, co najmniej dwa leki immunomodulujące i przeciwciałem monoklonalne anti-CD38.

Wnioski

Według wytycznych alternatywną opcją leczenia we wskazaniu dla leku Talvey jest terapia CAR-T, teklistamab, belantamab mafodotin oraz selineksor z deksametazonem.

3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

W wyniku przeszukiwania wcześniejszych ocen AOTMiT dotyczących 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, zidentyfikowano następujące rekomendacje Prezesa AOTMiT i stanowiska Rady Przejrzystości (Tabela 2).

Tabela 2. Rekomendacje Agencji dotyczące wskazania: leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozowego (ICD-10: C90.0) obejmującego populację w ocenianym wskazaniu

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RP oraz Rekomendacje AOTMiT
Teklistamab				
101/2023	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 3/2024 z dnia 15.01.2024 roku	„Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozowego (ICD 10: C90.0)”	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/101/SRP/U_401_3_5_15_012024_s_3_Tecvayli_teklistamabum_w%20ref_zacz.pdf	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: Tecvayli (teklistamab), roztwór do wstrzykiwań, 90 mg/ml, 1 fiołka 1,7 ml, kod GTIN:05413868121582, Tecvayli (teklistamab), roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiołka 3 ml, kod GTIN:05413868121575, w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozowego (ICD 10: C90.0)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie. Zdaniem Rady Przejrzystości zaproponowany instrument dzielenia ryzyka jest niezadowolający i powinien być pogłębiony do poziomu zapewniającego efektywność kosztową leczenia. Główne argumenty decyzji za refundacją obejmowały udokumentowaną aktywność kliniczną teklistamabu w omawianym wskazaniu, której miarą jest stosunkowo wysoki odsetek odpowiedzi na leczenie.
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 3/2024 z dnia 16.01.2024 roku	„Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozowego (ICD 10: C90.0)”	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/101/REK/2024%2001%2016%20BP%20RP%203_2024%20Tecvayli%20publikacja_BIP_REOPTR.pdf	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. „Jakość przedstawionych dowodów (badanie jednoramienne I/II fazy) oraz konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego wpływa na ograniczoną wiarygodność wnioskowania o skuteczności ocenianej terapii.”
Izatuksymab				
86/2022	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 130/2022 z dnia 19.12.2022 roku	„Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozowego (ICD-10: C90.0)” w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/086/SRP/U_50_324_s_1_30_Sarclisa_izatuksymab_art_35_uwagi.pdf	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: Sarclisa (isatuximabum) 20 mg/ml, GTIN: 05909991427818, Sarclisa (isatuximabum), 20 mg/ml, GTIN: 05909991427832, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozowego (ICD-10: C90.0)”. Główne argumenty decyzji obejmowały brak danych umożliwiających porównanie skuteczności

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RP oraz Rekomendacje AOTMiT
				i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii z komparatorami; wysokie koszty interwencji; brak istotnych statystycznie różnic w zakresie os pomiedzy schematem m IzaPD (izatuksymab + pomalidomid + deksametazon), a schematem PD (pomalidomid + deksametazon) w badaniu ICARIA-MM.
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 132/2022 z dnia 20.12.2022 roku	„Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD 10: C90.0)”	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/086/REK/20221220_BP_RP_nr_132_2022_Sarclisa_publicacja_B_IP_REOPTR.pdf	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Sarclisa (izatuksymab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD 10: C90.0)” na zaproponowanych warunkach. „Stosowanie IzaPD w porównaniu do terapii PD nie wpływa znacząco na przeżycie całkowite pacjentów w analizowanej subpopulacji. Ponadto brakuje dowodów umożliwiających wiarygodne porównanie z pozostałymi komparatorami stanowiącymi aktualną praktykę w omawianym wskazaniu”.
Wykaz TLI 2021	Opinia Rady Przejrzystości nr 35/2021 z dnia 22 lutego 2021 roku	Dorośli pacjenci z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwa cykle leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów, u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2021/2021_ORP.pdf	„Rada Przejrzystości uważa za niezasadne uwzględnienie w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności następujących pozycji, spośród przedstawionych przez Agencję do oceny Rady: (...) Sarclisa (izatuksymab).”
Idekabtagen wikleucel/ Selineksor				
Wykaz TLI 2022	Opinia Rady Przejrzystości nr 25/2022 z dnia 21.02.2022 roku	Nawrotowy i oporny na leczenie szpiczakiem mnogi, w leczeniu dorosłych pacjentów, u których stosowano wcześniej co najmniej trzy metody leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało antyCD38, i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia.	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2022/2022_ORP.pdf	Rada Przejrzystości uważa za zasadne uwzględnienie w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności następujących pozycji, spośród przedstawionych przez Agencję do oceny Rady w trzeciej kolejności (kategoria B): Abecma (idekabtagen wikleucel) we wskazaniu: nawrotowy i oporny na leczenie szpiczakiem mnogim, w leczeniu dorosłych pacjentów, u których stosowano wcześniej co najmniej trzy metody leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało antyCD38, i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia.
		Szpiczak mnogi, w skojarzeniu z deksametazonem u dorosłych, u których wcześniej zastosowano co najmniej cztery metody leczenia i u których choroba okazała się oporna na leczenie co najmniej dwoma inhibitorami proteasomu, dwoma środkami immunomodulującymi oraz przeciwciałem monoklonalnym przeciwko CD38 i którzy wykazywali progresję choroby na ostatniej terapii.	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2022/2022_ORP.pdf	Rada Przejrzystości uważa za zasadne uwzględnienie w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności następujących pozycji, spośród przedstawionych przez Agencję do oceny Rady w trzeciej kolejności (kategoria B): Nexpovio (selineksor) we wskazaniu: szpiczak mnogi, w skojarzeniu z deksametazonem u dorosłych, u których wcześniej zastosowano co najmniej cztery metody leczenia i u których choroba okazała się oporna na leczenie co najmniej dwoma inhibitorami proteasomu, dwoma środkami immunomodulującymi oraz przeciwciałem monoklonalnym

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RP oraz Rekomendacje AOTMiT
				przeciwko CD38 i którzy wykazywali progresję choroby na ostatniej terapii.
Belantamab mafodotin				
Wykaz TLI 2021	Opinia Rady Przejrzystości nr 35/2021 z dnia 22.02.2021 roku	Szpiczak mnogi u pacjentów po co najmniej czterech liniach leczenia (ICD-10 C90.0).	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/ERP.pdf	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne uwzględnienie w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności następujących pozycji, spośród przedstawionych przez Agencję do oceny Rady: Blenrep (belantamab mafodotin) we wskazaniu: szpiczak mnogi u pacjentów po co najmniej czterech liniach leczenia (ICD-10 C90.0).
Daratumumab				
180/2021	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 26/2022 z dnia 21.03.2022 roku	„Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD-10 C90.0) daratumumabem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem” (postać dożylna)	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/180/SRP/U_12_79_2103_2022_s_26_Daratumumab_do_zylny_w_ref_zacz_REOPTR.pdf	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych w postaci dożylny: Darzalex (daratumumab), 20 mg/ml, kod EAN: 05909991275228; Darzalex (daratumumab), 20 mg/ml, kod EAN: 05909991275235, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD-10 C90.0) daratumumabem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie. „Stosowanie daratumumabu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem lub lenalidomidem i deksametazonem jest skuteczniejsze niż dwulekowy schemat bez daratumumabu, z akceptowalnym profilem bezpieczeństwa”.
	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 27/2022 z dnia 21.03.2022 roku	„Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD-10 C90.0) daratumumabem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem” (postać podskórna)	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/180/SRP/U_12_80_2103_2022_s_27_Daratumumab_po_dsk_C3_B3rny_w_ref_zacz_REOPTR.pdf	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego w postaci podskórnej: Darzalex (daratumumab), roztwór do wstrzykiwań, 15 ml, kod EAN: 05413868119596, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD-10 C90.0) daratumumabem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. „Stosowanie daratumumabu w postaci podskórnej w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem lub lenalidomidem i deksametazonem jest podobnie skuteczne jak postać dożylna, ale daje mniej działań niepożądanych, związanych ze sposobem podawania, w porównaniu z postacią dożylną oraz poprawia jakość życia pacjentów”.
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr	„Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD-10 C90.0) daratumumabem w skojarzeniu	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/180/REK/2022%2003%2	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Darzalex (daratumumab) postać dożylna w ramach programu lekowego „Leczenie

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RP oraz Rekomendacje AOTMiT
	26/2022 z dnia 21.03.2022 roku	z lenalidomidem i deksametazonem lub w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem" (postać dożylna)	021%20BP%20Rekomendacja%2026-2022%20Darzalex V egz%20do%20wysylki RTM czarna REOPTR.pdf	chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0) daratumumabem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem". „Wnioskodawca nie przedstawił dowodu wskazującego na skuteczność wnioskowanej technologii w zakresie wydłużenia przeżycia. Dostępne dane odnoszące się przeżycia określono jako niedojrzałe. Ponadto, nie przedstawiono badań bezpośrednio porównujących DRd z Pd, Kd, DVd i DVd z Rd i Kd.”
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 25/2022 z dnia 21.03.2022 roku	„Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0) daratumumabem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem" (postać podskórna)	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/180/REK/2022%2003%2021%20BP%20Rekomendacja%2025-2022%20Darzalex SC egz%20do%20wysylki RTM czarna REOPTR.pdf	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Darzalex (daratumumab) postać podskórna w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD10 C90.0) daratumumabem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem". „Wnioskodawca nie przedstawił dowodu wskazującego na skuteczność wnioskowanej technologii w zakresie wydłużenia przeżycia. Dostępne dane odnoszące się przeżycia określono jako niedojrzałe. Ponadto, nie przedstawiono badań bezpośrednio porównujących DRd z Pd, Kd, DVd i DVd z Rd i Kd.”
	Opinia Rady Przejrzystości nr 25/2020 z dnia 10.02.2020 roku	Darzalex (daratumumab) w terapii skojarzonej z deksametazonem, we wskazaniu: nawracający i oporny szpiczak mnogi (ICD-10: C90.0) – w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/009/ORP/U_6_42_20021_0_o_25_DARZALEX_daratumabum_szpiczak_mnogi_RDTL_zacz.pdf	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leków: Darzalex (daratumumab) 20 mg/ml (5 ml), Darzalex (daratumumab) 20 mg/ml (20 ml), w terapii skojarzonej z deksametazonem, we wskazaniu: nawracający i oporny szpiczak mnogi (ICD-10: C90.0).
9/2020	Opinia Prezesa AOTMiT nr 12/2020 z dnia 12.02.2020 roku	Darzalex (daratumumab) w terapii skojarzonej z deksametazonem, we wskazaniu: nawracający i oporny szpiczak mnogi (ICD-10: C90.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/009/REK/Rdtl_12_2019_Darzalex MKP_zacz_erniona.pdf	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Darzalex (daratumumab) w terapii skojarzonej z deksametazonem, we wskazaniu: nawracający i oporny szpiczak mnogi (ICD-10: C90.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. „Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, uważa finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL), produktu leczniczego Darzalex (daratumumab) w terapii skojarzonej z deksametazonem, we wskazaniu: nawracający i oporny szpiczak mnogi (ICD-10: C90.0) za zasadne.”
80/2018	Stanowisko Rady Przejrzystości nr	„Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/080/SRP/U_26_252_180	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego: Darzalex (daratumumab),

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RP oraz Rekomendacje AOTMiT
	69/2018 z dnia 16.07.2018 roku	chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD 10 C90.0)" – w ramach programu lekowego.	716 stanowisko 69 Darzalex w ref.pdf	20mg/ml, EAN: 5909991275228, Darzalex (daratumumab), 20mg/ml, EAN: 5909991275235, w ramach programu lekowego „Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD 10 C90.0)".
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 68/2018 z dnia 12.02.2020 roku	„Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD 10 C90.0)" – w ramach programu lekowego.	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/080/REK/RP_68_2018_Darzalex_MKP.pdf	Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Darzalex (daratumumab) w ramach programu lekowego: „Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD 10 C90.0)".
Karfilzomib				
166/2019	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 101/2019 z dnia 4.11.2019 roku	Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10: C90.0) z zastosowaniem karfilzomibu, w ramach programu lekowego.	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/166/SRP/U_44_455_191_104_s_101_KYPRO LIS_karfilzomib_w_ref.pdf	Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: Kyprolis (karfilzomib), 10 mg, EAN 05909991298463; Kyprolis (karfilzomib), 30 mg, EAN 05909991298470, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10: C90.0) z zastosowaniem karfilzomibu”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydanie ich bez bezpłatnie pod warunkiem obniżenia kosztów leku i wprowadzenia dodatkowego mechanizmu dzielenia ryzyka (capping).
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 99/2019 z dnia 5.11.2019 roku	Kyprolis (karfilzomib) - w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90)".	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/166/REK/rp_99_2019_kyprolis_mkp_zaczerni_ona.pdf	Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Kyprolis (karfilzomib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90)", pod warunkiem pogłębienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz wprowadzeniu dodatkowego mechanizmu uzależnionego od wielkości sprzedaży.
20/2018	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 55/2018 z dnia 4.06.2018 roku	Kyprolis (karfilzomib) - w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)".	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/020/SRP/U_21_176_180_604_stanowisko_55_KYPROLIS_w_ref.pdf	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Kyprolis (karfilzomib), 60 mg, kod EAN: 5909991256388, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)", w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. „Rada nie akceptuje zaproponowanego mechanizmu dzielenia ryzyka, a także wnioskuję o obniżenie ceny leku".
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 54/2018 z dnia 8.06.2018 roku	Kyprolis (karfilzomib) - w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)".	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/020/REK/RP_54_2018_Kyprolis_MKP.pdf	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Kyprolis (karfilzomib), 60 mg, kod EAN: 5909991256388, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RP oraz Rekomendacje AOTMiT
				opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)". Uzasadnieniem decyzji jest brak dowodów naukowych odnoszących się do całej wnioskowanej populacji oraz potwierdzających skuteczność karfilizomibu jako terapii poprzedzającej przeszczep komórek macierzystych.
Iksazomib				
126/2019	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 73/2019 z dnia 19.08.2019 roku	„Iksazomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90)".	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/126/SRP/U_33_332_190_819_s_73_NINLARO_ixazomibum_w_ref.pdf	Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: Ninlaro (ixazomibum), 2,3 mg, EAN 3400930077696; Ninlaro (ixazomibum), 3 mg, EAN 3400930077719, Ninlaro (ixazomibum), 4 mg, EAN 3400930077726, w ramach programu lekowego „Iksazomib w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10: C90.0)", w ramach nowej grupy limitowej i wydanie ich bezpłatnie. „Rada nie akceptuje instrumentu dzielenia ryzyka i uważa, że w projekcie programu należy doprecyzować definicję choroby”.
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 71/2019 z dnia 22.08.2019 roku	„Iksazomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90)".	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/126/REK/RP_71_2019_Ninlaro.pdf	„Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wytyczne kliniczne uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Ninlaro (iksazomib), w ramach programu lekowego „Iksazomib w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10: C90.0)".
Peginterferonum alfa-2a				
114/2019	Opinia Rady Przejrzystości nr 155/2019 z dnia 3.06.2019 roku	Substancja czynna peginterferonum alfa-2a we wskazaniu pozarejestryjnym: szpiczak mnogi (C90.0).	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/114/ORP/U_21_202_190_603_o_155_peginterferon_alfa_2a_2b_of_label.pdf	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną peginterferonum alfa-2a we wskazaniu pozarejestryjnym: szpiczak mnogi (C90.0). „Nie zidentyfikowano wystarczających dowodów naukowych wskazujących na pozytywny bilans między skutecznością a ryzykiem stosowania peginterferonów w wymienionych wskazaniach.”
Pomalidomid				
38/2017	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 50/2017 z dnia 29.05.2017 roku	„Pomalidomid w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego” – w ramach programu lekowego.	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/038/SRP/U_21_175_170_529_stanowisko_50_IMNOVID_1mg_art_35-2.pdf	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego: Imnovid (pomalidomid), 1 mg, EAN 5909991185589 w ramach programu lekowego „Pomalidomid w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego”.
	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 51/2017 z dnia 29.05.2017 roku	„Pomalidomid w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego” – w ramach programu lekowego.	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/038/SRP/U_21_176_170_529_stanowisko_51_IMNOVID_2mg_art_35-2.pdf	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego: Imnovid (pomalidomid), 2 mg, EAN 5909991185596 w ramach programu lekowego „Pomalidomid w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego”.

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RP oraz Rekomendacje AOTMiT
	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 52/2017 z dnia 29.05.2017 roku	„Pomalidomid w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego” – w ramach programu lekowego.	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/038/SRP/U_21_177_170_529_stanowisko_52_IMNOVID_3mg_art_35-2.pdf	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego: Imnovid (pomalidomid), 3 mg, EAN 5909991185602 w ramach programu lekowego „Pomalidomid w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego”.
	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 53/2017 z dnia 29.05.2017 roku	„Pomalidomid w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego” – w ramach programu lekowego.	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/038/SRP/U_21_178_170_529_stanowisko_53_IMNOVID_4mg_art_35-2.pdf	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego: Imnovid (pomalidomid), 4 mg, EAN 5909991185619 w ramach programu lekowego „Pomalidomid w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego”.
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 31/2017 z dnia 2.06.2017 roku	„Pomalidomid w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego” – w ramach programu lekowego.	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/038/REK/RP_31_2017_Imnovid_MKP.pdf	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktów leczniczych: Imnovid (pomalidomid), 1 mg, EAN 5909991185589, Imnovid (pomalidomid), 2 mg, EAN 5909991185596, Imnovid (pomalidomid), 3 mg, EAN 5909991185602, Imnovid (pomalidomid), 4 mg, EAN 5909991185619 w ramach programu lekowego „Pomalidomid w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego”. „Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa że dostępne dowody nie uzasadniają proponowanej ceny nawet po uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka załączonego wniosku”.
Panobinostat				
146/2016	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 90/2016 z dnia 22.08.2016 roku	Farydak (panobinostat) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym i (lub) opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym (mnogim) (ICD10: C90.0), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący.	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/146/SRP/U_327_201608_22_stanowisko_90_Farydak_10mg_w_ref.pdf	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego: Farydak (panobinostat), 10 mg, EAN 5909991231545, w ramach programu lekowego „Panobinostat w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (mnogiego) (ICD10: C90.0).
	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 91/2016 z dnia 22.08.2016 roku	Farydak (panobinostat) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym i (lub) opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym (mnogim) (ICD10: C90.0), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący.	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/146/SRP/U_328_201608_22_stanowisko_91_Farydak_15mg_w_ref.pdf	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego: Farydak (panobinostat), 15 mg, EAN 5909991231590, w ramach programu lekowego „Panobinostat w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (mnogiego) (ICD10: C90.0).
	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 92/2016 z dnia 22.08.2016 roku	Farydak (panobinostat) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym i (lub) opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym (mnogim) (ICD10: C90.0), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący.	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/146/SRP/U_329_201608_22_stanowisko_92_Farydak_20mg_w_ref.pdf	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego: Farydak (panobinostat), 20 mg, EAN 5909991231620, w ramach programu lekowego „Panobinostat w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (mnogiego) (ICD10: C90.0).
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr	„Panobinostat w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/146/	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Farydak (panobinostat) w ramach programu lekowego „Panobinostat

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RP oraz Rekomendacje AOTMiT
	92/2016 z dnia 26.08.2016 roku	szpiczaka plazmocytoowego (mnogiego) (ICD10: C90.0).	REK/RP_Farydak_5_3_2016.pdf	<p>w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (mnogiego) (ICD-10 C90.0)”.</p> <p>„Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowiska Rady Przejrzystości stwierdza, że objęcie refundacją leku Farydak na podstawie dostępnych wyników badań i na warunkach cenowych zaproponowanych przez wnioskodawcę byłoby niezasadne”.</p>

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Podsumowanie

Substancja czynna talkwetamab nie była wcześniej oceniana przez Agencję. Przedmiotem oceny AOTMiT było jedenaście innych substancji czynnych: teklistamab, izatuksymab, daratumumab, karfilzomib, iksazomib, peginterferonum alfa-2a, pomalidomid, panobinostat, idekabtagen wikleucel, selineksor, belantamab. Oceny odnalezionych leków dotyczyły bardziej ogólnej, poszerzonej w stosunku do ocenianej, populacji, tj. m.in. dorośli chorzy na szpiczaka mnogiego. Wśród ocenianych dotychczas przez Agencję technologii, najbardziej zbliżoną do Talvey był teklistamab (obie należące do grupy przeciwciał bispecyficznych). Prezes Agencji nie zarekomendował objęcia refundacją ww. technologii m.in. ze względu na słabą jakość przedstawionych dowodów naukowych³.

Dodatkowo, na liście technologii lekowych zakwalifikowanych do oceny w ramach Wykazu Technologii Lekowych o Wysokim Poziomiu Innowacyjności za rok 2023 znalazły się 3 technologie o wskazaniu tożsamym z Talvey (leczenie 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) – Carvykti, Pepaxti oraz Tecvyli. Żadna z powyższych technologii nie zakwalifikowała się jednak do Wykazu i nie podlegała ocenie Rady Przejrzystości.

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę Stanowisko Rady Przejrzystości, zarekomendował wnioskowaną zgodę dla substancji czynnych: daratumumab oraz karfilzomib.

Wśród ocenianych przez Radę Przejrzystości technologii, lekiem o wskazaniu najbardziej zbliżonym do ocenianego był lek Abecma (idekabtagen wikleucel) we wskazaniu: nawrotowy i oporny na leczenie szpiczakiem mnogi, w leczeniu dorosłych pacjentów, u których stosowano wcześniej co najmniej trzy metody leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało antiCD38, i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia. Rada Przejrzystości uznała za zasadne uwzględnienie produktu leczniczego Abecma w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności.

3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu określono na podstawie EPAR, odnalezionych wytycznych klinicznych i badań klinicznych włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego.

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne. Ponadto sprawdzono dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej lub nieobjętych refundacją.

3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR:
 - belantamab mafodotin;
 - terapia CAR-T (idekabtagen wikleucel);

³
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/101/REK/2024%2001%2016%20BP%20RP%203_2024%20Tecvyli%20publikacja_BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 04.10.2023].

- teklistamab;
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych:
 - belantamab mafodotin;
 - terapia CAR-T (idekabtagen wikleucel, ciltakabtagen autoleucel, dekabtagen wikleucel);
 - przeciwciała bispecyficzne (teklistamab, elranatamab, talkwetamab);
 - selineksor;
 - u pacjentów po co najmniej 4 wcześniejszych terapiach, u których choroba jest oporna na co najmniej dwa PI, co najmniej dwa leki immunomodulujące i przeciwciało monoklonalne anti-CD38:
 - bendamustyna;
 - bendamustyna/bortezomib/deksametazon;
 - bendamustyna/karfilzomib/deksametazon;
 - bendamustyna/lenalidomid/deksametazon;
 - cyklofosfamid w dużych dawkach lub frakcjonowany.
- wg badań klinicznych włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego: brak.

Spośród opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia⁴ z dnia 11.12.2023 r. we wskazaniu: 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, refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej: brak;
- w ramach programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozy (ICD-10: C90.0)”:
 - pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat PVd);
 - daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat DVd);
 - daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (schemat DRd);
 - karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Kd);
 - karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (schemat KRd);
 - iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (schemat IRd);
 - pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Pd);
 - elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (EloPd);
 - izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (IsaPd);
- w ramach chemioterapii: bendamustyna, bleomycyna, bortezomib, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna pegylowana, pleryksafor, epirubicyna, etopozyd, ifosfamid, lenalidomid, melfalan, winkrystyna.

3.5 Horizon scanning

Wyszukiwanie w bazie Biomedtracker przeprowadzono w dniu 06.10.2023 r. Jako słowo kluczowe wykorzystano „Multiple Myeloma”. Zastosowano ograniczenie wyszukiwania dotyczące linii terapii do leków wskazanych do stosowania w ≥ 4 linii leczenia. Dodatkowo z tabelarycznego zestawienia wykluczono leki nad którymi badania zostały zawieszane lub wycofane, jak również te nad którymi badania zostały już zakończone i są dostępne na rynku. Odnaleziono 26 produktów leczniczych. Informacje dotyczące leków we wskazaniu: szpiczak mnogi o najwyższym prawdopodobieństwie zatwierdzenia (LoA >10%), zawarte w bazie Biomedtracker zostały zawarte w tabeli poniżej.

⁴ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11.12.2023 <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-11-grudnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych> [dostęp: 16.01.2024].

Tabela 3. Wyniki wyszukiwania w bazie Biomedtracker we wskazaniu: szpiczak mnogi (po co najmniej 3 liniach leczenia)

Nazwa leku	Substancja czynna	Podmiot odpowiedzialny	Obszar terapeutyczny	Typ cząsteczki	Faza/ etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA)	Current QLS POA	Planowana data zatwierdzenia	Droga podania
REGN5458	linvoseltamab	Regeneron Pharmaceuticals, Inc.	<ul style="list-style-type: none"> Antygen dojrzewania komórek B (BCMA) Antygen różnicowania komórkowego 3 (CD3) Układ odpornościowy 	Przeciwciało monoklonalne	II	14%	49%	–	Dożylna
ALLO-647	–	Allogene Therapeutics Inc.	<ul style="list-style-type: none"> Antygen różnicowania komórkowego 52 (CD52) 	Przeciwciało monoklonalne	I/II	13%	1%	–	Do wstrzykiwania (nieokreślony)
CT053	–	CARsgen Therapeutics	<ul style="list-style-type: none"> CAR-T Antygen dojrzewania komórek B (BCMA) Limfocyty T Układ odpornościowy 	Komórka	I/II	12%	13%	–	Dożylna
CART-ddBCMA (Arcellx)	–	Arcellx, Inc.	<ul style="list-style-type: none"> CAR-T Antygen dojrzewania komórek B (BCMA) Układ odpornościowy 	Białko	II	12%	2%	–	Dożylna
Aphexda	motixafortide	BioLineRx Ltd.	<ul style="list-style-type: none"> Receptor chemokiny 4 (CXCR4) Układ odpornościowy 	Peptyd	I/II	11%	38%	–	Iniekcja podskórna
Tazverik	tazemetostat	Ipsen SA	<ul style="list-style-type: none"> EZH1/2 	Mala cząsteczka	I/II	11%	16%	–	Doustna
TAK-573	modakafusp alfa	Takeda Pharmaceutical Co. Ltd.	<ul style="list-style-type: none"> Antygen różnicowania komórkowego 38 (CD38) Układ odpornościowy Interferon-alfa (IFNa) 	Przeciwciało monoklonalne	I/II	11%	9%	–	Dożylna
ALLO-605	–	Allogene Therapeutics Inc.	<ul style="list-style-type: none"> CAR-T Antygen dojrzewania komórek B (BCMA) Limfocyty T Układ odpornościowy 	Komórka	I/II	11%	6%	–	–

Nazwa leku	Substancja czynna	Podmiot odpowiedzialny	Obszar terapeutyczny	Typ cząsteczki	Faza/ etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA)	Current QLS POA	Planowana data zatwierdzenia	Droga podania
Zeltherva	galinpepimut-S	SELLAS Life Sciences Group, Inc.	<ul style="list-style-type: none"> • Układ odpornościowy • Białko guza Wilmsa (WT1) 	Peptyd	I/II	11%	6%		Iniekcja podskórna
CC-122	awadomid	Bristol Myers Squibb Company	<ul style="list-style-type: none"> • Angiogeneza • Ligaza ubikwityny E3 • Układ odpornościowy 	Mała cząsteczka	II	11%	2%	–	Doustna
Marrow-Infiltrating Lymphocyte Program (WindMIL)	–	WindMIL Therapeutics	<ul style="list-style-type: none"> • Komórki macierzyste/inne terapie komórkowe • Limfocyty T 	Komórka	II	11%	1%	–	Dożylna
Magrolimab	magrolimab	Gilead Sciences, Inc.	<ul style="list-style-type: none"> • CD47 • Układ odpornościowy 	Przeciwciało monoklonalne	II	11%	2%	–	Dożylna
Descartes-25	-	Cartesian Therapeutics, Inc.	<ul style="list-style-type: none"> • Antygen dojrzewania komórek B (BCMA) • IL-12 i receptor IL-12 • Układ odpornościowy 	Komórka	II	11%	1%	–	–
Burixafor	burixafor	GPCR Therapeutics, Inc.	<ul style="list-style-type: none"> • Ligand 12 chemokiny (CXCL12) • Receptor chemokiny 4 (CXCR4) 	Mała cząsteczka	II	11%	1%	–	Dożylna
Sonrotoclax	sonrotoclax	BeiGene, Ltd.	<ul style="list-style-type: none"> • Chłoniak z komórek B 2 (BCL-2) 	Mała cząsteczka	I/II	11%	2%	–	–
CFT-7455	–	C4 Therapeutics, Inc.	<ul style="list-style-type: none"> • IKZF1 • IKZF3 	Mała cząsteczka	I/II	11%	2%	–	Doustna
HDP-101	–	Heidelberg Pharma AG	<ul style="list-style-type: none"> • Koniugat przeciwciało-lek (ADC) • Antygen dojrzewania komórek B (BCMA) • Polimeraza RNA 	Przeciwciało monoklonalne	I/II	11%	1%	–	–
PT-112	(1R,2R)-1,2-cyclohexanediaminepyrrophosphatoplatinum(II)	Promontory Therapeutics, Inc.	<ul style="list-style-type: none"> • Apoptoza • Komórki guza 	Mała cząsteczka	I/II	11%	2%	–	Dożylna
GEN3014	–	Genmab A/S	<ul style="list-style-type: none"> • Antygen różnicowania komórkowego 38 (CD38) 	Przeciwciało monoklonalne	I/II	11%	2%	–	–
AO-176	–	Arch Oncology Inc.	<ul style="list-style-type: none"> • CD47 	Przeciwciało monoklonalne	I/II	11%	2%	–	–

Nazwa leku	Substancja czynna	Podmiot odpowiedzialny	Obszar terapeutyczny	Typ cząsteczki	Faza/ etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA)	Current QLS POA	Planowana data zatwierdzenia	Droga podania
			<ul style="list-style-type: none"> • Układ odpornościowy 						
Eltanexor	eltanexor	Karyopharm Therapeutics	<ul style="list-style-type: none"> • Eksportyna 1 	Mała cząsteczka	I/II	11%	2%	–	Doustna
REGN-5459	–	Regeneron Pharmaceuticals, Inc.	<ul style="list-style-type: none"> • Antygen dojrzewania komórek B (BCMA) • Antygen różnicowania komórkowego 3 (CD3) • Układ odpornościowy 	Przeciwciało monoklonalne	I/II	11%	2%	–	Dożylna
PVX-410	–	OncoPep, Inc.	<ul style="list-style-type: none"> • CS1/SLAMF7 • Układ odpornościowy 	Peptyd	I/II	11%	2%	–	Domięśniowa
EOS-448	–	iTeos Therapeutics Inc.	<ul style="list-style-type: none"> • Układ odpornościowy • TIGIT 	Przeciwciało monoklonalne	I/II	11%	1%	–	–
ECT001	–	ExCellThera Inc.	–	Komórka	I/II	11%	2%	–	–
ImMucin	–	Vaxil Bio Ltd.	<ul style="list-style-type: none"> • Układ odpornościowy • Mucyna 1 (MUC-1) 	Peptyd	I/II	11%	2%	–	Śródskórna, iniekcja podskórna

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: <https://www.biomedtracker.com/> [dostęp: 06.10.2023].

Podsumowanie

W bazie Biomedtracker odnaleziono 26 leków o prawdopodobieństwie zatwierdzenia (LoA) >10% we wskazaniu: szpiczak mnogi (po co najmniej 3 liniach leczenia). Lekiem o najwyższym LoA (14%) jest przeciwciało skierowane przeciwko receptorowi CD3, a więc stanowi on podobny rodzaj technologii do ocenianego w niniejszym raporcie produktu leczniczego Talvey.

3.6 Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich

Wystąpiono o opinię do 2 ekspertów klinicznych oraz 1 stowarzyszenia pacjentów. Nie otrzymano żadnych odpowiedzi.

3.7 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

W Tabeli 4 przedstawiono wyniki oszacowania niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej wyrażonej jako utracone lata życia związane z chorobą. W ramach analizy obliczono, jaką część przewidywanej dla populacji generalnej długości życia zyskuje pacjent w związku z zastosowaniem ocenianej interwencji.

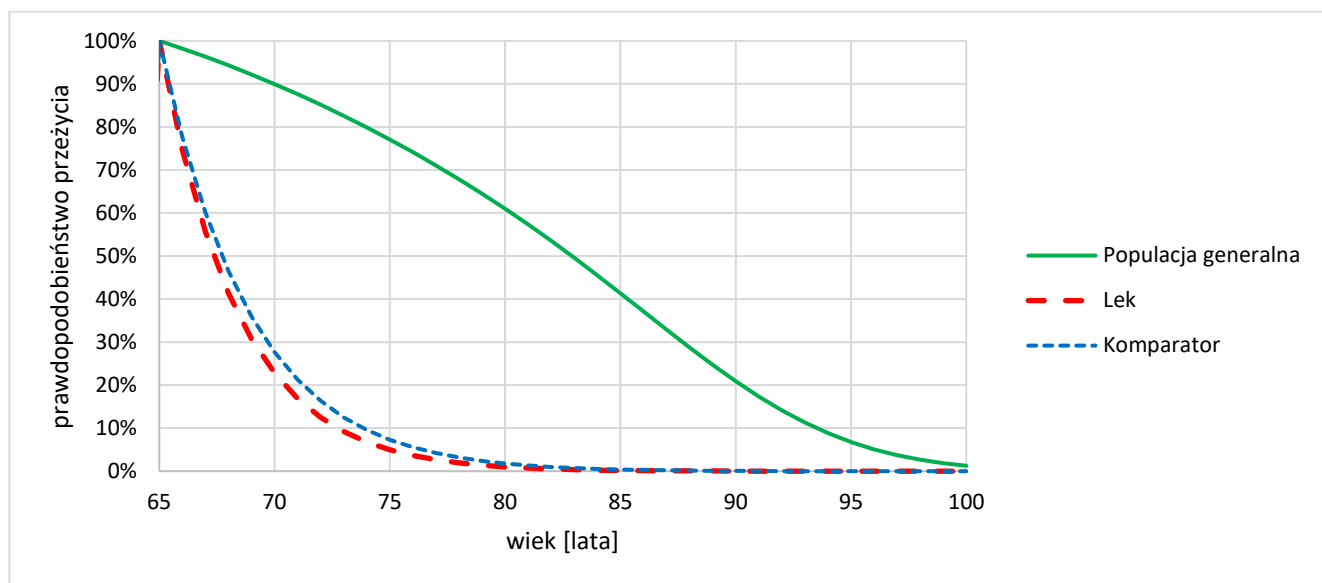
Przewidywane lata życia dla populacji generalnej wyniosły 8,93. Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii wyniosłyby 5,05, a w przypadku przyjętego komparatora (schemat EloPd) 4,57. Zyskane lata życia związane z zastosowaniem ocenianej interwencji wyniosłyby -0,48, co stanowi -5% zyskanych lat życia w stosunku do przewidywanego przeżycia populacji generalnej. Oszacowane zyskane lata życia przyjęły wartość ujemną, co świadczy o wyższości komparatora (schemat EloPd) nad ocenianą interwencją.

Tabela 4. Wynik analizy niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej (UN)

Parametr	Populacja generalna	Oceniana technologia	Komparator
Przewidywane lata życia (LY)	8,93	3,88	4,37
Utracone lata życia związane z chorobą	ND	5,05	4,57
Zyskane lata życia związane z zastosowaniem nowej interwencji	ND	-0,48	ND
Procent zyskanych lat życia (w stosunku do przeżycia populacji generalnej)	ND	-5%	ND

ND – nie dotyczy.

Źródło: opracowanie własne.



Wykres 1. Wykres prawdopodobieństwa przeżycia dla populacji generalnej, ocenianej interwencji i komparatora

Źródło: opracowanie własne.

3.8 Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Szpiczak mnogi (ang. *multiple myeloma*, MM) jest rzadkim i nieuleczalnym nowotworem komórek plazmatycznych, w którym mediana wieku w momencie rozpoznania wynosi 65-70 lat. MM charakteryzuje się zwiększoną proliferacją złośliwych, monoklonalnych komórek plazmatycznych w szpiku kostnym, z następującą jego niewydolnością. Objawy ogólnoustrojowe szpiczaka mnogiego obejmują objawy określane jako CRAB (hiperkalcemię, zaburzenia czynności nerek, niedokrwistość i zmiany kostne), a także zwiększoną podatność na infekcje i powikłania neurologiczne.

Choroba standardowo przebiega z okresem kontroli po początkowej terapii, po którym następuje progresja, zazwyczaj z coraz krótszymi okresami odpowiedzi i nawrotów z każdą kolejną terapią. Ponadto, z każdym kolejnym nawrotem choroby jakość życia pogarsza się, a czas trwania odpowiedzi i szansa na wyleczenie zazwyczaj maleje.

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej dla 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 zalecają leczenie z zastosowaniem terapii CAR-T (idekabtagen wikleucel, dekabtagen wikleucel, ciltakabtagen autoleucel), teklistamabu, balantamabu mafodotinu lub selineksoru z deksametazonem. Substancja czynna talkwetamab została uwzględniona jedynie w wytycznych NCCN 2023 (pozostałe dokumenty opublikowane zostały przed datą dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Talvey na terenie Unii Europejskiej).

Substancja czynna talkwetamab nie była wcześniej oceniana przez Agencję. Przedmiotem oceny AOTMIiT było jedenaście innych substancji czynnych: teklistamab, izatuksymab, daratumumab, karfilzomib, iksazomib, peginterferonum alfa-2a, pomalidomid, panobinostat, idekabtagen wikleucel, selineksor, belantamab mafodotinu. Oceny odnalezionych leków dotyczyły bardziej ogólnej, poszerzonej w stosunku do ocenianej, populacji, tj. m.in. dorośli chorzy na szpiczaka mnogiego. Prezes Agencji, biorąc pod uwagę Stanowisko Rady Przejrzystości,

zarekomendował wnioskowaną zgodę dla substancji czynnych: daratumumab oraz karfilzomib. Wśród ocenianych dotychczas przez Agencję technologii, najbardziej zbliżoną do Talvey był teklistamab (obie należące do grupy przeciwciał bispecyficznych). Prezes Agencji nie zarekomendował objęcia refundacją ww. technologii m.in. ze względu na słabą jakość przedstawionych dowodów naukowych.

W Polsce aktualnie refundowane opcje terapeutyczne dla pacjentów z przedmiotowego wskazania stanowi chemioterapia oraz 9 schematów leczenia dostępnych w programie lekowym B.54. „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozy (ICD-10: C90.0)”. Spośród możliwych schematów leczenia, uwzględniając kryteria włączenia, za najbardziej odpowiednie komparatory dla leku Talvey można uznać schematy: Pd oraz EloPd. Biorąc pod uwagę wyniki skuteczności ww. schematów zawarte w Analizie Weryfikacyjnej Agencji „Wniosek o objęcie refundacją leku Empliciti (elotuzumab) w ramach programu lekowego: Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozy (ICD-10: C90.0)”⁵, za właściwy komparator dla ocenianej technologii, dostępny aktualnie w Polsce, uznano schemat EloPd (elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem).

Oszacowane przez AOTMiT przewidywane lata życia (LY) dla populacji generalnej wyniosły 8,93. Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii wyniosłyby 5,05, a w przypadku przyjętego komparatora (schemat EloPd) 4,57. Zyskane lata życia związane z zastosowaniem ocenianej interwencji wyniosłyby -0,48, co stanowi -5% zyskanych lat życia w stosunku do przewidywanego przeżycia populacji generalnej. Oszacowane zyskane lata życia przyjęły wartość ujemną, co świadczy o wyższości komparatora (schemat EloPd) nad ocenianą interwencją.

⁵https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/044/AWA/2022%2008%2003%20AWA%20OT.4231.28.2022%20Empliciti%20BIP.pdf [dostęp: 09.10.2023].

4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

4.1 Szacowanie wielkości populacji

4.1.1. Opis metodyki

Oceniane wskazanie dotyczy osób dorosłych z opornym lub nawracającym szpiczakiem mnogim, po co najmniej trzech liniach leczenia, w tym lekiem immunomodulującym, inhibitorem proteasomu i przeciwciałem anti-CD38. W celu oszacowania liczby nowych zachorowań rocznie, dane zaczerpnięto ze strony Krajowego Rejestru Nowotworów⁶ oraz Globocan⁷, które następnie odpowiednio ekstrapolowano oraz interpolowano. W poniższej tabeli zestawiono otrzymane liczby zachorowań.

Tabela 5. Przewidywana liczba nowych zachorowań na szpiczaka mnogiego na podstawie danych z KRN oraz Globocan

Lata	KRN	Globocan
2022	1870	2365
2023	1909	2407
2024	1947	2449
2025	1986	2489

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Ze względu na duże rozbieżności danych, liczbę zachorowań na podstawie KRN przyjęto za dolną granicę, a na podstawie Globocan za górną granicę. Następnie przyjęto założenie, że około 40% pacjentów nie otrzymało odpowiedzi po zastosowaniu wielu linii leczenia⁸, w tym inhibitora proteasomu, leku immunomodulującego oraz przeciwciała anti-CD38.

W Polsce pacjenci ze szpiczakiem mnogim, mogą być leczeni w ramach programu lekowego: B.54. „Leczenie chorych na szpiczaka mnogiego (ICD-10: C90.0)”. Program ten zawiera 10 różnych schematów leczenia, z czego 9 dotyczy opornego/nawrotowego MM, a jeden tylko noworozpoznanego szpiczaka mnogiego. Pozostali pacjenci mogą przyjmować schematy jako kolejne linie leczenia. Na podstawie tych informacji, liczbę pacjentów po kilku liniach leczenia podzielono na 10, zakładając, że część chorych weźmie udział w jednym z 9 programów lekowych, a 1/10 pacjentów przyjmie lek Talvey.

Poniżej przedstawiono liczbę nowych zachorowań w latach 2022-2025 z uwzględnieniem powyższych założeń.

Tabela 6. Oszacowana liczba pacjentów po wielu liniach leczenia

Lata	Dolna granica	Górna granica	Średnia
2022	75	95	85
2023	75	95	85
2024	80	100	90
2025	80	100	90

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Na podstawie powyższych obliczeń, oszacowano, że liczba pacjentów kwalifikujących się do przyjęcia leku Talvey to 90 (min. 80; max. 100).

4.1.2. Wyniki oszacowań

Nowe przypadki rocznie: 90 (80–100; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

Liczba osób leczonych rocznie: 90 (80–100; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku 70 (60–80; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo-lat.

⁶ Opracowanie własne na podstawie danych z KRN: <http://onkologia.org.pl/> [dostęp: 12.10.2023].

⁷ Opracowanie własne na podstawie danych z Globocan: <https://gco.iarc.fr/> [dostęp: 12.10.2023].

⁸ B. Ghanem, L. Shi, *The Economic Burden of CAR T Cell Therapies Ciltacabtagene Autoleucl and Idecabtagene Vicleucl for the Treatment of Adult Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma in the US*, wrzesień 2022, <https://doi.org/10.1007/s40259-022-00557-3> [dostęp: 12.10.2023].

Szacowana populacja w pierwszym roku: 35 (30–40; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo-lat.

Szacowana populacja w drugim roku: 70 (60–80; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo-lat.

Komentarz analityków:

W ramach projektu oceny technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności za rok 2023 przedmiotem oceny Agencji był lek Carvykti oraz lek Tecvayli, oceniane we wskazaniu tożsamym do wskazania dla leku Talvey. W raportach dotyczących leku Carvykti i Tecvayli, oszacowana populacja wyniosła wówczas 100 (90 - 110)^{9,10}.

4.2 Podsumowanie szacowania populacji

Oszacowana liczba nowych przypadków wyniosła 90 (80-100) osób rocznie. Zgodnie z ChPL Talvey pacjentów należy leczyć do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Medianę PFS w badaniu rejestracyjnym osiągnięto w grupie pacjentów przyjmującej 0,4 mg/kg talkwetamabu co tydzień oraz w grupie otrzymującej wcześniej terapię przekierowującą limfocyty T. W związku z powyższym oraz faktem, iż zalecana początkowa dawka leku to 0,4 mg/kg mc. raz na tydzień (przejście na schemat dawkowania 0,8 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie można rozważyć u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią odpowiedź kliniczną potwierdzoną w co najmniej dwóch kolejnych ocenach choroby), grupę RP2D 0,4mg/kg QW uznano za najbardziej reprezentatywną dla docelowej populacji i w oparciu o uzyskane dla niej wyniki oszacowano oczekiwaną wartość PFS.

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji w badaniu rejestracyjnym wyniosła 7,5 miesiąca (wartość oczekiwana estymowana z wykorzystaniem danych dotyczących wartości PFS w kilku punktach czasowych i przy założeniu rozkładu Weibulla: ok. 9,7 miesiąca). Z tego powodu nie należy spodziewać się kumulacji pacjentów w kolejnym roku. Szacuje się, że w pierwszym roku populacja docelowa wyniesie ok. 35 (30–40) osobo-lat. W trakcie drugiego roku przewiduje się nastąpienie okresu stabilnego, w którym populacja docelowa wyniesie ok. 70 (60–80) osobo-lat.

Wykonane oszacowanie obarczone jest jednak znaczną niepewnością związaną z odsetkiem pacjentów teoretycznie kwalifikujących się do leczenia, którzy w rzeczywistości otrzymają ocenianą technologię. W związku z brakiem dokładniejszych danych, powyższe oszacowania przyjęto jako możliwie najlepsze i możliwe do zastosowania dla analizowanej technologii medycznej.

⁹ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2023/6_Carvykti_reoptr.pdf [dostęp: 12.10.2023].

¹⁰ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2023/27_Tecvayli_reoptr.pdf [dostęp: 19.10.2023].

5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

5.1 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

Informacje dotyczące badań klinicznych z zastosowaniem substancji talkwetamab przedstawiono w tabeli, znajdującej się w załączniku 11.3.

Podsumowanie:

W wyniku wyszukiwania badań klinicznych z zastosowaniem technologii medycznej Talvey (talkwetamab), w rejestrze National Institutes of Health – clinicaltrials.gov, odnaleziono 4 badania: NCT04634552, NCT06066346, NCT03399799, NCT04773522, w tym trzecie z ww. badań jest badaniem rejestracyjnym (MonumentAL-1). Wszystkie badania wciąż trwają oraz dotyczą pacjentów chorych na opornego i nawrotowego szpiczaka mnogiego, po co najmniej 3 liniach terapii. Wyniki wszystkich ww. badań nie zostały jeszcze opublikowane. Jedno ze znalezionych badań (NCT04634552) jest przeprowadzane w Polsce.

5.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących leku Talvey (talkwetamab) we wskazaniu: 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, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 17.01.2024 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.4. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 7. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	dorośli pacjenci 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	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	talkwetamab	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień pierwotnych o najwyższym poziomie wiarygodności	

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

5.3 Opis badań

Do przeglądu systematycznego nie włączono żadnych pierwotnych badań z randomizacją. W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badania rejestracyjnego produktu leczniczego Talvey.

Tabela 8. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
<p>MonumentAL-1 (NCT04634552)</p> <p>Typ Badania: Interwencyjne</p> <p>Źródło finansowania: Janssen Research & Development, LLC</p>	<p>Badanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Badanie fazy I/II; • Jednoramienne; • Przeprowadzone metodą otwartej próby; • Wieloośrodkowe. <p>Hipotezy badawcze (Faza I):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Część 1 (eskalacja dawki): możliwość identyfikacji jednej lub więcej potencjalnych RP2D talkwetamabu na podstawie ilości pacjentów (<28%), którzy doświadczyli toksyczności ograniczającej dawkę (ang. <i>dose-limiting toxicity</i>, DLT). • Część 2 (zwiększanie dawki): talkwetamab jest bezpieczny i wykazuje wstępną aktywność przeciwnowotworową w domniemanych RP2D. <p>Hipotezy badawcze (Faza II):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Część 3: talkwetamab wykazuje aktywność przeciwszpiczakową, skuteczność i akceptowalne bezpieczeństwo w 1 lub więcej z następujących 3 kohort pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim oraz niezaspokojoną potrzebą zdrowotną: <ul style="list-style-type: none"> o Kohorta A: Leczenie talkwetamabem będzie miało znaczącą aktywność 	<p>Do badania włączono dorosłych pacjentów z potwierdzoną diagnozą szpiczaka mnogiego. W drugiej fazie badania wszyscy uczestnicy otrzymali wcześniej co najmniej 3 wcześniejsze terapie, które obejmowały lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38.</p> <p>Faza pierwsza badania służyła ustaleniu odpowiedniej dawki badanego leku (ang. <i>recommended phase 2 dose</i>, RP2D). Następnie w fazie II pacjentów podzielono na 3 grupy. W pierwszej grupie (kohorta A) uczestnicy otrzymali 0,4 mg/kg mc. talkwetamabu podskórnym (ang. <i>subcutaneous</i>, SC) raz na tydzień; w drugiej grupie (kohorta B) pacjenci otrzymywali 0,8 mg/kg mc. talkwetamabu podskórnym co dwa tygodnie. Z kolei w trzeciej grupie (kohorta C) pacjenci przyjmowali badany lek w ilości 0,4 mg/kg mc. co tydzień. Uczestnicy trzeciej grupy dodatkowo otrzymali wcześniej terapię przekierowującą limfocytami T (CAR-T lub przeciwciała bispecyficzne).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kobiety stanowiły 43,4%, a mężczyźni 56,7% (N=339); • 88,5% stanowiła rasa biała (N=339); • RP2D 0,4 mg/kg co tydzień i RP2D 0,8 mg/kg co dwa tygodnie: średnia wieku wynosiła ok. 65 lat (mediana 67,0 lat); • Wcześniejsza terapia przekierowująca limfocyty T, RP2D (n=51): średnia wieku wynosiła ok. 61 lat (mediana 61,0 lat). <p>Liczba pacjentów – łącznie: N=339</p>	<p>Kohorta A Interwencja: Talkwetamab 0,4 mg/kg mc. SC raz na tydzień.</p> <p>Kohorta B Interwencja: Wcześniejsza terapia przekierowująca limfocyty T: Talkwetamab 0,4 mg/kg mc. SC raz na tydzień.</p> <p>Kohorta C Interwencja: Talkwetamab 0,8 mg/kg mc. SC co dwa tygodnie.</p>	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ogólny odsetek odpowiedzi (ang. <i>overall response rate</i>, ORR). <p>Pozostałe (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> • całkowite przeżycie (ang. <i>overall survival</i>, OS); • przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival</i>, PFS); • czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>, DOR); • czas do odpowiedzi (ang. <i>time to response</i>, TTR); • minimalna choroba resztkowa (ang. <i>minimal residual disease</i>, MRD). • liczba uczestników ze zdarzeniami niepożądanymi.

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
	<p>przeciwszpiczakową (tj. dolna granica dwustronnego 95% przedziału ufności [CI] dla ORR w tej kohorcie będzie większa niż 30%).</p> <p>o Kohorta B: Leczenie talkwetamabem będzie miało znaczącą aktywność przeciwszpiczakową (tj. dolna granica dwustronnego 95% przedziału ufności [CI] dla ORR w tej kohorcie będzie większa niż 15%).</p> <p>o Kohorta C: Leczenie talkwetamabem będzie miało znaczącą aktywność przeciwszpiczakową (tj. dolna granica dwustronnego 95% przedziału ufności [CI] dla ORR będzie większa niż 30%).</p> <p>Okres obserwacji: Dla daty odcięcia danych 17.01.2023 mediana czasu obserwacji wyniosła:</p> <ul style="list-style-type: none"> • RP2D 0,4 mg/kg mc. co tydzień: 18,8 miesiąca; • RP2D 0,8 mg/kg mc. co dwa tygodnie: 12,7 miesięcy; • Wcześniejsza terapia przekierowująca limfocyty T, RP2D (n=51): 15,0 miesięcy. 	<p>W opisie wyników skuteczności i bezpieczeństwa dla danego schematu dawkowania oraz dla pacjentów ze wcześniejszą terapią przekierowująca limfocyty T uwzględnione są dane dla pacjentów zarówno z fazy I jak i II:</p> <ul style="list-style-type: none"> • RP2D 0,4 mg/kg mc. co tydzień (faza I: n=21; faza II/Kohorta A: n=122): N=143 • RP2D 0,8 mg/kg mc. co dwa tygodnie: (faza I: n=36; faza II/Kohorta C: n=109): N=145 • Wcześniejsza terapia przekierowująca limfocyty T: 0,4 mg/kg mc. co tydzień (faza I: n=9, faza II/kohorta B: n=34 lub 0,8 mg/kg mc. co dwa tygodnie (faza I: n=8): N=51 		

RP2D – zalecana dawka w fazie 2 (ang. *recommended phase 2 dose*)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Talvey https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/talvey-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 5.10.2023], <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04634552?term=NCT04634552&rank=1>, [dostęp: 5.10.2023].

5.4 Kryteria populacji docelowej

Tabela 9. Kryteria populacji docelowej na podstawie badania rejestracyjnego i ChPL Talvey

Badanie rejestracyjne	ChPL
Kryteria włączenia/ rozpoczęcia leczenia/ badania przy kwalifikacji	
Wiek 18 lat lub więcej.	4.1 Wskazania terapeutyczne „Produkt TALVEY jest wskazany w monoterapii do leczenia dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim(...).”

Badanie rejestracyjne	ChPL
Udokumentowana diagnoza szpiczaka mnogiego zgodnie z kryteriami diagnostycznymi International Myeloma Working Group (IMWG).	4.1 Wskazania terapeutyczne „Produkt TALVEY jest wskazany w monoterapii do leczenia dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim(...).”
Stan sprawności ECOG 0 lub 1 (faza 1) lub 0 do 2 (faza 2).	Brak odniesienia w ChPL.
Choroba mierzalna poprzez następujące kryteria: <u>(Faza I część 2 i Faza II część 3)</u> • Poziom monoklonalnej paraproteiny (białka M) w surowicy $\geq 1,0$ g/dl lub poziom białka M w moczu ≥ 200 mg/24 godziny. lub • Szpiczak mnogi z łańcuchami lekkimi bez mierzalnej choroby w surowicy lub moczu: immunoglobulina FLC w surowicy ≥ 10 mg/dl i nieprawidłowy stosunek immunoglobuliny kappa lambda FLC w surowicy.	Brak odniesienia w ChPL.
<u>Faza II</u> Otrzymanie co najmniej 3 wcześniejszych terapii, które obejmowały co najmniej jeden PI, jeden IMiD i przeciwciało monoklonalne anti-CD38.	4.1 Wskazania terapeutyczne „Produkt 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.”
<u>Kohorta B</u> Otrzymanie terapii przekierowującej limfocytami T (takiej jak CAR-T lub przeciwciała bispecyficzne).	4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące użytkowania „Pacjenci, u których wystąpił CRS stopnia 3. lub wyższego po jakiegokolwiek wcześniejszej ukierunkowanej terapii limfocytami T, zostali wykluczeni z badań klinicznych. Nie można wykluczyć, że wcześniejsze ciężkie CRS z zastosowaniem terapii limfocytami T z chimerycznymi receptorami antygenowymi (CAR) lub innymi aktywatorami limfocytów T może mieć wpływ na bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Talvey.”
Kobiety w wieku rozrodczym muszą mieć ujemny wynik testu ciążowego w badaniu przesiewowym i przed podaniem pierwszej dawki badanego leku przy użyciu bardzo czułego testu ciążowego w surowicy (beta ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej [hCG]) lub moczu.	4.6 Płodność, ciąża i laktacja „Nie ma dostępnych danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Talvey u kobiet w ciąży (...). Wiadomo, że ludzka IgG przenika przez łożysko po pierwszym trymestrze ciąży. Dlatego talkwetamab, może być potencjalnie przenoszony od matki do rozwijającego się płodu. Wpływ produktu leczniczego TALVEY na rozwijający się płód nie jest znany. Produkt leczniczy Talvey nie jest zalecany do stosowania u kobiet w ciąży lub u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji.”
Chęć i zdolność do przestrzegania zakazów i ograniczeń określonych w protokole badania.	Brak odniesienia w ChPL.
Kryteria wykluczenia/ monitorowania leczenia	
Część 3 <u>Kohorta A i C</u> Ekspozycja na terapię przekierowującą limfocytami CAR-T lub T w dowolnym momencie. <u>Kohorta B</u> Otrzymanie terapii przekierowującej limfocytami T w ciągu 3 miesięcy.	4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące użytkowania „Pacjenci, u których wystąpił CRS stopnia 3. lub wyższego po jakiegokolwiek wcześniejszej ukierunkowanej terapii limfocytami T, zostali wykluczeni z badań klinicznych. Nie można wykluczyć, że wcześniejsze ciężkie CRS z zastosowaniem terapii limfocytami T z chimerycznymi receptorami antygenowymi (CAR) lub innymi aktywatorami limfocytów T może mieć wpływ na bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Talvey.”

Badanie rejestracyjne	ChPL
Wcześniej występujący syndrom uwalniania cytokin (ang. <i>cytokine release syndrome</i> , CRS) stopnia 3 lub wyższego związany z jakąkolwiek terapią wykorzystującą limfocyty T.	4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące użytkowania „Pacjenci, u których wystąpił CRS stopnia 3. lub wyższego po jakiegokolwiek wcześniejszej ukierunkowanej terapii limfocytami T, zostali wykluczeni z badań klinicznych. Nie można wykluczyć, że wcześniejsze ciężkie CRS z zastosowaniem terapii limfocytami T z chimerycznymi receptorami antygenowymi (CAR) lub innymi aktywatorami limfocytów T może mieć wpływ na bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Talvey.”
Allogeniczny przeszczep komórek macierzystych w ciągu ostatnich 6 miesięcy.	Brak odniesienia w ChPL.
Autologiczny przeszczep komórek macierzystych w ciągu 3 miesięcy.	Brak odniesienia w ChPL.
Udar lub napad drgawkowy w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed podpisaniem świadomej zgody na udział w badaniu.	Brak odniesienia w ChPL.
Zajęcie OUN lub kliniczne objawy zajęcia opon mózgowo-rdzeniowych przez szpiczaka mnogiego.	Brak odniesienia w ChPL.
Białaczka plazmocytoza.	Brak odniesienia w ChPL.
Udokumentowana choroba autoimmunologiczna w wywiadzie, z wyjątkiem: <ul style="list-style-type: none"> • bielactwa nabytego, • ustąpienia atopowego zapalenia skóry w dzieciństwie, • zespołu POEMS¹, • pierwotnej amyloidozy łańcucha lekkiego, • wcześniejszej choroby Graves'a, która była w stanie eutyreozy na podstawie objawów klinicznych i badań laboratoryjnych. 	Brak odniesienia w ChPL.
Uczestnicy, którzy otrzymali lub planują otrzymać żywą, atenuowaną szczepionkę w ciągu 4 tygodni przed pierwszą dawką, w trakcie leczenia lub w ciągu 4 tygodni od podania ostatniej dawki tawkwetamabu. Dozwolone są szczepionki nieżywe lub niereplikujące zatwierdzone lub dopuszczone do użytku w nagłych wypadkach (np. COVID-19) przez lokalne organy ds. zdrowia.	4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące użytkowania „Odpowiedź immunologiczna na szczepionki może być zmniejszona podczas przyjmowania produktu leczniczego Talvey. (...) Nie zaleca się szczepienia szczepionkami zawierającymi żywe wirusy przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie leczenia i co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia.”
Toksyczność po wcześniejszym leczeniu przeciwnowotworowym powinna ustąpić do wartości wyjściowych lub stopnia 1. lub mniejszego, z wyjątkiem łysienia lub neuropatii obwodowej.	Brak odniesienia w ChPL.
Otrzymanie skumulowanej dawki kortykosteroidów równoważnej ≥ 140 mg prednizonu w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką badanego leku (nie obejmuje leków przed leczeniem).	4.2 Dawkowanie i sposób podawania „(...) W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (patrz punkt 4.4), na 1 do 3 godzin przed każdą dawką produktu leczniczego TALVEY we wstępnej fazie stopniowego zwiększania dawki należy podać następujące produkty lecznicze w premedykacji: kortykosteroid (doustny lub dożylny deksametazon w dawce 16 mg lub odpowiednik (...)).”

¹Zespół Crow-Fukase, zespół Takatsuki – bardzo rzadka odmiana szpiczaka plazmocytozowego (polineuropatia, organomegalia, endokrynopatia, monoklonalna gammopatia i zaburzenia skórne).

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Talvey https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/talvey-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 5.10.23], <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04634552?term=Talquetamab&draw=2&rank=2> [dostęp: 5.10.23], <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>, [dostęp: 5.10.23] i ChPL Talvey https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/talvey-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 5.10.23]

Podsumowanie:

Do badania rejestracyjnego leku Talvey włączono dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim. W fazie drugiej zawężono badaną grupę do pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 3 wcześniejsze terapie, które obejmowały co najmniej jeden PI, jeden IMiD i przeciwciała monoklonalne anty-CD38. Dodatkowo do kohorty

B zakwalifikowano pacjentów, którzy otrzymali wcześniej terapię przekierowującą limfocyty T (CAR-T lub przeciwciała bispecyficzne). Zarówno w ChPL jak i w badaniu rejestracyjnym zgodnie wykluczono osoby z wcześniej występującym CRS stopnia 3. lub wyższym związanym z terapią wykorzystującą limfocyty T oraz pacjentów, którzy otrzymali lub planują otrzymać szczepionkę zawierającą żywe wirusy w ciągu 4 tygodni przed pierwszą dawką, w trakcie leczenia lub w ciągu 4 tygodni po zakończeniu leczenia.

Kryteria wykluczenia opisane są szerzej w badaniu rejestracyjnym niż w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Z badania wykluczeni zostali pacjenci m.in. po allogenicznym i autologicznym przeszczepie komórek macierzystych; udarze lub napadzie drgawkowym, a także pacjenci z zajęciem OUN lub klinicznymi objawami zajęcia opon mózgowo-rdzeniowych przez szpiczaka mnogiego; białaczką plazmocytową; udokumentowaną chorobą autoimmunologiczną, z kilkoma wyjątkami oraz wcześniejszą chorobą Graves'a, która była w stanie eutyreozy na podstawie objawów klinicznych i badań laboratoryjnych.

5.5 Ocena jakości badań

5.5.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z wykorzystaniem skali NICE. Poniżej przedstawiono ocenę głównego badania rejestracyjnego MonumentAL-1.

Tabela 7 Ocena jakości badania wg NICE

Oceniana domena	Wynik oceny
Czy badanie było wieloośrodkowe?	TAK
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	TAK
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	TAK
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	TAK
Czy badanie było prospektywne?	TAK
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	TAK
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	TAK
Czy przeprowadzono analizę wyników w podgrupach?	TAK

Wnioski:

Jakość badania rejestracyjnego MonumentAL-1 oceniono według narzędzia NICE dla badań jednoramiennych na 8/8 pkt.

5.5.2. Opis komparatora

W badaniu rejestracyjnym nie zastosowano komparatora.

5.5.3. Opis punktów końcowych

Badanie MonumentAL-1

- Śmiertelność:
 - Całkowite przeżycie (ang. *overall survival*, OS); drugorzędowy punkt końcowy – definiowany jako czas od daty podania pierwszej dawki badanego leku do daty zgonu uczestnika.
- Jakość życia:
 - Brak punktów końcowych odnoszących się do jakości życia.
- Zastępcze punkty końcowe:
 - Wskaźnik odpowiedzi obiektywnych (ang. *objective response rate*, ORR); pierwszorzędowy punkt końcowy – definiowany jako odsetek uczestników, którzy osiągnęli częściową odpowiedź (ang. *partial response*, PR) lub lepszą zgodnie z kryteriami IMWG z 2016 r., a także zgodnie z oceną niezależnego komitetu oceniającego (ang. *Independent Review Committee*, IRC).
 - Wskaźnik odpowiedzi całkowitej (ang. *complete response rate*, CR) lub lepszej; zdefiniowany jako odsetek uczestników osiągających CR lub sCR zgodnie z kryteriami odpowiedzi IMWG w trakcie lub po zakończeniu badania, ale przed rozpoczęciem późniejszej terapii przeciwnowotworowej.
 - Surowy wskaźnik odpowiedzi całkowitej (*stringent complete response rate*, sCR); zdefiniowany jako odsetek uczestników osiągających sCR zgodnie z kryteriami IMWG w trakcie lub po zakończeniu badania, ale przed rozpoczęciem późniejszej terapii przeciwnowotworowej.
 - Wskaźnik bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (ang. *very good partial response*, VGPR) lub lepszej; zdefiniowany jako odsetek uczestników uzyskujących VGPR, CR lub sCR zgodnie z kryteriami IMWG, w trakcie lub po leczeniu ocenianą interwencją, ale przed rozpoczęciem kolejnej terapii przeciwnowotworowej.
 - Przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS) – definiowany jako czas od daty pierwszej dawki badanego leku do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby (ang. *progressive disease*, PD), zgodnie z kryteriami IMWG, lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.

- Czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR) – zdefiniowany jako czas od daty początkowego udokumentowania odpowiedzi (PR lub lepszej) do daty pierwszego udokumentowanego dowodu postępującej choroby (ang. *progression of disease*, PD), zgodnie z kryteriami IMWG, lub zgonu z powodu PD, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.
- Czas do odpowiedzi (ang. *time to response*, TTR) – definiowany jako czas między datą podania pierwszej dawki badanego leku a pierwszą oceną skuteczności, w którym uczestnik spełnił wszystkie kryteria PR lub lepsze.
- Ujemny wskaźnik minimalnej choroby resztkowej (ang. *minimal residual disease*, MRD) – zdefiniowany jako odsetek uczestników, którzy osiągnęli status MRD do progu 10^{-5} w dowolnym punkcie czasowym po początkowej dawce talkwetamabu i przed progresją choroby lub przed rozpoczęciem kolejnej terapii.
- Bezpieczeństwo:
 - Liczba uczestników ze zdarzeniami niepożądanymi (ang. *adverse events*, AEs).
 - Liczba uczestników z poważnymi zdarzeniami niepożądanymi (ang. *serious adverse events*, SAEs).

5.5.4. Ocena innych elementów jakości badania

- Brak informacji odnoszących się do bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu leczniczego Talvey.
- Niepewność co do możliwości uogólnienia wyników na populację docelową określoną przez deklarowane wskazanie – w zbiorczej analizie skuteczności zostali uwzględnieni pacjenci z fazy I, którzy mogli otrzymać wcześniej mniej niż 3 linie leczenia (kryterium włączenia do badania opisujące otrzymanie co najmniej 3 wcześniejszych terapii, które obejmowały co najmniej jeden PI, jeden IMiD i przeciwciało monoklonalne anty-CD38 dotyczyło jedynie włączenia do II fazy).

5.5.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

- Badanie I/II fazy.
- Badanie jednoramienne – brak komparatora.
- Badanie przeprowadzono metodą otwartej próby, co mogło potencjalnie zwiększyć ryzyko stronniczości w raportowaniu wyników, które są subiektywne w ocenie i interpretacji.
- Krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu (mediana czasu obserwacji wynosiła w grupie RP2D 0,4 mg/kg mc. QW: 18,8 miesiąca; RP2D 0,8 mg/kg mc. Q2W: 12,7 miesięcy; wcześniejsza terapia przekierowująca limfocyty T, RP2D (n=51): 15,0 miesięcy).
- Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS) były drugorzędowymi punktami końcowymi.
- Dane dotyczące przeżycia całkowitego (OS) są wysoce cenzorowane i niedojrzałe. Badanie ciągle trwa i jego zakończenie zaplanowane jest na 2026 r.
- Brak danych dotyczących jakości życia.
- Populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistych.
- Mediana wieku populacji w badanej grupie otrzymującej wcześniejszą terapię przekierowującą limfocyty T (61 lat) była niższa niż mediana zachorowań (65-67 lat).

5.5.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

- Głównym ograniczeniem jest brak grupy kontrolnej w badaniu rejestracyjnym, co uniemożliwia dokonanie wiarygodnych oszacowań.
- Krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.
- Duża liczba pacjentów cenzurowanych.
- Brak wykresów Kaplana-Meiera dla OS i PFS.

5.6 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania technologii lekowej Talvey oceniano w jednoramiennym, wieloośrodkowym badaniu I/II fazy MonumenTAL-1, we wskazaniu: leczenie pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej 3 wcześniejsze terapie, które obejmowały co najmniej jeden PI, jeden IMiD i przeciwciało monoklonalne anty-CD38. Głównym ograniczeniem wynikającym z metodyki badania jest fakt, iż jest to badanie jednoramienne. Dodatkowym ograniczeniem jest brak możliwości zinterpretowania danych dotyczących jakości życia.

Ograniczeniem danych do modelowania wynikających z badania jest brak grupy kontrolnej, co uniemożliwia obliczenie inkrementalnego efektu zdrowotnego. Dodatkowo krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.

6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

6.1 Ocena skuteczności klinicznej

Poniżej omówiono dane dla najważniejszych punktów końcowych dla głównego badania rejestracyjnego MonumenTAL-1. Wyniki przedstawiono uwzględniając podział na pacjentów, którzy przyjmowali podskórnie talkwetamab w dawce 0,4 mg/g mc. co tydzień (RP2D 0,4 mg/kg QW) lub 0,8 mg/g mc. co dwa tygodnie (RP2D 0,8 mg/kg Q2W) oraz pacjentów, którzy otrzymali wcześniejszą terapię przekierowującą limfocyty T (dawka talkwetamabu 0,4 mg/kg mc. co tydzień lub 0,8 mg/kg mc. co dwa tygodnie).

Przeżycie całkowite (OS)

W dniu uaktualnionej daty odcięcia danych (17.01.2023) wyniki dla OS były niedojrzałe dla wszystkich trzech grup pacjentów oraz charakteryzowały się wysokim poziomem cenzurowania. Jeśli uczestnik żył lub jego status był nieznany, dane uczestnika zostały ocenzone w dniu, w którym po raz ostatni stwierdzono, że żyje. Do daty odcięcia danych umarło 101 (29,8%) pacjentów.

Szacowany wskaźnik OS był podobny w grupie RP2D 0,4 mg/kg QW oraz w RP2D 0,8 mg/kg Q2W i wyniósł po 12 miesiącach odpowiednio 76,4% (95% CI: 68,3; 82,7) oraz 77,4% (95% CI: 69,1; 83,7). W grupie pacjentów po wcześniejszej terapii przekierowującej limfocyty T szacowany wskaźnik OS po 12 miesiącach był niższy i wyniósł 59,6% (95% CI: 41,7%; 73,7%).

Ogólny odsetek odpowiedzi (ORR)

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie wyników pierwszorzędnego punktu końcowego (ORR) dla uczestników badania MonumenTAL-1.

Tabela 10. Podsumowanie potwierdzonej ogólnej najlepszej odpowiedzi na podstawie oceny IRC (ang. *independent review committee*)

	RP2D 0,4 mg/kg QW n (%)	RP2D 0,8 mg/kg Q2W n (%)	wcześniejsza terapia przekierowująca limfocyty T n (%)
Liczba pacjentów	143	145	51
Kategoria odpowiedzi			
Rygorystyczna odpowiedź całkowita (ang. <i>stringent complete response</i> , sCR)	34 (23,8%)	43 (29,7%)	15 (29,4%)
Odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i> , CR)	14 (9,8%)	13 (9,0%)	3 (5,9%)
Bardzo dobra odpowiedź częściowa (ang. <i>very good partial response</i> , VGPR)	37 (25,9%)	32 (22,1%)	10 (19,6%)
Częściowa odpowiedź (ang. <i>partial response</i> , PR)	21 (14,7%)	16 (11,0%)	5 (9,8%)
Ogólna odpowiedź ORR (sCR + CR + VGPR + PR)	106 (74,1%)	104 (71,7%)	33 (64,7%)
Odpowiedź całkowita lub lepsza (sCR + CR)	48 (33,6%)	56 (38,6%)	18 (35,3%)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Talvey https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/talvey-epar-public-assessment-report_en.pdf s. 78-79, 82, 85 [dostęp: 6.10.2023].

Wyniki ORR w grupie RP2D 0,4 mg/kg QW oraz w grupie RP2D 0,8 mg/kg Q2W były podobne i wyniosły odpowiednio 74,1% (95% CI: 66,1%; 81,1%) i 71,7% (95% CI: 63,7%; 78,9%). W grupie pacjentów po wcześniejszej terapii przekierowującej limfocyty T wynik ORR był nieco niższy i osiągnął 64,7% (95% CI: 50,1%; 77,6%). Odsetek odpowiedzi całkowitych lub lepszych (sCR + CR) był podobny we wszystkich trzech grupach i wyniósł odpowiednio: 33,6% (95% CI: 25,9%; 41,9%), 38,6% (95% CI: 30,7%; 47,1%) oraz 35,3% (95% CI: 22,4%; 49,9%).

We wszystkich 3 grupach RP2D osiągnięto założone w hipotezie wyniki. Kolejno w grupie RP2D 0,4 mg/kg QW (w tym kohorta A) oraz grupie RP2D 0,8 mg/kg Q2W (w tym kohorta C) dolna granica przedziału ufności (95%

CI) dla wskaźnika ORR wyniosła więcej niż 30%, z kolei w grupie pacjentów po wcześniejszej terapii przekierowującej limfocyty T (w tym kohorta B) granica ta była wyższa niż 15%.

Przeżycie wolne od progresji (PFS)

W dniu uaktualnionej daty odcięcia danych (17.01.2023) w grupie RP2D 0,4 mg/kg QW mediana PFS wyniosła 7,5 miesiąca (95% CI: 5,7; 9,4), natomiast w grupie pacjentów po wcześniejszej terapii przekierowującej limfocyty T 5,1 miesiąca (95% CI: 3,4; 12,3). W grupie RP2D 0,8 mg/kg Q2W nie osiągnięto mediany PFS, natomiast szacowany 12-miesięczny PFS wyniósł 54,4% (95% CI: 45,3; 62,6).

Czas trwania odpowiedzi (DOR)

Mediana DOR dla pacjentów w grupie RP2D 0,4 mg/kg QW wyniosła 9,5 miesiąca (95% CI: 6,7; 13,3), natomiast w grupie pacjentów po wcześniejszej terapii przekierowującej limfocyty T 11,9 miesiąca (95% CI: 4,8; NE). Mediana DOR dla uczestników w grupie 0,8 mg/kg Q2W pozostała nieosiągnięta, natomiast odsetek uczestników, u których oszacowano odpowiedź po 9 miesiącach, wyniósł 76,3% (95% CI: 66,5%; 83,7%), a po 12 miesiącach 69,3% (95% CI: 57,8%; 78,2%).

Czas do odpowiedzi (TTR)

Poniżej przedstawiono zestawienie wyników czasu do odpowiedzi dla grupy RP2D 0,4 mg/kg QW, 0,8 mg/kg Q2W oraz pacjentów, którzy otrzymali wcześniejszą terapię przekierowującą limfocyty T.

Tabela 11. Podsumowanie czasu do uzyskania odpowiedzi na podstawie oceny IRC (ang. *independent review committee*)

	RP2D 0,4 mg/kg QW	0,8 mg/kg Q2W	wcześniejsza terapia przekierowująca limfocyty T
Liczba pacjentów	106	104	51
Czas do pierwszej odpowiedzi, mediana [miesiące]	1,2	1,3	1,1
Czas do najlepszej odpowiedzi, mediana [miesiące]	2,2	3,0	2,1
Czas do bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (VGPR) lub lepszej, mediana [miesiące]	1,9	2,2	1,5
Czas do odpowiedzi całkowitej (CR) lub lepszej, mediana [miesiące]	2,6	4,7	2,8

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Talvey https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/talvey-epar-public-assessment-report_en.pdf s. 80-81, 84, 86 [dostęp: 6.10.2023].

Minimalna choroba resztkowa (MRD)

Wyniki MRD są porównywalne między grupą RP2D 0,4 mg/kg QW i RP2D 0,8 mg/kg Q2W, przy czym odpowiednio 30,8% uczestników (95% CI: 23,3%; 39,0%) i 29,7% uczestników (95% CI: 22,4%; 37,8%), osiągnęło negatywny wynik MRD przy czułości 10^{-5} oraz 21,0% (CI95% 14,6; 28,6) i 20,7% (CI95%: 14,4; 28,2), osiągnęło negatywną ocenę MRD przy czułości 10^{-6} . W grupie pacjentów po wcześniejszej terapii przekierowującej limfocyty T, 17,6% uczestników (95% CI: 8,4%; 30,9%) osiągnęło negatywny wynik MRD przy czułości 10^{-5} oraz 11,8% uczestników (95% CI: 4,4%; 23,9%) przy czułości 10^{-6} .

6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

Analiza bezpieczeństwa w badaniu rejestracyjnym na podstawie EPAR

Dane dotyczące bezpieczeństwa w badaniu MonumenTAL-1 zostały przedstawione według dawki rekomendowanej w drugiej fazie (ang. *recommended phase 2 dose*, RP2D) i wcześniejszej ekspozycji na terapię przekierowujące komórki T takie jak CAR-T lub przeciwciała bispecyficzne, jak również dla całej włączonej do badania populacji.

W analizie wzięto pod uwagę m.in. grupę, która otrzymywała 0,4 mg talkwetamabu na kg mc./tydzień (n=143) oraz grupę 0,8 mg/kg mc. talkwetamabu co dwa tygodnie (n=145). Uczestnicy w obu powyższych grupach nie przyjmowali wcześniej terapii przekierowującej limfocyty T. W ostatniej grupie, pacjenci otrzymywali wcześniej terapię przekierowującą limfocyty T (n=51). Wyniki zestawiono z całą badaną populacją łącznie (N=501) –

wszystkimi leczonymi uczestnikami przypisanymi do dowolnej kohorty dawek, w tym schematów dawkowania niższych i wyższych od RP2D oraz schematów dawkowania dożylnego (ang. *intravenous*, IV).

Zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia

Wszyscy pacjenci w populacji bezpieczeństwa badania MonumentAL-1 doświadczyli co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego zaistniałego w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse event*, TEAE).

W tabeli poniżej przedstawiono najczęściej występujące zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia w populacji bezpieczeństwa badania MonumentAL-1.

Tabela 12. Najczęstsze TEAE (≥20% w każdej grupie RP2D) wg Systemu Klasyfikacji Narządów w badaniu MonumentAL-1

Nazwa wg Systemu Klasyfikacji Narządów MedDRA*	Liczba pacjentów (%)			
	RP2D 0,4 mg/kg QW ¹ (n=143)	RP2D 0,8 mg/kg Q2W ² (n=145)	RP2D - wcześniejsza terapia przekierowująca limfocyty T (n=51)	Wszyscy badani pacjenci (n=501)
Dysgeuzja	72 (50,3%)	71 (49,0%)	31 (60,8%)	247 (49,3%)
Ból głowy	27 (18,9%)	30 (20,7%)	10 (19,6%)	116 (23,2%)
Ageuzja	28 (19,6%)	30 (20,7%)	6 (11,8%)	67 (13,4%)
Anemia	64 (44,8%)	66 (45,5%)	25 (49%)	244 (48,7%)
Neutropenia	50 (35%)	41 (28,3%)	28 (54,9%)	197 (39,3%)
Limfopenia	40 (28%)	42 (29%)	9 (17,6%)	162 (32,3%)
Trombocytopenia	39 (27,3%)	43 (29,7%)	19 (37,3%)	157 (31,3%)
Leukopenia	23 (16,1%)	27 (18,6%)	12 (23,5%)	116 (23,2%)
Suchość w ustach	38 (26,6%)	58 (40%)	26 (51%)	151 (30,1%)
Biegunka	36 (25,2%)	40 (27,6%)	8 (15,7)	135 (26,9%)
Nudności	29 (20,3%)	26 (17,9%)	9 (17,6%)	107 (21,4%)
Dysfagia	34 (23,8%)	36 (24,8%)	12 (23,5%)	101 (20,2%)
Zaparcia	23 (16,1%)	26 (17,9%)	12 (23,5%)	91 (18,2%)
Suchość skóry	32 (22,4%)	48 (33,1%)	17 (33,3%)	116 (23,2%)
Zaburzenia płytki paznokci	32 (22,4%)	31 (21,4%)	14 (27,5%)	104 (20,8%)
Świąd	31 (21,7%)	32 (22,1%)	16 (31,4%)	104 (20,8%)
Wysypka	31 (21,7%)	21 (14,5%)	10 (19,6%)	83 (16,6%)
Gorączka	56 (39,2%)	40 (27,6%)	16 (31,4%)	168 (33,5%)
Zmęczenie	35 (24,5%)	40 (27,6%)	23 (45,1%)	156 (31,1%)
Oslabienie	39 (27,3%)	16 (11%)	5 (9,8%)	73 (14,6%)
Zespół uwalniania cytokin (CRS)	113 (79%)	108 (74,5%)	39 (76,5%)	351 (70,1%)
Obniżony apetyt	27 (18,9%)	38 (26,2%)	11 (21,6%)	102 (20,4%)
Hipokalemia	19 (13,3%)	30 (20,7%)	6 (11,8%)	77 (15,4%)
COVID-19	15 (10,5%)	34 (23,4%)	6 (11,8%)	65 (13%)
Obniżona masa ciała	59 (41,3%)	60 (42,8%)	15 (29,4%)	162 (32,3%)
Kaszel	28 (19,6%)	28 (19,3%)	16 (31,4%)	119 (23,8%)

*MedDRA - Medical Dictionary for Regulatory Activities

¹QW – tygodniowo (ang. *every week*)

²Q2W – co dwa tygodnie (ang. *every 2 weeks*)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Talvey https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/talvey-epar-public-assessment-report_en.pdf s. 106-107, [dostęp: 6.10.2023].

Komentarz analityków

W trakcie trwania badania 10,5% pacjentów w grupie RP2D 0,4 mg/kg QW oraz 23,4% pacjentów w grupie RP2D 0,8 mg/kg Q2W chorowało na COVID-19. Z kolei w grupie pacjentów przyjmujących wcześniejszą terapię przekierowującą limfocyty T chorowało 11,8% uczestników. Znaczny odsetek przypadków zachorowań na

COVID-19 u pacjentów w badaniu mógł mieć wpływ na wysoką częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z zaburzeniami odczuwania smaku (dysgeuzja i ageuzja).

W ocenie niepożądanych reakcji na przyjmowany lek (ang. *adverse-drug reactions*, ADRs) uwzględniono wszystkich uczestników badania MonumenTAL-1 (N=339), którzy przyjęli dawkę RP2D 0,4 mg/kg QW (n=186) oraz RP2D 0,8 mg/kg Q2W (153), z włączeniem pacjentów przyjmujących wcześniej terapię przekierowującą limfocyty T. W grupie RP2D 0,4 mg/kg najczęściej występujące ADRs jakiegokolwiek stopnia obejmowały: CRS (78,5%), dysgeuzję (71,5%) i ból mięśniowo-szkieletowy (48,4%). Z kolei ADRs stopnia 3. lub 4. w tej grupie obejmowały: neutropenię (34,9%), anemię (30,1%) oraz limfopenię (23,1%). W grupie RP2D 0,8 mg/kg wśród najczęściej występujących ADRs jakiegokolwiek stopnia wymieniono: CRS (72,5%), dysgeuzję (68,6%) oraz zaburzenia skóry i paznokci (43,1%), natomiast ADRs stopnia 3. lub 4. obejmowały najczęściej anemię (24,8%), limfopenię (24,8%) oraz neutropenię (23,5%).

Poważne zdarzenia niepożądane/zgony/inne zdarzenia

Co najmniej 1 poważne TEAE zgłoszono u 53,1% uczestników przypisanych do RP2D 0,4 mg/kg QW i 48,3% uczestników przypisanych do RP2D 0,8 mg/kg Q2W. Najczęstszymi zdarzeniami w grupie RP2D 0,4 mg/kg w porównaniu do grupy RP2D 0,8 mg/kg były: CRS (16,8% vs. 10,3%), gorączka (5,6% vs. 4,8%), neurotoksyczność związana z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ang. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS) (4,1% vs. 3,7%), zapalenie płuc (2,8% vs. 1,4%) i gorączkowa neutropenia (2,1% vs. 0,7%). W grupie RP2D, która przyjmowała wcześniej terapię przekierowującą komórki T najczęstsze poważne TEAE obejmowały: CRS (11,8%), neutropenię (5,9%), gorączkę (3,9%) i ICANS (2,9%).

Najczęstszą przyczyną przerwania leczenia był zgon. Ponadto 76,9% i 58,6% pacjentów przypisanych odpowiednio do RP2D 0,4 mg/kg QW i RP2D 0,8 mg/kg Q2W SC, najczęściej przerywało leczenie talkwetamabem z powodu postępującej choroby. W grupie RP2D 0,4 mg/kg 4,9% uczestników doświadczyło TEAE prowadzących do przerwania (ang. *discontinuation*) leczenia, z czego u 4,2% stwierdzono związek TEAE z badanym lekiem, a najczęstszą przyczyną był ICANS (1,6%). W grupie RP2D 0,8 mg/kg 6,2% uczestników doświadczyło TEAE prowadzących do przerwania leczenia, z czego 3,4% było związane z badanym lekiem, a wśród najczęstszych przyczyn wymieniono dysgeuzję (1,4%). Z kolei w grupie otrzymującej wcześniej terapię przekierowującą limfocyty T 5,9% pacjentów przerwało leczenie ze względu na TEAE.

Częstość występowania zgonów podczas badania była wyższa u uczestników z wcześniejszą ekspozycją na terapię przekierowującą komórki T (31,4%), w porównaniu do uczestników bez wcześniejszej ekspozycji: kolejno 21,0% w grupie RP2D 0,4 mg/kg QW i 12,4% w grupie RP2D 0,8 mg/kg Q2W. Najczęstszą przyczyną zgonów była progresja choroby. Odsetek pacjentów z TEAE prowadzącymi do zgonu w grupach RP2D 0,4 mg/kg QW, RP2D 0,8 mg/kg Q2W i w grupie otrzymującej wcześniej terapię przekierowującą limfocyty T wyniósł kolejno: 3,5%, 4,1% i 0%.

Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (ang. *adverse events of special interest*, AESI) obejmowały między innymi CRS, zdarzenia neurologiczne oraz neurotoksyczność, w tym zespół ICANS. Głównym przedmiotem zainteresowania w ocenie profilu bezpieczeństwa jest CRS, który zaobserwowano u wysokiego odsetka uczestników (77% u uczestników przypisanych do którejkolwiek grupy RP2D i niezależnie od wcześniejszej ekspozycji na terapię przekierowującą komórki T). Zdarzenia te były głównie stopnia 1. lub 2., ale 5 uczestników (1,5%) doświadczyło CRS stopnia 3. Jeden uczestnik przerwał leczenie z powodu wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego.

Informacje z ChPL

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: CRS (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%).

Najczęstsze ciężkie działania niepożądane obejmowały: CRS (13%), gorączkę (5%), ICANS (3,8%), posocznicę (3,8%), COVID-19 (3,2%), zakażenie bakteryjne (2,4%), zapalenie płuc (2,4%), zakażenie wirusowe (2,4%), neutropenię (2,1%) i ból (2,1%).

Wśród najczęstszych działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia były ICANS (1,1%) i zmniejszenie masy ciała (0,9%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Talvey oceniano u 339 dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, w tym u pacjentów leczonych produktem leczniczym Talvey

w zalecanym schemacie dawkowania z lub bez wcześniejszej ukierunkowanej terapii limfocytami T w badaniu MonumenTAL-1.

Działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych wymieniono w tabeli poniżej według kategorii częstości oraz klasyfikacji układów i narządów MedDRA. Kategorie częstości zostały zdefiniowane w następujący sposób:

- bardzo często ($\geq 1/10$);
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);
- niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$);
- rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$);
- bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$);
- nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 13. Działania niepożądane u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych produktem leczniczym Talvey w badaniu MonumenTAL-1 (N=339)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Stopień 3. lub 4. (%)
Zakażenia i zarażenia	Zakażenie bakteryjne [*] Zakażenie grzybicze [*] COVID-19 [#] Zakażenie górnych dróg oddechowych [*]	Posocznica [*] Zapalenie płuc [*] Zakażenie wirusowe	Zakażenie bakteryjne [*] 11 (3,2%) Zakażenie grzybicze [*] 1 (0,3%) COVID-19 [#] 10 (2,9%) Zakażenie górnych dróg oddechowych [*] 7 (2,1%) Posocznica [#] 4 (1,1%) Zapalenie płuc [*] 11 (3,2%) Zakażenie wirusowe [*] 6 (1,8%)
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	Neutropenia [*] Niedokrwistość [*] Małopłytkowość Limfopenia Leukopenia	Krwotok ¹ Gorączka neutropeniczna	Neutropenia [*] 103 (30%) Niedokrwistość [*] 99 (29%) Małopłytkowość [*] 71 (21%) Limfopenia 83 (25%) Leukopenia 38 (11%) Krwotok ¹ 5 (1,5%) Gorączka neutropeniczna 7 (2,1%)
Zaburzenia układu odpornościowego	Zespół uwalniania cytokin Hipogammaglobulinemia ²	–	Zespół uwalniania cytokin 5 (1,5%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszony apetyt Hipokaliemia Hipofosfatemia [*] Hipomagnezemia [*]	–	Zmniejszony apetyt 4 (1,2%) Hipokaliemia 12 (3,5%) Hipofosfatemia [*] 21 (6%)
Zaburzenia układu nerwowego	Zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego Encefalopatia ³ Ból głowy [*] Dysfunkcja motoryczna ⁴ Zawroty głowy [*] Neuropatia czuciowa ⁵	–	Zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego 6 (2,3%) Ból głowy [*] 2 (0,6%) Dysfunkcja motoryczna ⁴ 2 (0,6%) Zawroty głowy [*] 8 (2,4%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel [*] Duszność ^{6#} Ból w jamie ustnej [*]	–	Duszność ^{6#} 5 (1,5%)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Zaburzenia smaku ^{†7} Suchość w ustach [†] Dysfagia Biegunka Zapalenie jamy ustnej ⁸ Nudności Zaparcia Ból brzucha [*] Wymioty	–	Dysfagia 3 (0,9%) Biegunka 4 (1,2%) Zapalenie jamy ustnej ⁸ 4 (1,2%) Ból brzucha [*] 1 (0,3%) Wymioty 2 (0,6%)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Stoień 3. lub 4. (%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka* Zaburzenia skóry* Kseroza ⁹ Świąd Zaburzenia paznokci*	Łysienie	Wysypka* 12 (3,5%) Świąd 1 (0,3%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśniowo-szkieletowy*	–	Ból mięśniowo-szkieletowy* 12 (3,5%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie* Zmniejszona masa ciała Gorączka* Ból* Obrzęk ¹⁰ Reakcja w miejscu wstrzyknięcia Dreszcze	–	Zmęczenie* 12 (3,5%) Zmniejszona masa ciała 11 (3,2%) Gorączka* 6 (1,8%) Ból* 7 (2,1%) Dreszcze 1 (0,3%)
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie stężenia fibrynogenu Wydłużony czas Zwiększenie aktywności aminotransferaz ¹² Zwiększenie INR Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy	–	Zmniejszenie stężenia fibrynogenu 12 (3,5%) Zwiększenie aktywności aminotransferaz ¹² 12 (3,5%) Zwiększenie INR 1 (0,3%) Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy 16 (4,7%)

Działania niepożądane są kodowane przy użyciu MedDRA w wersji 24.0.

‡ Zgodnie z CTCAE v4.03 maksymalny stopień toksyczności dla zaburzeń smaku wynosi 2, a maksymalny stopień toksyczności dla suchości w jamie ustnej wynosi 3.

* Termin zgrupowany # Zawiera wynik(i) zakończony(e) zgonem

¹ Krwotok obejmuje: krwotok spojówkowy, krwotok z nosa, krwiak, krwimocz, krwotok z dolnego odcinka przewodu pokarmowego, krwotok okołoczołowy, wybroczyny, krwotok z odbytu, krwiak podtwardówkowy i krwotok z pochwy.

² Hipogammaglobulinemia obejmuje: hipogammaglobulinemię i (lub) pacjentów z laboratoryjnymi poziomami IgG poniżej 500 mg/dl po leczeniu talkwetamabem.

³ Encefalopatia obejmuje: pobudzenie, amnezję, afazję, bradyfrenię, stan splątania, majaczenie, dezorientację, encefalopatię, omamy, letarg, zaburzenia pamięci, niepokój, zaburzenia snu i senność.

⁴ Dysfunkcja ruchowa obejmuje: dysgrafię, dysfonię, zaburzenia chodu, skurcze mięśni, osłabienie mięśni i drżenie.

⁵ Neuropatia czuciowa obejmuje: dysestezję, hipoestezję, hipoestezję jamy ustnej, neuralgię, obwodową neuropatię czuciową, rwę kulszową i zapalenie nerwu przedśionkowego.

⁶ Dusznosc obejmuje: ostrą niewydolność oddechową, duszność, duszność wysiłkową, niewydolność oddechową i tachypnoe.

⁷ Zaburzenia smaku obejmują: ageuzję, dysgeuzję, hipogeuzję i zaburzenia smaku.

⁸ Zapalenie jamy ustnej obejmuje: zapalenie warg, zapalenie języka, glossodynię, owrzodzenie jamy ustnej, dyskomfort w jamie ustnej, rumień błony śluzowej jamy ustnej, ból jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej, obrzęk języka, dyskomfort języka, rumień języka, obrzęk języka i owrzodzenie języka.

⁹ Kseroza obejmuje: suchość oczu i suchość skóry.

¹⁰ Obrzęk obejmuje: zatrzymanie płynów, obrzęk dziąseł, hiperwolemię, obrzęk stawów, obrzęk warg, obrzęk, obrzęk obwodowy i obrzęk okołoczołowy.

¹¹ Reakcja w miejscu wstrzyknięcia obejmuje: dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, krwotok w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia, złuszczenie w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, wysypkę w miejscu wstrzyknięcia i reakcję w miejscu wstrzyknięcia.

¹² Podwyższenie aktywności aminotransferaz obejmuje: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej i zwiększenie aktywności aminotransferaz.

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Talvey https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/talvey-epar-product-information_pl.pdf, s.15-17 [dostęp: 9.10.2023].

Alerty dotyczące bezpieczeństwa

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)¹¹, na dzień 16.01.2024 r. nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Talvey.

¹¹ <https://www.urpl.gov.pl/pl/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa> [data dostępu 16.01.2024].

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)¹² na dzień 16.01.2024 r. odnotowano informację na temat bezpieczeństwa stosowania substancji aktywnej talkwetamab. Zidentyfikowano 13 przypadków działań niepożądanych, z czego 3 dotyczyło ciężkich przypadków (w tym 0 zgonów). Najwięcej powikłań dotyczyło:

- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (13);
- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (4);
- zaburzeń żołądkowo-jelitowych (2);
- procedur chirurgicznych i medycznych (2);
- zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (2).

W bazie EudraVigilance¹³ do dnia 16.01.2024 r. odnotowano 75 przypadków działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem leku Talvey i dotyczyły one najczęściej:

- zaburzeń układu nerwowego (22);
- nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów) (16);
- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (16);
- zaburzeń żołądkowo-jelitowych (14);
- zaburzeń układu immunologicznego (13);
- zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych (10);
- zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (9);
- infekcji i zakażeń (6);
- zaburzeń układu krwionośnego i limfatycznego (6);

W bazie VigiAccess¹⁴ prowadzonej przez WHO, w dniu 16.01.2024 r. odnotowano 208 przypadków działań niepożądanych leku Talvey. Najwięcej powikłań dotyczyło:

- zaburzenia układu immunologicznego (68);
- zaburzenia układu nerwowego (55);
- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (49);
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (47);
- infekcje i zarażenia (46);
- nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) (31);
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe (25);
- zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego (25);
- zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych (15).

6.3 Podsumowanie siły interwencji

Podsumowanie oceny skuteczności:

W dniu uaktualnionej daty odcięcia danych wyniki dla przeżycia całkowitego (OS) były niedojrzałe oraz charakteryzowały się wysokim poziomem cenzurowania. Szacowany wskaźnik OS był podobny w grupach stosujących talkwetamab w dawce 0,4 mg/g mc. co tydzień oraz 0,8 mg/kg mc. co dwa tygodnie i wyniósł po 12 miesiącach odpowiednio ok. 76% i 77%. W grupie pacjentów po wcześniejszej terapii przekierowującej limfocyty T szacowany wskaźnik OS po 12 miesiącach był nieco niższy (ok. 60%).

Ogólny odsetek odpowiedzi (ORR) osiągnął podobny wynik w grupach RP2D 0,4 mg/kg QW oraz RP2D 0,8 mg/kg Q2W, przy czym wyniósł odpowiednio około 74% i 72%. W grupie pacjentów po wcześniejszej terapii przekierowującej limfocyty T wynik ORR był nieco niższy i osiągnął ok. 65%. Odsetek odpowiedzi całkowitych lub lepszych (sCR + CR) był podobny we wszystkich trzech grupach i wyniósł odpowiednio około: 34%, 39% oraz 35%.

¹² <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [data dostępu 16.01.2024].

¹³ <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [data dostępu 16.01.2024]

¹⁴ <https://vigiaccess.org/> [data dostępu 16.01.2024]

W dniu uaktualnionej daty odcięcia danych w grupie RP2D 0,4 mg/kg QW mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) wyniosła 7,5 miesiąca (95% CI: 5,7; 9,4), a w grupie pacjentów po wcześniejszej terapii przekierowującej limfocyty T 5,1 miesiąca (95% CI: 3,4; 12,3). W grupie pacjentów stosujących talkwetamab w dawce 0,8 mg/kg mc. co dwa tygodnie nie osiągnięto mediany PFS.

Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) dla pacjentów w grupie RP2D 0,4 mg/kg QW wyniosła 9,5 miesiąca (95% CI: 6,7 do 13,3), natomiast w grupie pacjentów po wcześniejszej terapii przekierowującej limfocyty T 11,9 miesiąca (95% CI: 4,8; NE). Mediana DOR dla uczestników w grupie 0,8 mg/kg Q2W pozostała nieosiągnięta.

Analiza czasu do odpowiedzi (TTR) wykazała, iż czas do pierwszej odpowiedzi był podobny we wszystkich grupach (1,2 miesiąca dla RP2D 0,4 mg/kg QW, 1,3 miesiąca dla 0,8 mg/kg Q2W oraz 1,1 miesiąca w grupie pacjentów po wcześniejszej terapii przekierowującej limfocyty T).

Wyniki analizy minimalnej choroby resztkowej (MRD) wykazały, iż jest ona porównywalna w grupach stosujących talkwetamab w dawce 0,4 mg/g mc. co tydzień oraz 0,8 mg/kg mc. co dwa tygodnie – odpowiednio 31% uczestników i 30% uczestników osiągnęło negatywny wynik MRD przy czułości 10⁻⁵. Odsetek ten był mniejszy w grupie po wcześniejszej terapii przekierowującej limfocyty T i wyniósł około 18%.

Komentarz analityków

Zgodnie z analizą dostępności refundowanych opcji terapeutycznych w Polsce i ich skuteczności, za najbardziej odpowiedni komparator dla chorych na nawrotowego i opornego na leczenie szpiczaka mnogiego, którzy otrzymali co najmniej trzy wcześniejsze terapie, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anty-CD38, i u których stwierdzono progresję choroby w trakcie ostatniej terapii, uznano schemat EloPd.

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie wybranych wyników skuteczności ocenianej interwencji oraz wybranego komparatora. Wybrane wyniki związane z terapią z wykorzystaniem schematu EloPd uzyskano z Analizy Weryfikacyjnej Agencji „Wniosek o objęcie refundacją leku Empliciti (elotuzumab) w ramach programu lekowego: Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozy (ICD-10: C90.0)”¹⁵.

Tabela 14. Wybrane wyniki związane ze skutecznością leczenia talkwetamabem oraz schematem EloPd

Punkt końcowy	Parametry	EloPD	0,4 mg/kg QW	0,8 mg/kg Q2W
Badanie		ELOQUENT-3	MonumenTAL-1	MonumenTAL-1
Liczba pacjentów		60	143	145
OS	Okres obserwacji [mies.]	Minimalna obserwacja 18,3	Mediana 18,8	Mediana 12,7
	Mediana [mies.] (95% CI)	n/o (24,9; n/o)	n/o (25,6; n/o)	n/o (20,1; n/o)
PFS	Okres obserwacji [mies.]	Minimalna obserwacja 18,3	Mediana 18,8	Mediana 12,7
	Mediana [mies.] (95% CI)	10,3 (5,6; n/o)	7,5 (5,7; 9,4)	n/o (9,6; n/o)
ORR	Okres obserwacji [mies.]	Minimalna obserwacja 9,1	Mediana 18,8	Mediana 12,7
	[%]	53	74	71

n/o – nie osiągnięto

EloPd – elotuzumab, pomalidomid, deksametazon

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Odczytując wyniki dla poszczególnych punktów końcowych należy zwrócić uwagę na różne mediany czasu obserwacji i liczebność grup w badaniach oraz mieć na uwadze fakt, że bez odpowiedniego RCT (randomizowane kontrolowane badanie kliniczne, ang. randomized controlled trial) nie można wiarygodnie oszacować wartości klinicznej ocenianej technologii. Na podstawie odnalezionych dowodów naukowych nie należy zatem wnioskować o przewadze którejkolwiek z podanych metod leczenia.

Podsumowanie oceny bezpieczeństwa:

Ocena bezpieczeństwa przeprowadzona na podstawie badania MonumenTAL-1 wykazała, że u wszystkich uczestników badania, którzy przyjmowali 0,4 mg talkwetamabu na kg mc./tydzień oraz 0,8 mg/kg mc. co dwa tygodnie (N=339) wystąpiło co najmniej 1 TEAE.

Najczęściej zgłaszanymi TEAEs w grupie RP2D 0,4 mg/kg QW były: CRS (79%), dysgeuzja (50%) oraz obniżona masa ciała (41%). W grupie RP2D 0,8 mg/kg Q2W były to CRS (75%), dysgeuzja (49%) oraz złuszczenie skóry

¹⁵https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/044/AWA/2022%2008%2003%20AWA%20OT.4231.28.2022%20Empliciti%20BIP.pdf [dostęp: 09.10.2023].

(39%). Z kolei w grupie przyjmującej wcześniejszą terapię przekierowującą limfocyty T najczęstsze TEAE obejmowały: CRS (77%), dysgeuzję (61%) oraz suchość w ustach (51%).

Niepożądane reakcje na przyjmowany lek (ang. *adverse-drug reactions*, ADRs) wystąpiły zarówno w grupie RP2D 0,4 mg/kg QW, jak i w grupie RP2D 0,8 mg/kg Q2W niezależnie od przyjmowanej wcześniejszej terapii przekierowującej limfocyty T. Najczęściej występujące ADRs w obu grupach, niezależnie od stopnia, były kolejno CRS (78,5% vs. 72,5%) oraz dysgeuzja (71,5% vs. 68,6%). Z kolei ADRs stopnia 3. i 4. w obu grupach obejmowały najczęściej zaburzenia układu krwionośnego.

Poważne TEAE zaobserwowano u 53,1% pacjentów w grupie RP2D 0,4 mg/kg QW; 48,3% w grupie RP2D 0,8 mg/kg Q2W oraz u 56,9% uczestników w grupie przyjmującej wcześniejszą terapię przekierowującą limfocyty T, najczęściej były to kolejno: CRS (16,8% vs. 10,3% vs. 11,8%), gorączka (5,6% vs. 4,8% vs. 3,9%) oraz ICANS (4,1% vs. 3,7% vs. 2,9%).

Najczęstszą przyczyną przerwania leczenia był zgon. Częstość występowania zgonów podczas badania była wyższa u uczestników z wcześniejszą ekspozycją na terapię przekierowującą komórki T (31,4%), w porównaniu do uczestników bez wcześniejszej ekspozycji: kolejno 21,0% w grupie RP2D 0,4 mg/kg QW i 12,4% w grupie RP2D 0,8 mg/kg Q2W. Najczęstszą przyczyną zgonów była progresja choroby.

7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

7.1 Dane wejściowe do modelu

Nie dotyczy.

7.2 Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

7.2.1. Założenia

- Oszacowanie wykonano zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL ocenianej technologii: „Zalecana dawka produktu Talvey to 0,4 mg/kg mc. raz na tydzień. U pacjentów, u których uzyskano odpowiednią odpowiedź kliniczną potwierdzoną w co najmniej dwóch kolejnych ocenach choroby, można rozważyć przejście na schemat dawkowania 0,8 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie. Leczenie należy kontynuować do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.”
- Przyjęto średnią masę ciała pacjenta 70 kg.
- Oszacowano roczny koszt terapii lekiem Talvey oraz koszt w oczekiwanym czasie PFS wynoszącym 9,7 miesiąca.
- Na czas pobierania danych [redacted]
[redacted]
[redacted] Założono, że jest to cena hurtowa netto, którą przeliczono na jednostkę rozliczeniową 1 mg substancji czynnej.
- Do przeliczenia ceny leku z waluty lokalnej, czyli [redacted] na złote polskie użyto średniego kursu NBP z dnia 16.01.2024 roku.

7.2.2. Dane wejściowe

Tabela 15. Dane wejściowe dla interwencji

Założenie	Wartość	Źródło
Średni kurs NBP za [redacted] [PLN]	[redacted]	Tabela nr 011/A/NBP/2024 z dnia 2024-01-16
Dawka zalecana leku Talvey na podanie [mg]	28 – wariant co tydzień lub 56 – wariant co dwa tygodnie	ChPL Talvey
Cena talkwetamabu za mg [PLN]	[redacted]	[redacted]

Źródło: Opracowanie własne AOTMIT.

7.2.3. Wyniki

Poniżej zaprezentowano oszacowanie rocznych kosztów terapii lekiem Talvey, zgodnie z dawkowaniem leków opisanym w ChPL.

Tabela 16. Oszacowanie rocznych kosztów terapii

Substancja czynna	Dawka na 1 podanie [mg]	Cykl [dni]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w roku	Cena za 1 mg [PLN]	Koszt na rok [PLN]
Zalecana dawka						
1	2	3	4	5	6	7=2×4×5×6
Talkwetamab	28	7	1	52	[redacted]	[redacted]
Zmiana dawki po odpowiedniej odpowiedzi klinicznej						
Talkwetamab	56	14	1	26	[redacted]	[redacted]

Źródło: Opracowanie własne AOTMIT.

Poniżej przedstawiono także koszt leczenia ocenianą technologią w wyznaczonym czasie oczekiwanym PFS.

Tabela 17. Oszacowanie kosztów interwencji w oczekiwanym czasie PFS [9,7 miesiąca]

Wariant	Koszt w czasie oczekiwanym PFS [PLN]
Wartość oczekiwana PFS = 0,81	

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Komentarz analityków

Ze względu na brak komparatora w głównym badaniu rejestracyjnym MonumenTAL-1, analitycy Agencji zdecydowali o przedstawieniu zestawienia kosztów leczenia ocenianą interwencją oraz opcją terapeutyczną wybraną jako jej najbardziej odpowiedni komparator w warunkach polskich.

Po przeanalizowaniu wytycznych oraz skuteczności dostępnych w Polsce schematów leczenia pacjentów chorych na szpiczaka mnogiego, za właściwy komparator dla ocenianej technologii uznano schemat EloPd (elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem). Oszacowano roczny koszt terapii schematem EloPd i porównano go z kosztem ocenianej technologii.

Oszacowanie kosztów komparatora wykonano zgodnie z dawkowaniem opisanym w programie lekowym: „Leczenie chorych na szpiczaka mnogiego”, gdzie cykl leczenia trwa 28 dni.

Koszt elotuzumabu, pomalidomidu oraz deksametazonu pozyskano z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 11.12.2023 r.¹⁶

Ze względu na medianę zachorowań na MM, która wg. EPAR Talvey wynosi 65-70 lat, do obliczeń kosztów deksametazonu przyjęto dawki dla pacjentów w wieku 75 lat lub młodszych. W związku z nieznaczną różnicą w cenie pomiędzy deksametazonem podawanym dożylnie, a tym w formie doustnej, założono średnią łączną cenę za 1 mg dla obu tych leków, przyjmowanych w dni, w których podawany jest elotuzumab. Poniżej przedstawiono zestawienie oszacowanych kosztów leczenia ocenianą technologią i wybranym komparatorem.

Tabela 18. Oszacowanie rocznych kosztów komparatora

Substancja czynna	Dawka na podanie [mg]	Cykl [dni]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w roku	Cena za mg [PLN]	Koszt na rok [PLN]
1	2	3	4	5	6	7=2×4×5×6
Schemat EloPd						
Cykl 1 i 2						
Elotuzumab	700	28	4	2	22,13	123 928
Każdy kolejny cykl						
Elotuzumab	1400	28	1	11	22,13	340 802
Cykl 1 i 2						
Deksametazon	36	28	4	2	0,72	207
1. dzień każdego kolejnego cyklu						
Deksametazon	36	28	1	11	0,72	285
Cykl 3 i każdy kolejny (dzień 8,15 i 22)						
Deksametazon	40	28	3	11	0,72	950
Wszystkie cykle						
Pomalidomid	4	28	21	13	467,07	510 040
SUMA						976 213

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

¹⁶ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11.12.2023 <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-11-grudnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych> [dostęp: 16.01.2024].

Tabela 19. Oszacowanie różnicy kosztów rocznych interwencji i komparatora

Wariant	Lek [PLN]	Komparator [PLN]	Różnica [PLN]
Minimalny (-20% ceny Talvey)		976 213	
Średni		976 213	
Maksymalny (+20% ceny Talvey)		976 213	

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Oszacowany roczny koszt leczenia z wykorzystaniem wybranego komparatora wynosi ok. 980 tys. PLN. Różnica kosztów pomiędzy ocenianą technologią a schematem EloPd wyniosła

7.3. Model farmakoekonomiczny

W związku ze zidentyfikowaniem istotnych ograniczeń danych wejściowych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego (brak wykresów Kaplana-Meiera dla punktów końcowych OS i PFS), analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

7.4. Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej Talvey we wskazaniu: 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, przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 16.01.2024 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.6.

Dodatkowo dokonano przeszukania wolnotekstowego przy zastosowaniu słów kluczowych: Talvey, talquetamab w wyszukiwarce internetowej Google oraz stron internetowych następujących agencji HTA i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

Podsumowanie

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz w ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla leku Talvey.

7.5. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Talvey (talkwetamab) we wskazaniu: 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, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>

- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 18.10.2023 roku przy zastosowaniu słowa kluczowego Talvey i talquetamab. Aktualizację przeprowadzono 17.01.2024. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego

Organizacja, rok	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
National Institute for Health and Care Excellence, NICE, 2023, Wielka Brytania https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta10969	W leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego po 3 terapiach	W oczekiwaniu na opracowanie	Oczekiwana data publikacji: do potwierdzenia.
National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE, 2023, Irlandia, https://www.ncpe.ie/talquetamab-talvey-hta-id-23057/#	Leczenie 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 anty-CD38, i wykazali progresję choroby po ostatniej terapii.	W trakcie	Zaleca się przeprowadzenie pełnej oceny HTA w celu oceny skuteczności klinicznej i efektywności kosztowej talkwetamabu w porównaniu z obecnym standardem opieki.
Gemeinsamer Bundesausschuss, G-BA, 2023, Niemcy https://www.g-ba.de/beschluesse/6235/	"Dorośli z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy wcześniej otrzymali co najmniej 3 terapie, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anty-CD38, i u których wystąpiła progresja choroby podczas ostatniej terapii	Pozytywna warunkowo	Opracowywana jest procedura wymagająca gromadzenia danych towarzyszących stosowaniu substancji czynnej talkwetamab w przedmiotowym wskazaniu.
Zorginstituut Nederland, 2023, Niderlandy https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/programmas-en-samenwerkingsverbanden/horizonscan-geneesmiddelen/sluis-voor-dure-geneesmiddelen/overzicht-geneesmiddelen-in-de-sluis	Jako monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej 3 wcześniejsze terapie, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anty-CD38, i u których podczas ostatniej terapii wystąpiła progresja choroby.	W trakcie	Talvey znajduje się na liście leków do przeglądu w ramach tymczasowej blokady dla drogich leków (nl. <i>sluis voor dure geneesmiddelen</i>). W blokadzie umieszczane są tylko leki lub zabiegi o wysokiej cenie lub wysokim ryzyku finansowym. Lek ten oczekuje na dalsze analizy porównujące z obecnym standardem opieki, biorąc po uwagę zaproponowaną cenę w odniesieniu do aktualnie dostępnych terapii.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie stron internetowych podanych w powyższej tabeli.

Podsumowanie

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację warunkowo pozytywną z Niemiec. Trzy organizacje są w trakcie oceny, a rekomendacje nie zostały jeszcze opublikowane.

G-BA w swojej warunkowo pozytywnej rekomendacji zwraca uwagę na konieczność gromadzenia danych towarzyszących stosowaniu substancji czynnej talkwetamab.

7.6 Podsumowanie oceny ekonomicznej

W związku z brakiem wykresów Kaplana-Meiera dla wyników OS i PFS w badaniu rejestracyjnym, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

Oszacowany przeciętny roczny koszt terapii lekiem Talvey w przeliczeniu na jednego pacjenta wyniósł około [redacted] PLN, natomiast koszt w oczekiwanym czasie PFS (9,7 miesiąca) około [redacted] PLN. Oszacowano również różnicę rocznych kosztów pomiędzy ocenianą technologią a schematem leczenia uznanym przez analityków Agencji za jej najbardziej odpowiedni komparator – schemat EloPd (elotuzumab + pomalidomid + deksametazon). Różnica ta wyniosła około [redacted].

Zagraniczne rekomendacje refundacyjne i analizy HTA

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz w ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla leku Talvey.

Odnaleziono 1 rekomendację refundacyjną warunkowo pozytywną z Niemiec oraz 3 informacje o trwających ocenach. G-BA w swojej warunkowo pozytywnej rekomendacji zwraca uwagę na konieczność gromadzenia danych towarzyszących stosowaniu substancji czynnej talkwetamab.

8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

- Badanie I/II fazy.
- Badanie jednoramienne – brak komparatora.
- Krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu (mediana czasu obserwacji wynosiła w grupie RP2D 0,4 mg/kg mc. QW: 18,8 miesiąca; RP2D 0,8 mg/kg mc. Q2W: 12,7 miesięcy; Wcześniejsza terapia przekierowująca limfocyty T: 15,0 miesięcy).
- Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS) były drugorzędowymi punktami końcowymi.
- Dane dotyczące przeżycia całkowitego (OS) są wysoce cenzorowane i niedojrzałe.
- Brak danych dotyczących jakości życia.
- Populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistych.
- Mediana wieku populacji w badanej grupie otrzymującej wcześniejszą terapię przekierowującą limfocyty T (61 lat) była niższa niż mediana zachorowań (65-67 lat).
- Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone: zgodnie z wymogiem EMA, oceniany produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany, co umożliwi szybkie zidentyfikowanie nowych danych o bezpieczeństwie.

8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*)

- Badanie było przeprowadzane w warunkach polskich (pozostałe ośrodki badawcze znajdowały się w USA, Belgii, Chinach, Francji, Niemczech, Izraelu, Japonii, Republice Korei, Hiszpanii i Holandii).
- Rasa biała stanowiła 88,5%.

8.3. Niepewność dodatkowych danych

- Brak informacji odnoszących się do bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu leczniczego Talvey.
- Niepewność co do możliwości uogólnienia wyników na populację docelową określoną przez deklarowane wskazanie – w zbiorczej analizie skuteczności zostali uwzględnieni pacjenci z fazy I, którzy mogli otrzymać wcześniej mniej niż 3 linie leczenia (kryterium włączenia do badania opisujące otrzymanie co najmniej 3 wcześniejszych terapii, które obejmowały co najmniej jeden PI, jeden IMiD i przeciwciało monoklonalne anty-CD38 dotyczyło jedynie włączenia do II fazy).

8.4. Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego

- Badanie rejestracyjne MonumenTAL-1 jest badaniem jednoramiennym, niedostarczającym danych porównawczych do oceny korzyści wynikających z zastosowania leku.
- Do wyliczenia kosztów terapii nie uwzględniono kosztów dodatkowych, a jedynie koszt podanego leku.
- CER oszacowano na około ████████ PLN.

8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

- Ze względu na znaczne ograniczenia danych do modelowania tj. brak wykresów Kaplana-Meiera dla wartości OS i PFS w badaniu rejestracyjnym, odstąpiono od wykonania pełnej analizy farmakoekonomicznej dla ocenianego produktu leczniczego.

8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

- Zidentyfikowane niepewności dotyczące metodyki materiału dowodowego (badanie jednoramienne I/II fazy prowadzone metodą otwartej próby, krótki czas obserwacji) zwiększają niepewności wnioskowania o korzyściach klinicznych ocenianej technologii, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoekonomicznego.
- Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.

9. ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH

9.1. Populacja docelowa

Dorośli pacjenci z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej trzy wcześniejsze terapie, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anty-CD38, i u których stwierdzono progresję choroby w trakcie ostatniej terapii.

9.2. Wskaźniki oceny efektywności

- Całkowite przeżycie (ang. *overall survival*, OS); drugorzędowy punkt końcowy – definiowany jako czas od daty podania pierwszej dawki badanego leku do daty zgonu uczestnika.
- Wskaźnik odpowiedzi obiektywnych (ang. *objective response rate*, ORR); pierwszorzędowy punkt końcowy – definiowany jako odsetek uczestników, którzy osiągnęli częściową odpowiedź (ang. *partial response*, PR) lub lepszą zgodnie z kryteriami IMWG z 2016 r., a także zgodnie z oceną niezależnego komitetu oceniającego (IRC).
- Wskaźnik bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (ang. *very good partial response*, VGPR) lub lepszy definiowany jako odsetek pacjentów, którzy osiągnęli VGPR lub lepszy zgodnie z kryteriami odpowiedzi IMWG.
- Przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS) – definiowany jako czas od daty pierwszej dawki badanego leku do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby (ang. *progressive disease*, PD), zgodnie z kryteriami IMWG, lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.
- Czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR) – zdefiniowany jako czas od daty początkowego udokumentowania odpowiedzi (PR lub lepszej) do daty pierwszego udokumentowanego dowodu postępującej choroby (PD), zgodnie z kryteriami IMWG, lub zgonu z powodu PD, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.
- Czas do odpowiedzi (ang. *time to response*, TTR) – definiowany jako czas między datą podania pierwszej dawki badanego leku a pierwszą oceną skuteczności, w którym uczestnik spełnił wszystkie kryteria PR lub lepsze.
- Ujemny wskaźnik minimalnej choroby resztkowej (ang. *minimal residual disease*, MRD) – zdefiniowany jako odsetek uczestników, którzy osiągnęli status MRD do progu 10^{-5} w dowolnym punkcie czasowym po początkowej dawce talkwetamabu i przed progresją choroby lub przed rozpoczęciem kolejnej terapii.

9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne

- 12-miesięczny wskaźnik OS [%]: 75; 60 (pacjenci po wcześniejszej terapii przekierowującej limfocyty T).
- ORR [%]: 70; 65 (pacjenci po wcześniejszej terapii przekierowującej limfocyty T).
- VGPR [%]: 25; 20 (pacjenci po wcześniejszej terapii przekierowującej limfocyty T).
- Mediana PFS [miesiące]: 7,5; 5 (pacjenci po wcześniejszej terapii przekierowującej limfocyty T).
- Mediana DOR [miesiące]: 9,5; 11,5 (pacjenci po wcześniejszej terapii przekierowującej limfocyty T).
- Mediana TTR [miesiące]: 1.
- Oczekiwany odsetek pacjentów z negatywną MRD [%]:
 - 30 – czułość 10^{-5} ; 20 – czułość 10^{-6} ;
 - wcześniejsza terapia przekierowująca limfocyty T: 15 - czułość 10^{-5} ; 10 – czułość 10^{-6} .

10. PIŚMIENNICTWO

Badania pierwotne i wtórne	
MonumentTAL-1	Clinical Trials, https://clinicaltrials.gov/study/NCT04634552?term=NCT04634552&rank=1 [dostęp: 05.10.2023].
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
ESMO 2021	Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up 2021 https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753420431692?via%3Dihub [dostęp: 05.10.2023]
G-BA 2023	Bundesausschuss, G-BA, 2023, Niemcy https://www.g-ba.de/beschluesse/6235/ [dostęp 17.01.2024]
NCCN 2023	National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Multiple Myeloma, 2023 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf [dostęp: 05.10.2023]
NCPE 2023	National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE, 2023 https://www.ncpe.ie/talquetamab-talvey-hta-id-23057/# [dostęp: 17.01.2024].
NICE 2023	National Institute for Health and Care Excellence, NICE, 2023, Wielka Brytania https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta10969 [dostęp: 18.10.2023]
PGSz 2022/2023	Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych na rok 2022/23 https://hematoonkologia.pl/upload/Zalecenia%20Polskiej%20Grupy%20Szpiczakowej_lipiec%202023.pdf [dostęp: 05.10.2023]
Zorginstituut Nederland 2023	Zorginstituut Nederland, 2023, Niderlandy https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/programmas-en-samenwerkingsverbanden/horizonscan-geneesmiddelen/sluit-voor-dure-geneesmiddelen/overzicht-geneesmiddelen-in-de-sluit [dostęp: 18.10.2023]
Pozostałe publikacje	
AOTMiT AWA Empliciti, 2022	Analiza Weryfikacyjna Agencji „Wniosek o objęcie refundacją leku Empliciti (elotuzumab) w ramach programu lekowego: Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)”, 2022 https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/044/AWA/2022%2008%2003%20AWA%20OT_4231.28.2022%20Empliciti%20BIP.pdf [dostęp: 09.10.2023]
AOTMiT 25/2022	Opinia Rady Przejrzystości nr 25/2022 z dnia 21.02.2022 roku, Wykaz TLI 2022 https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2022/ORP.pdf [dostęp: 04.10.2023]
AOTMiT 35/2021	Opinia Rady Przejrzystości nr 35/2021 z dnia 22.02.2021 roku, Wykaz TLI 2021 https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/ORP.pdf [dostęp: 04.10.2023]
AOTMiT RP 3/2024	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 3/2024 z dnia 16.01.2024 roku https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/101/REK/2024%2001%2016%20BP%20RP%203_2024%20Tevcyli%20publikacja_BIP_REOPTR.pdf [dostęp 15.02.2024]
AOTMiT RP 12/2020	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 12/2020 z dnia 12.02.2020 roku https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/009/REK/Rdtl_12_2019_Darzalex_MKP_zaczerniona.pdf [dostęp: 04.10.2023]
AOTMiT 132/2022	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 132/2022 z dnia 20.12.2022 roku https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/086/REK/20221220_BP_RP_nr_132_2022_Sarclisa_publicacja_BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 04.10.2023]
AOTMiT RP 25/2022	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 25/2022 z dnia 21.03.2022 roku https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/180/REK/2022%2003%2021%20BP%20Rekomendacja%2025-2022%20Darzalex_SC_egz%20do%20wysylki_RTM_czarna_REOPTR.pdf [dostęp: 04.10.2023]
AOTMiT RP 26/2022	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 26/2022 z dnia 21.03.2022 roku https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/180/REK/2022%2003%2021%20BP%20Rekomendacja%2026-2022%20Darzalex_IV_egz%20do%20wysylki_RTM_czarna_REOPTR.pdf [dostęp: 04.10.2023]
AOTMiT RP 31/2017	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 31/2017 z dnia 2.06.2017 roku https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/038/REK/RP_31_2017_Imnovid_MKP.pdf [dostęp: 04.10.2023]
AOTMiT RP 54/2018	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 54/2018 z dnia 8.06.2018 roku https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/020/REK/RP_54_2018_Kyprolis_MKP.pdf [dostęp: 04.10.2023]
AOTMiT RP 68/2018	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 68/2018 z dnia 12.02.2020 roku https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/080/REK/RP_68_2018_Darzalex_MKP.pdf [dostęp: 04.10.2023]
AOTMiT RP 71/2019	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 71/2019 z dnia 22.08.2019 roku https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/126/REK/RP_71_2019_Ninlaro.pdf [dostęp: 04.10.2023]
AOTMiT RP 99/2019	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 99/2019 z dnia 5.11.2019 roku https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/166/REK/rp_99_2019_kyprolis_mkp_zaczerniona.pdf [dostęp: 04.10.2023]

AOTMiT 3/2024	SRP	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 3/2024 z dnia 15.01.2024 roku https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/101/SRP/U_401_3_5_15012024_s_3_Tecvayli_teclista_mabum_w%20ref_zacz.pdf [dostęp: 15.02.2024]
AOTMiT 101/2019	SRP	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 101/2019 z dnia 4.11.2019 roku https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/166/SRP/U_44_455_191104_s_101_KYPROLIS_karfiliz_omib_w_ref.pdf [dostęp: 04.10.2023]
AOTMiT 130/2022	SRP	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 130/2022 z dnia 19.12.2022 roku https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/086/SRP/U_50_324_s_130_Sarclisa_izatuksymab_art_35_uwagi.pdf [dostęp: 04.10.2023]
AOTMiT 155/2019	SRP	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 155/2019 z dnia 3.06.2019 roku https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/114/ORP/U_21_202_190603_o_155_peginterferon_alfa_2a_2b_off_label.pdf [dostęp: 04.10.2023]
AOTMiT 25/2020	SRP	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 25/2020 z dnia 10.02.2020 roku https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/009/ORP/U_6_42_200210_o_25_DARZALEX_daratum_abum_szczyzak_mnogi_RDTL_zacz.pdf [dostęp: 04.10.2023]
AOTMiT 26/2022	SRP	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 26/2022 z dnia 21.03.2022 roku https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/180/SRP/U_12_79_21032022_s_26_Darzalex_daratum_umab_dozylny_w_ref_zacz_REOPTR.pdf [dostęp: 04.10.2023]
AOTMiT 27/2022	SRP	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 27/2022 z dnia 21.03.2022 roku https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/180/SRP/U_12_80_21032022_s_27_Darzalex_daratum_umab_podsk%C3%B3rny_w_ref_zacz_REOPTR.pdf [dostęp: 04.10.2023]
AOTMiT 50/2017	SRP	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 50/2017 z dnia 29.05.2017 roku https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/038/SRP/U_21_175_170529_stanowisko_50_IMNOVID_1mg_art_35-2.pdf [dostęp: 04.10.2023]
AOTMiT 51/2017	SRP	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 51/2017 z dnia 29.05.2017 roku https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/038/SRP/U_21_176_170529_stanowisko_51_IMNOVID_2mg_art_35-2.pdf [dostęp: 04.10.2023]
AOTMiT 52/2017	SRP	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 52/2017 z dnia 29.05.2017 roku https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/038/SRP/U_21_177_170529_stanowisko_52_IMNOVID_3mg_art_35-2.pdf [dostęp: 04.10.2023]
AOTMiT 53/2017	SRP	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 53/2017 z dnia 29.05.2017 roku https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/038/SRP/U_21_178_170529_stanowisko_53_IMNOVID_4mg_art_35-2.pdf [dostęp: 04.10.2023]
AOTMiT 55/2018	SRP	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 55/2018 z dnia 4.06.2018 roku https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/020/SRP/U_21_176_180604_stanowisko_55_KYPROLIS_w_ref.pdf [dostęp: 04.10.2023]
AOTMiT 69/2018	SRP	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 69/2018 z dnia 16.07.2018 roku https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/080/SRP/U_26_252_180716_stanowisko_69_Darzalex_w_ref.pdf [dostęp: 04.10.2023]
AOTMiT 73/2019	SRP	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 73/2019 z dnia 19.08.2019 roku https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/126/SRP/U_33_332_190819_s_73_NINLARO_ixazomi_bum_w_ref.pdf [dostęp: 04.10.2023]
AOTMiT 90/2016	SRP	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 90/2016 z dnia 22.08.2016 roku https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/146/SRP/U_327_20160822_stanowisko_90_Farydak_1_0mg_w_ref.pdf [dostęp: 04.10.2023]
AOTMiT 91/2016	SRP	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 91/2016 z dnia 22.08.2016 roku https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/146/SRP/U_328_20160822_stanowisko_91_Farydak_1_5mg_w_ref.pdf [dostęp: 04.10.2023]
AOTMiT TLI 2023		Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Opracowanie Analityczne, Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2023, Carvykti https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2023/6_Carvykti_reoptr.pdf [dostęp: 12.10.2023]
AOTMiT TLI 2023		Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Opracowanie Analityczne, Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2023, Tecvayli https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2023/27_Tecvayli_reoptr.pdf [dostęp: 19.10.2023]
Biomedtracker		https://www.biomedtracker.com/ [dostęp: 06.10.2023]
ChPL Talvey		Charakterystyka Produktu Leczniczego Talvey https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/talvey-epar-product-information_en.pdf [dostęp: 27.09.2023]
Clinical Trials		https://clinicaltrials.gov/ [dostęp: 05.10.2023]
EPAR Talvey		European Public Assessment Report Talvey https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/talvey-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 27.09.2023]
EudraVigilance		Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html [dostęp: 09.10.2023]
FDA FAERS		FDA Adverse Event Reporting System, https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis [data dostępu 09.10.2023]

Ghanem 2022	B. Ghanem, L. Shi, The Economic Burden of CAR T Cell Therapies Ciltacabtagene Autoleucl and Idecabtagene Vicleucl for the Treatment of Adult Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma in the US, wrzesień 2022, https://doi.org/10.1007/s40259-022-00557-3 [dostęp: 12.10.2023]
Globocan	https://gco.iarc.fr/ [dostęp: 12.10.2023]
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów, https://onkologia.org.pl/pl [dostęp: 12.10.2023]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30.08.2023 https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-30-sierpnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2023-r [dostęp: 06.10.2023]
PTOK 2020	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Szpiczak Plazmocytowy, 2020 http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.9.%20Szpiczak_plazmocytowy_200520.pdf [dostęp: 03.10.2023]
WHO, VigiAccess	WHO VigiAccess Database, https://vigiaccess.org/ [dostęp: 09.10.2023]
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, https://www.urpl.gov.pl/pl/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa [data dostępu 09.10.2023]

11. ZAŁĄCZNIKI

11.1. Fragmenty EPAR

Epidemiology

Multiple myeloma (MM) is a rare and incurable plasma cell neoplasm which typically affects adults mostly over 60 years of age. The median age at diagnosis is 65–70 years; MM is very rare in patients younger than 40 years old (2% of cases). MM accounts for 1%-1.8% of all cancers and is the second most common haematological malignancy (after non-Hodgkin's lymphoma [NHL]) with an estimated incidence in Europe of 4.5-6/100 000/year, with approximately 176.404 new MM cases and 117,077 deaths due to MM anticipated in 2020 worldwide (The Global Cancer Observatory 2020). MM is characterised by the increased proliferation of malignant monoclonal plasma cells in the bone marrow, with the subsequent bone marrow failure due to replacement of normal bone marrow haematopoiesis, the over-production of monoclonal immunoglobulins (M-protein, either intact immunoglobulins and/or free light chains [FLC]) which could be detected in the serum or urine, and finally the presence of systemic symptoms named as CRAB (hyperCalcemia, Renal impairment, Anaemia and Bone lesions). Increased susceptibility to infections (immunoparesis) and neurological complications are also present (Palumbo 2011). Drug resistance to prior regimens in patients with relapsed/refractory (RR) MM is due to continuous changes in the disease biology, in which a higher proportion of malignant cells are expressing a more aggressive, highly proliferative phenotype over time (Anderson, 2008).

Clinical presentation, diagnosis and stage/prognosis

Multiple myeloma, a malignant disorder of the plasma cells characterised by uncontrolled and progressive proliferation of a plasma cell clone, and accounts for approximately 10% of haematological malignancies (Rodriguez-Abreu 2007; Rajkumar 2011). The proliferation of the malignant clonal plasma cells leads to subsequent replacement of normal bone marrow haematopoietic precursors and overproduction of monoclonal paraproteins (M-proteins). Characteristic hallmarks of multiple myeloma include osteolytic lesions, anaemia, increased susceptibility to infections, hypercalcemia, renal insufficiency or failure, and neurological complications (Palumbo 2011). Profound intra-tumoral heterogeneity is observed throughout the disease course but is especially problematic after multiple Assessment report EMA/365426/2023 Page 13/155 lines of treatment. The coexistence of different tumour subclones displaying different drug sensitivities contributes to both progression of disease and development of drug resistance (Barlogie 2014). The course of MM is characterised by a period of disease control after initial therapy followed by progression, typically with subsequently shorter periods of response and relapse with each successive therapy (Moreau, 2017).

Management

The treatment landscape for relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM) has changed in recent years. Current treatment of MM includes glucocorticoids, chemotherapy, primarily alkylating agents, high dose chemotherapy followed by ASCT, proteasome inhibitors (PIs, such as bortezomib, carfilzomib and ixazomib), immunomodulatory agents (such as thalidomide, lenalidomide and pomalidomide), monoclonal antibodies ((mAbs), such as daratumumab, isatuximab and elotuzumab) and the histone deacetylase inhibitor panobinostat. Common standard regimens include either a PI or an IMiD in combination with dexamethasone with or without a monoclonal antibody such as daratumumab. The triplet combination of bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone (VRd) is a standard of Comprehensive Cancer Network (NCCN) and European Society of Medical Oncology (ESMO) treatment guidelines (NCCN 2020 and Moreau 2017). Newer classes of medications including XPO1 inhibitors (selinexor) and antibody drug conjugates targeting BCMA (belantamab mafodotin-blmf) have recently been approved by the US food and drug administration (FDA), but have limited therapeutic activity and substantial toxicity.

Belantamab mafodotin-blmf is a humanised IgG1k monoclonal antibody conjugated with a cytotoxic agent, maleimidocaproyl monomethyl auristatin F (mcMMAF) that binds to BCMA on myeloma cell surfaces causing cell cycle arrest and inducing antibody-dependent cellular cytotoxicity. Belantamab mafodotin-blmf was recently approved on the basis of the Phase 2, open-label DREAMM-2 study designed to evaluate the efficacy and safety of belantamab mafodotin monotherapy in patients with RRMM who had 4 or more prior lines of treatment, were refractory to a PI, an IMiD, and had failed treatment with an anti-CD38 antibody. The ORR of DREAMM-2 as assessed by IRC was 32% (97.5% CI: 20.8, 42.6). The achieved responses were deep, with more than half of responders (60%) achieving VGPR or better (Lonial 2020).

Early data for idecabtagene vicleuceL, a BCMA-directed CAR-T immunotherapy, indicated that BCMA CAR-T therapy could lead to an ORR of approximately 85%, a complete response (CR) rate of 45%, and median PFS of 11.8 months (Raje 2019). Of the 128 subjects who were infused with idecabtagene vicleuceL, the ORR was 73.4% for all doses tested and 82% for subjects treated with 450 x 10⁶ CARpositive T cells or higher. The rate of CR/sCR

was 31%. The median PFS was 8.6 months. Eighty-four percent of the subjects experienced cytokine release syndrome that was generally mild (Munshi 2020). Most recently, data for idecabtagene vicleucel showed an ORR of approximately 73%, CR rate of 33%, a median PFS of 8.8 months, a median DoR of 10.7 months, and a median OS of 19.4 months (Munshi 2021). On 18 August 2021, idecabtagene vicleucel received EMA conditional approval for the treatment of adult patients with relapsed and refractory multiple myeloma who have received at least three prior therapies, including an immunomodulatory agent, a proteasome inhibitor and an anti-CD38 antibody and have demonstrated disease progression on the last therapy.

Finally, on 24 August, teclistamab, a bispecific antibody against BCMA and cluster of differentiation 3 (CD3) receptors, received EMA conditional approval for the treatment of adult patients with relapsed and refractory multiple myeloma, who have received at least three prior therapies, including an immunomodulatory agent, a proteasome inhibitor, and an anti-CD38 antibody and have demonstrated disease progression on the last therapy.

11.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Tabela 21. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z opornym na leczenie/nawrotowym szpiczakiem mnogim

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
<p>Polska Grupa Szpiczakowa</p> <p>(PGSz) 2022/23 Polska</p> <p>Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej_lipiec 2023.pdf (hematoonkologia.pl)</p>	<p>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii pacjentów leczonych więcej niż trzema liniami leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • belantamab mafodotin; • terapia CAR-T: <ul style="list-style-type: none"> ○ idekabtagen wicleucel (ide-cel); ○ ciltakabtagen autoleucel (cilta-cel); • teclistamab; • selinexor; • udział w badaniach klinicznych, w tym szczególnie obejmujących immunoterapię. <p>W wytycznych nie podano poziomów jakości dowodów naukowych.</p>
<p>European Society for Medical Oncology</p> <p>ESMO 2021 Europa</p> <p>https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753420431692?via%3Dihub</p>	<p>TREATMENT OF RELAPSED/REFRACTORY PATIENT</p> <p>Recommendations for multiple myeloma patients at third and subsequent lines of treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • daratumumab, carfilzomib/dexamethasone (DaraKd) [I, A], isatuximab, pomalidomide/dexamethasone (IsaPd) [I, A], isatuximab, carfilzomib/dexamethasone (IsaKd) [I, A] and elotuzumab, pomalidomide/dexamethasone (EloPd) [II, B] a - patients who have been exposed or are refractory to both bortezomib and lenalidomide; • patients with t(11;14), who are refractory to lenalidomide and are PI-sensitive may be treated with venetoclax, bortezomib/dexamethasone (VenVd) [I, A], if available; • selinexor/dexamethasone (Sd) or belantamab mafodotin monotherapy - for triple-class refractory patients. <p><i>Levels of evidence:</i> I - Evidence from at least one large randomized control trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomized trials without heterogeneity II - Small randomized trials or large randomized trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity</p> <p><i>Grades of recommendation:</i> A - Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended B - Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended</p> <p>The highest grades of the ESMO-MCBS in the curative setting are A and B and in the non-curative setting 5 and 4 which indicate a substantial magnitude of clinical benefit.</p>
<p>National Comprehensive Cancer Network</p> <p>NCCN 2023 Stany Zjednoczone</p> <p>myeloma.pdf (nccn.org)</p>	<p>Recommendations for patients with relapsed/refractory disease after 3 prior therapies. After at least four prior therapies, including an anti-CD38 monoclonal antibody, a proteasome inhibitor (PI), and an immunomodulatory drug (IMiD):</p> <ul style="list-style-type: none"> • CAR T-cell Therapy: <ul style="list-style-type: none"> ○ ciltacabtagene autoleucel; ○ decabtagene vicleucel. • Bispecific Antibodies: <ul style="list-style-type: none"> ○ elranatamab-bcmm; ○ talquetamab-tgvs;

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> o teclistamab-cqy. • Belantamab mafodotin-blmf (if available). <p>After at least four prior therapies and whose disease is refractory to at least two PIs, at least two immunomodulatory agents, and an anti-CD38 monoclonal antibody:</p> <ul style="list-style-type: none"> • selinexor/dexamethason. <p>Other recommended regimens after three prior therapies:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bendamustine; • bendamustine/bortezomib/dexamethasone; • bendamustine/carfilzomib/dexamethasone; • bendamustine/lenalidomide/dexamethasone; • high-dose or fractionated cyclophosphamide. <p>All recommendations are category 2A unless otherwise indicated. Categories for recommendations:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate; • Category 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.3. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych

Tabela 22. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących talkwetamabu

Pivot I	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
TAK	A Phase 1/2, First-in-Human, Open-Label, Dose Escalation Study of Talquetamab, a Humanized GPRC5D x CD3 Bispecific Antibody, in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (NCT04634552)	II	Rekrutuje	Czwarta lub każda kolejna	1.02.2021	27.08.2023	13.04.2026	320	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04634552?intr=Talquetamab&page=1&rank=2&tab=table	Brak
bd	Talquetamab Consolidation After BCMA CART Cell Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (NCT06066346)	II	Rekrutuje	Piąta lub kolejna	27.09.2023	10.2026 r.	10.2026	17	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06066346?intr=Talquetamab&page=1&rank=1&tab=table	Brak
NIE	A Phase 1, First-in-Human, Open-Label, Dose Escalation Study of Talquetamab, a Humanized GPRC5D x CD3	I	Rekrutuje	Kolejna (po wszystkich dostępnych, ustalonych terapiach MM)	16.12.2017	07.07.2022	03.03.2025	320	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03399799?intr=Talquetamab	Brak

Pivota I	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji i wyników
	Bispecific Antibody, in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (NCT03399799)								&page=1&rank=3	
bd	A Phase 1 Study of JNJ-64407564, a Humanized GPRC5D * CD3 Bispecific Antibody in Japanese Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (NCT04773522)	I	Rekrutuje	Kolejna (po wszystkich dostępnych, ustalonych terapiach MM)	20.05.2021	31.12.2024	31.12.2024	15	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04773522?intr=Talquetamab&page=1&rank=6	Brak

bd – brak danych

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>, [dostęp: 05.10.2023].

11.4. Strategia wyszukiwania

Tabela 23. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Talvey w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 17.01.2024)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	talquetamab OR Talvey	7
#2	multiple myeloma OR plasma-cell myeloma OR plasma cell myeloma OR plasmacell myeloma	6 770
#3	#1 AND #2	7

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 24. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Talvey w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 17.01.2024)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized" OR "placebo" OR "clinical trials as topic" OR "randomly" OR "trial"	2 116 176
#2	talquetamab OR Talvey	30
#3	"multiple myeloma" OR "plasma-cell myeloma" OR "plasma cell myeloma" OR "plasmacell myeloma"	62 408
#4	#1 AND #2 AND #3	8

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

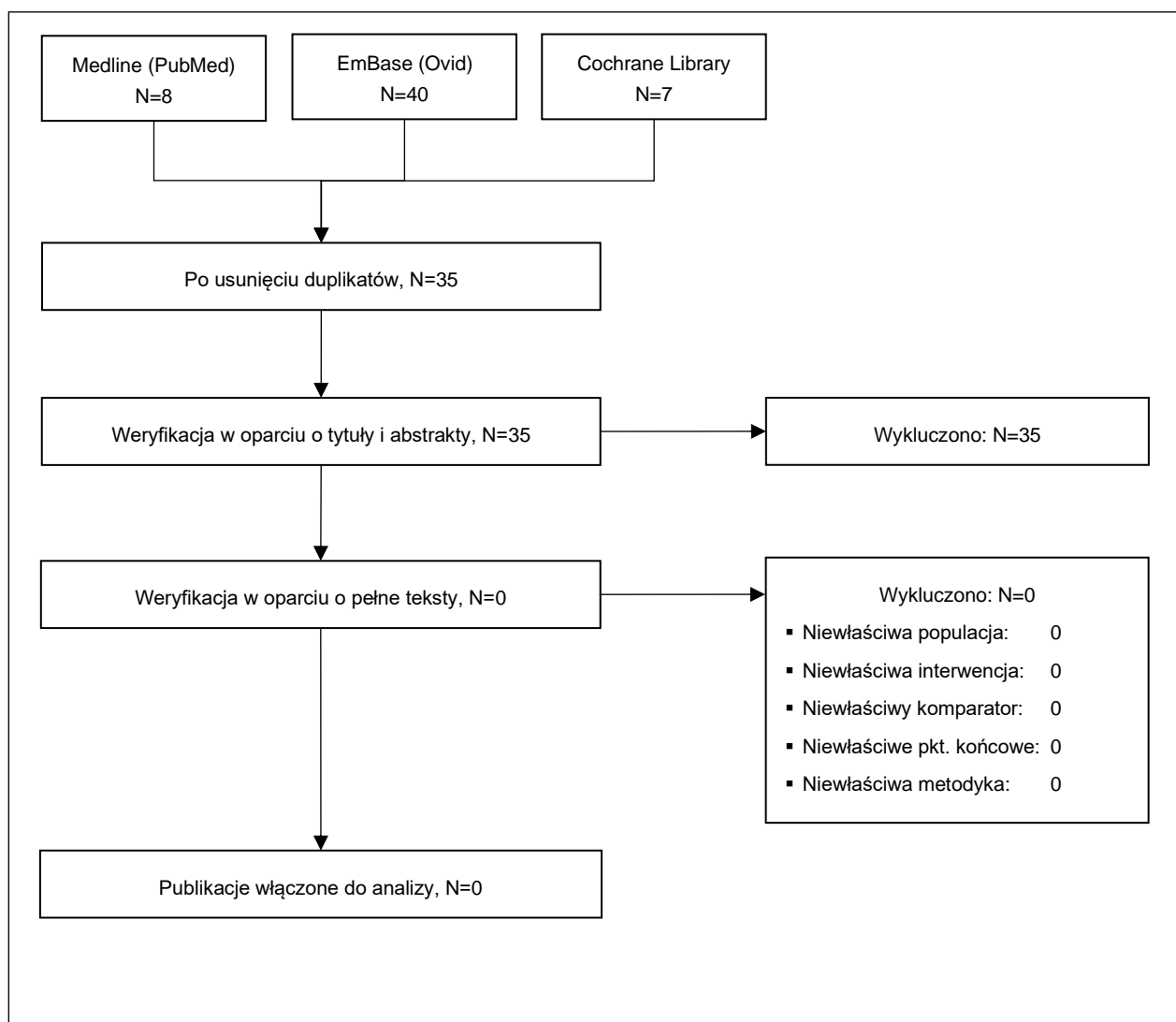
Tabela 25. Strategia wyszukiwania doniesień dla leku Talvey w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 17.01.2024)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"random*".af.	2 298 417
#2	randomized controlled trial.af.	1 088 383
#3	controlled clinical trial.af.	502 704

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#4	placebo.af.	534 696
#5	clinical trials.af.	530 748
#6	(talquetamab OR Talvey).af.	162
#7	(multiple myeloma OR plasma-cell myeloma OR plasma cell myeloma OR plasmacell myeloma).af.	110 050
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	3 032 865
#9	#6 AND #7 AND #8	40

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.5. Diagram selekcji publikacji



Rysunek 1. Diagram selekcji publikacji dla doniesień naukowych dla leku Talvey

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

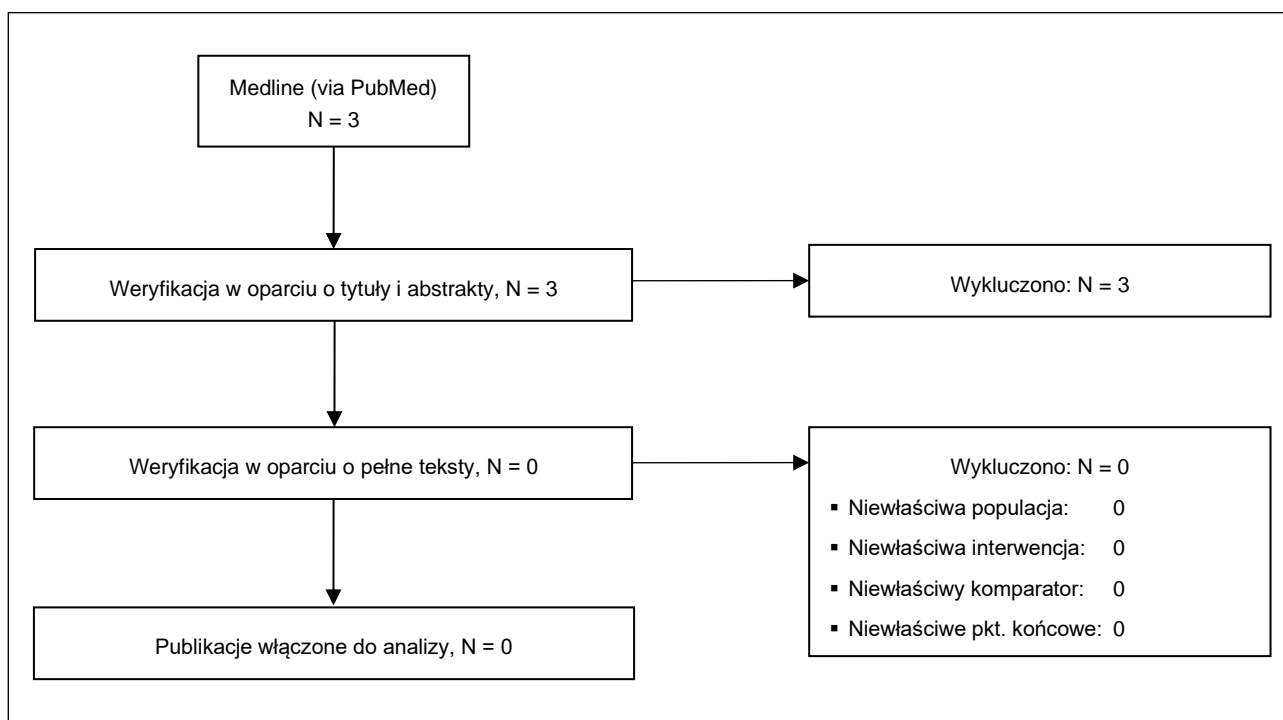
11.6. Strategia wyszukiwania HTA

Tabela 26. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline via PubMed dla leku Talvey [data ostatniego wyszukiwania 16.01.2024]

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)	1 748 347
#2	talquetamab OR Talvey	30
#3	#1 AND #2	3

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.7. Diagram selekcji HTA



Rysunek 2. Diagram selekcji publikacji dla analiz ekonomicznych dla leku Talvey

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.