

Warszawa, 18.10.2024 r.

Sz.P.

Daniel Rutkowski

Prezes Agencji Oceny Technologii
Medycznych i Taryfikacji

Znak sprawy: OT.423.1.55.2024.3.KP

Nr ref: JC/MEA/77/10/2024

Dotyczy: uzupełnienia analiz względem niezgodności wskazanych w piśmie z dnia 12 września 2024 r. znak OT.423.1.55.2024.3.KP – lek Talvey, zlecenie nr 161/2024 w BiP.

Szanowny Panie Prezesie,

w nawiązaniu do pisma z dnia 12 września 2024 r. znak: OT.423.1.55.2024.3.KP, odnoszącego się do niezgodności analiz HTA przedłożonych dla produktów leczniczych:

- **Talvey (Talquetamabum), 3 mg, roztwór do wstrzykiwań, fiol. 1,5 ml, GTIN: 05413868122503;**
- **Talvey (Talquetamabum), 40 mg, roztwór do wstrzykiwań, fiol. 1 ml, GTIN: 05413868122510;**

względem wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2023 r., niniejszym przedstawiam odpowiedzi na uwagi zawarte ww. piśmie:

1. Dotyczy aktualności przedstawionej w analizach informacji

Odp.

W analizach wykorzystano dane z najbardziej aktualnych zarządzeń NFZ, w szczególności:

- odnośnie do zarządzenia dot. programów lekowych: jak wskazano w analizie ekonomicznej uwzględniono „Zarządzenie Nr 175/2023/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe (z późniejszymi zmianami)” – a zatem z uwzględnieniem zmian do Zarządzenia 175/2023/DGL wprowadzonych we wskazanym przez Agencję Zarządzeniu 183/2023/DGL (a także w Zarządzeniu 7/2024/DGL),

- odnośnie do zarządzenia dot. chemioterapii: w analizie ekonomicznej wskazano jako referencję Zarządzenie 10/2024/DGL. W Zarządzeniu tym faktycznie wprowadzono zmiany w ramach Zarządzenia 35/2024/DGL. Zmiany te nie dotyczyły jednak kosztów uwzględnionych w analizie, zatem nie wpłynęły na aktualność informacji w analizach.
- odnośnie do danych Globocan – analizę problemu decyzyjnego uzupełniono o najnowsze dane (APD, Rozdz. 2.2.1, str. 13, Tabela 2., Tabela 3.). Dane te nie wpływają na oszacowania przedstawione w analizie wpływu na budżet ze względu na zbyt wysoki poziom ogólności w stosunku do definicji populacji docelowej.

2a) Dotyczy materiałów źródłowych

Odp.

Materiały źródłowe do danych nieopublikowanych zostaną przekazane wraz niniejszym pismem i z bibliografią do raportu HTA.

2b) Dotyczy opublikowanych przeglądów systematycznych

Odp.

Przeprowadzono analizę i selekcję opublikowanych przeglądów systematycznych wymienionych w piśmie OT.423.1.55.2024.3.KP. Spośród wymienionych 3 publikacji, 2 zostały już wcześniej włączone do AKL, a 1 nie spełnia kryteriów kwalifikacji. Szczegóły tej analizy przedstawia poniższa tabela (Tabela 1).

Tabela 1.

Weryfikacja wymienionych w piśmie OT.423.1.55.2024.3.KP opublikowanych przeglądów systematycznych

Publikacja	Opis
Noori 2023 ¹ Khanam 2023 ²	Publikacje Noori 2023 i Khanam 2023 są już ujęte w załączonej do złożonego wniosku refundacyjnego AKL – znajdują się w Tabeli 4. AKL (referencja nr 40 i 39) na stronie 24. Ponadto publikacje opisano w rozdziale 5. AKL „Opublikowane przeglądy systematyczne” na stronie 77 i 78.

¹ Noori M.; Yazdanpanah N.; Safety and efficacy of T-cell-redirecting bispecific antibodies for patients with multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis, Noori et al. Cancer Cell International (2023) 23:193 <https://doi.org/10.1186/s12935-023-03045-y>;

² Khanam, R.; Ashruf, O.S.; Waqar, S.H.B.; Shah, Z.; Batool, S.; Mehreen, R.; Pachika, P.; Roksana, Z.; Rehman, M.E.U.; Anwer, F. The Role of Bispecific Antibodies in Relapsed Refractory Multiple Myeloma: A Systematic Review. Antibodies 2023, 12, 38. <https://doi.org/10.3390/antib12020038>;

Publikacja	Opis
Wang 2024 ³	Publikacja Wang 2024 nie spełnia kryteriów włączenia do AKL ze względu na interwencję. W ramach publikacji zaprezentowano wyniki przeglądu systematycznego i metaanalizy sieciowej, które nie odnoszą się odrębnie do skuteczności samego talkwetamabu. W 2 włączonych do AKL przeglądach systematycznych talkwetamab jest opisany w odrębnym rozdziale (Khanam 2023) lub jest jedynym analizowanym przeciwciałem bispecyficznym nieukierunkowanym na BCMA (Noori 2023). Pomimo, że przegląd systematyczny Wang 2024 nie spełnia kryteriów włączenia do AKL należy zwrócić uwagę, że zaprezentowane w nim wyniki dla przeciwciał bispecyficznymi nieukierunkowanymi na BCMA* dotyczące odsetków pacjentów z odpowiedzią na leczenie (74%) są spójne z wynikami badania MonumentAL-1 (72–74%) i wnioskami z AKL.

*Talkwetamab jest przedstawicielem tego typu przeciwciał.

2c) Dotyczy braku informacji o kohorcie D z badania MonumentAL-1

Odp.

Na podstawie weryfikacji publikacji (w tym także protokołu) do włączonego w ramach AKL badania MonumentAL-1 nie odnaleziono informacji o kohorcie D. Najprawdopodobniej w piśmie OT.423.1.55.2024.3.KP odniesiono się do braku opisu kohorty B.

Kohorta B uwzględniała pacjentów stosujących wcześniej leczenie ukierunkowane na limfocyty T tj. terapię CAR-T i/lub przeciwciała bispecyficzne. Należy zaznaczyć, że w momencie przeprowadzania analiz HTA, które zostały dołączone do wniosku refundacyjnego dla produktu Talvey nie było dostępnego w Polsce żadnego leczenia ukierunkowanego na limfocyty T, w tym terapii CAR-T lub przeciwciał bispecyficznymi co zostało wskazane w AKL, w Rozdz.3.3.1 (str. 30). Wobec powyższego pacjenci z kohorty B nie odpowiadali chorym w polskich warunkach i nie zostali włączeni do AKL. W AKL przedstawiono wyniki badania MonumentAL-1 z uwzględnieniem kohorty A oraz kohorty C. W obu uwzględnionych kohortach uwzględniono pacjentów po ≥ 3 liniach leczenia, w tym z zastosowaniem inhibitora proteasomu, leku immunomodulującego i przeciwciała anty-CD38, nieleczonych wcześniej terapią ukierunkowaną na limfocyty T, nieeksponowanych na leczenie ukierunkowane na limfocyty T.

W poniższych tabelach (Tabela 2, Tabela 3) przedstawiono krótką charakterystykę oraz wyniki skuteczności talkwetamabu w kohorcie B w zestawieniu z wynikami kohorty A i C prezentowanymi w AKL dołączonej do wniosku refundacyjnego.

Należy zaznaczyć, że wyniki dla kohorty C były spójne z wynikami uzyskanymi w kohorcie A i B. Talkwetamab wykazuje dobrą skuteczność u pacjentów stosujących wcześniej leczenie ukierunkowane na limfocyty T (anty-BCMA, anty-B cell maturation antygen lub T-cell redirection therapy).

³ Wang X, Zhao A, Zhu J and Niu T (2024) Efficacy and safety of bispecific antibodies therapy for relapsed or refractory multiple myeloma: a systematic review and metaanalysis of prospective clinical trials. Front. Immunol. 15:1348955. doi:10.3389/fimmu.2024.1348955

Tabela 2.
Charakterystyka pacjentów z kohorty C badania MonumenTAL-1⁴

Charakterystyka/ kryterium		Pacjenci stosujący wcześniej leczenie ukierunkowanym na limfocyty T ⁵
N		51
Wiek w latach; mediana (zakres)		61 (38–78)
Płeć męska (%)		61%
Komórki plazmocytowe w szpiku (%)	≥60%	17%
Plazmocytoma pozaszpikowa (%)		31%
Profil cytogenetyczny wysokiego ryzyka (%)		41%
Stopień zaawansowania choroby wg ISS (%)	I	47%
	II	35%
	III	18%
Liczba wcześniejszych linii leczenia: mediana (zakres)		6 (3–15)
Czas od diagnozy w latach: mediana (zakres)		6,3 (1,7–19,6)
Wcześniejsza ekspozycja na terapię (%)	3 klasy leków	100%
	5 różnych leków	78%
Wcześniejsz stosowane leki (%)	Belantamab	12%
	Przeciwciała bispecyficzne	31%
	CAR-T	67%
Oporność na wcześniejszą terapię (%)	Inhibitor proteasomu	90%
	Środek immunomodulujący	96%
	Przeciwciało monoklonalne anty-CD38	96%
	Belantamab	8%
	3. klasy leków	84%
	5. różnych leków	41%
	Oporność na ostatnią linię leczenia	61%

⁴ Touzeau C, Schinke C, Minnema M, Van De Donk N, Rodríguez-Otero P, Mateos M, Rasche L, Ye J, Vishwamitra D, Ma X, Qin X, Campagna M, Masterson T, Hilder B, Tolbert J, i in. (2023) Pivotal Phase 2 MonumenTAL-1 Results of Talquetamab, a GPRC5D×CD3 Bispecific Antibody, for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. the European Hematology Association (EHA) 2023 Hybrid Congress. Dostęp: <https://www.congresshub.com/Oncology/EHA2023/Talquetamab/Touzeau>

⁵ Pacjenci z kohorty C stosowali talkwetamab zarówno w dawce 0,4 mg/kg QW jak i 0,8 mg/kg Q2W.

Tabela 3.
Najważniejsze wyniki skuteczności TAL stosowanego u pacjentów z kohort A, B i C badania MonumentAL-1⁶

Punkt końcowy	Pacjenci bez wcześniejszego leczenia ukierunkowanego na limfocyty T		Pacjenci stosujący wcześniej leczenie ukierunkowanym na limfocyty T ⁷ (kohorta B)
	Kohorta A: 0,4 mg/kg QW	Kohorta C: 0,8 mg/kg Q2W	
N	143	145	51
Mediana okresu obserwacji	18,8 mies.	12,7 mies.	14,8 mies.
Mediana PFS [95% CI]	7,5 mies. [5,7; 9,4]	14,2 mies. [9,6; NR]	5,1 mies. [3,4; 12,3]
Estymowany odsetek pacjentów z PFS w 12.mies. leczenia	35%	54%	38%
Estymowany odsetek pacjentów z OS w 12.mies. leczenia	76%	77%	63%
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR; sCR + CR + VGPR + PR)	106/143 (74%)	104/145 (72%)	33/51 (65%)

2d) Dotyczy punktu końcowego CBR

Odp.

Przeprowadzono weryfikację publikacji (w tym także protokołów) do włączonych w ramach AKL badań. W wyniku powyższej weryfikacji w protokole do badania MonumentAL-1 (publikacja Chari 2022 protocol, str. 6) zidentyfikowano informację o planowanej analizie ocenie punktu końcowego CBR (ang. *clinical benefit rate*). Wobec powyższego uzupełniono odpowiednio charakterystykę tabelaryczną badania MonumentAL-1 (Aneks B.1, str. 134 i 135 AKL). Zweryfikowano także inne badania włączone do AKL pod kątem kompletności danych dotyczących raportowanych punktów końcowych.

Należy zaznaczyć, że we publikacjach do włączonego do badania MonumentAL-1 jak i do pozostałych badań nie odnaleziono wyników CBR. Niemniej opierając się na przedstawionej w protokole do badania MonumentAL-1 definicji CBR (publikacja Chari 2022 protocol, str. 56: odsetek pacjentów z co najmniej minimalną odpowiedzią na leczenie; ORR + MR) przeprowadzono własne obliczenia dla omawianego punktu końcowego w badaniu MonumentAL-1. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 4). Uzyskane wyniki dla CBR były zbliżone (dawka 0,4 mg/kg QW) lub identyczne (dawka 0,8 mg/kg Q2W) względem uzyskanych w badaniu MonumentAL-1 wartości ORR.

⁶ Touzeau C, Schinke C, Minnema M, Van De Donk N, Rodríguez-Otero P, Mateos M, Rasche L, Ye J, Vishwamitra D, Ma X, Qin X, Campagna M, Masterson T, Hilder B, Tolbert J, i in. (2023) Pivotal Phase 2 MonumentAL-1 Results of Talquetamab, a GPRC5D×CD3 Bispecific Antibody, for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. the European Hematology Association (EHA) 2023 Hybrid Congress. Dostęp: <https://www.congresshub.com/Oncology/EHA2023/Talquetamab/Touzeau>

⁷ Pacjenci z kohorty B stosowali talkwetamab zarówno w dawce 0,4 mg/kg QW.

Tabela 4.

Ogólna odpowiedź na leczenie, minimalna odpowiedź na leczenie i obliczony na ich podstawie wskaźnik korzyści klinicznej (CBR) u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TAL w ramach badania I i II fazy MonumentAL-1

Punkt końcowy	0,4 mg/kg QW		0,8 mg/kg Q2W	
	Mediana okresu obserwacji	n/N (%)	Mediana okresu obserwacji	n/N (%)
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR; sCR + CR + VGPR + PR)	18,8 mies. ^c	106/143 (74%)	12,7 mies. ^c	104/145 (72%)
Minimalna odpowiedź (MR)	18,8 mies. ^c	2/143 (1%)	12,7 mies. ^c	0/145 (0%)
Wskaźnik korzyści klinicznej (CBR; ORR + MR)^b	18,8 mies. ^c	108/143 (76%)	18,8 mies. ^c	104/145 (72%)

a) Dane pochodzą z raportu EMA (cut-off: 17. stycznia 2023 roku). EMA. (2023) Assessment report Talvey International non-proprietary name: talquetamab Procedure No. EMEA/H/C/005864/0000. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/talvey-epar-public-assessment-report_en.pdf

b) Obliczenia własne na podstawie definicji CBR.

2e) Dotyczy kwalifikacji badań spełniających kryteria włączenia

Odp.

Przeprowadzono analizę i selekcję badań wymienionych w piśmie OT.423.1.55.2024.3.KP.

Spośród 9 wymienionych w piśmie publikacji, 1 spełniała kryteria włączenia i została uzupełniona w AKL. Pozostałe 8 publikacji nie spełniały kryteriów włączenia do AKL. Szczegóły analizy przedstawiono poniżej.

Tabela 5.

Pozycje opublikowane przed datą złożenia wniosku refundacyjnego

Publikacja	Opis
Shrestha 2024 ⁸	<p>Badanie nie spełnia kryteriów włączenia do niniejszej analizy ze względu na:</p> <ul style="list-style-type: none"> populację: w badaniu uwzględniono wyłącznie pacjentów leczonych uprzednio talkwetamabem , interwencję: analizowano skuteczność i bezpieczeństwo innego przeciwciała bispecyficznego niż talkwetamab.

⁸ Shrestha A.; Alzubi M.; Alrawabdeh J.; B-cell maturation antigen-based therapies post-talquetamab in relapsed or refractory multiple myeloma, eJHaem. 2024;5:554–559. DOI: 10.1002/jha2.896

Publikacja	Opis
Jakubowiak 2023 ⁹	<p>Badanie nie spełnia kryteriów włączenia do AKL ze względu na:</p> <ul style="list-style-type: none"> populację: w badaniu brali udział pacjenci stosujący wcześniej terapię ukierunkowaną na limfocyty T, a więc pacjenci z kohorty B badania MonumentAL-1. Należy zaznaczyć, że w momencie prac nad AKL nie było dostępnego żadnego leczenia ukierunkowanego na limfocyty T, w tym terapii CAR-T lub przeciwciał bispecyficznych co zostało wskazane w AKL, w Rozdz.3.3.1 (str. 30). W związku z powyższym przedstawiona w publikacji Jakubowiak 2023 populacja nie odpowiada warunkom polskim w zakresie wcześniejszego leczenia pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym. <p>Niemniej uzyskane wyniki w zakresie odpowiedzi na leczenie (ORR=66%) u pacjentów stosujących wcześniej terapię ukierunkowaną na limfocyty T wskazują na skuteczność talkwetamabu w tej grupie pacjentów co przedstawiono w punkcie 2c niniejszego pisma, w którym szerzej przedstawiono wyniki dla kohorty B badania MonumentAL-1.</p>
Schinke 2023 ¹⁰	<p>Publikacja prezentująca wyniki badania MonumentAL-1 dotyczące jakości życia pacjentów, która została opublikowana przed złożeniem wniosku o refundację.</p> <p>Wyniki zawarte w publikacji Schinke 2023 obejmują dłuższy okres obserwacji niż wcześniej uwzględniony w ocenie jakości życia pacjentów z badania MonumentAL-1, a ponadto uwzględnia wcześniej nieraportowane wyniki dla pacjentów stosujących TAL w dawce 0,8 mg/kg QW. Publikacja spełnia kryteria włączenia do AKL – jej wyniki zostały przedstawione w AKL (Rozdz. 4.1.7; str. 57–61 i Rozdz. 4.3.7; str. 75–76). Odpowiednio uzupełniono także wyniki przeszukania AKL (Rozdz. 3.1; str. 23–26). Uzupełnione dane z publikacji Schinke 2023 potwierdzają wcześniej raportowane występowanie poprawy jakości życia pacjentów leczonych talkwetamabem względem wartości wyjściowych w tym klinicznie istotną poprawę w zakresie globalnej jakości życia i funkcjonowania fizycznego ocenionej kwestionariuszem EORTC-QLQ30 i istotną statystycznie poprawę jakości życia względem wartości wyjściowej mierzonej kwestionariuszem EQ-5D-5L VAS (Rozdz. 8.; str. 94 AKL, Rozdz. 10; str. 97 AKL).</p>
Cellerin 2023 ¹¹	<p>Badanie obserwacyjne (abstrakt konferencyjny do opisanej poniżej w Tabeli 6, publikacji Jourdes 2024) – badanie obserwacyjne dotyczące występowania zakażeń u pacjentów leczonych TAL i lekami anty-BCMA. Badanie nie spełnia kryteriów włączenia do AKL ze względu na:</p> <ul style="list-style-type: none"> populację: brak dokładnych informacji o populacji leczonej TAL (liczba poprzednich linii leczenia) aczkolwiek wiadomo, z publikacji pełnotekstowej Jourdes, że byli to pacjenci leczeni TAL już w 2. linii, natomiast populację docelową AKL stanowili pacjenci leczeni od 4. Linii. interwencję: brak dokładnych informacji o stosowanej terapii talkwetamabem (monoterapia talkwetamabem / leczenie talkwetamabem w skojarzeniu z innym lekiem).

⁹ Jakubowiak A.J.; Updated Results of Talquetamab, a GPRC5D×CD3 Bispecific Antibody, in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma with Prior Exposure to T-Cell Redirecting Therapies: Results of the Phase 1/2 MonumentAL-1 Study, Blood 142 (2023) 3377–3378;

¹⁰ Schinke C.; Symptoms, Functioning, and Health-Related Quality of Life in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Treated with Talquetamab: Updated Patient-Reported Outcomes from the Phase 1/2 MonumentAL-1 Study, Blood 142 (2023) 6711–6713;

¹¹ Cellerin E.; Cumulative Incidence and Characteristics of Infections Requiring Treatment, Delay in Treatment Administration or Hospitalisation in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Treated with Anti BCMA or Anti GPRC5D Bispecific Antibodies, Blood 142 (2023) 1005–1007;

Tabela 6.
Pozycje opublikowane po dacie złożenia wniosku refundacyjnego

Publikacja	Opis
Schinke 2024 ¹²	<p>Pozycja opublikowana po złożeniu wniosku refundacyjnego. Data publikacji: sierpień 2024 roku.</p> <p>Publikacja nie spełnia kryteriów włączenia do analizy klinicznej ze względu na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metodykę: wywiad przeprowadzony wśród pracowników ochrony zdrowia dotyczący praktyki stosowania TAL, • punkty końcowe: brak punktów końcowych będących przedmiotem AKL.
Mansilla-Polo 2024 ¹³	<p>Pozycja opublikowana po złożeniu wniosku refundacyjnego. Data publikacji: sierpień 2024 roku. Publikacja nie spełnia kryteriów włączenia do analizy klinicznej ze względu na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metodykę: publikacja zawiera opis pojedynczych przypadków (opisy pojedynczych przypadków stanowiły kryterium wykluczenia z AKL). <p>W ramach publikacji przedstawiono opisy 5 pacjentów leczonych talkwetamabem, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane o śluzówkowo-skórnym charakterze. Zmiany dermatologiczne występowały na paznokciach, ale także na stopach, pośladkach oraz w okolicach pach. Nie obserwowano zmian obejmujących głowy. Autorzy pomimo wskazania przypadków występowania tego typu zdarzeń niepożądanych zwrócili uwagę, że ich wyleczenie wymagało jedynie zastosowania leczenia kortykosteroidowego i przeciwzapalnego z chwilowym przerwaniem leczenia. Występowanie opisanych zdarzeń podobnie jak w badaniu klinicznym MonumentAL-1 nie wiązało się z koniecznością całkowitego zaprzestania leczenia talkwetamabem.</p>

¹² Carolina Schinke, Binod Dhakal, Sandra Mazzoni, Samantha Shenoy, Sara A. Scott, Tiffany Richards, Hoa H. Le, Amalia DeBrosse, Peter Okoroza, Rachel McDowell, Saurabh Patel, Jonathan Bunn, Kelly Hawks, Xinke Zhang & Cesar Rodriguez (23 Aug 2024): Real-world experience with clinical management of talquetamab in relapsed/refractory multiple myeloma: a qualitative study of US healthcare providers, Current Medical Research and Opinion, DOI: 10.1080/03007995.2024.2387183;

¹³ Mansilla-Polo M.; Martín-Torregrosa D.; Martínez-Cozar V.; Dermatological toxicities of talquetamab, a new bispecific antibody: case series and literature review, JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 2024;1–5. DOI: 10.1111/ddg.15502

Publikacja	Opis
Jourdes 2024 ¹⁴	<p>Pozycja opublikowana po złożeniu wniosku refundacyjnego. Data publikacji: czerwiec 2024 roku.</p> <p>Publikacja nie spełnia kryteriów włączenia do analizy klinicznej ze względu na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • populację: uwzględnienie pacjentów leczonych talkwetamabem już od 2. linii leczenia, natomiast populację docelową AKL stanowili pacjenci leczeni od 4. linii, • interwencję: brak informacji o sposobie stosowania talkwetamabu (stosowanie monoterapii lub leczenia w skojarzeniu z innym lekiem). <p>W ramach publikacji Jourdes 2024 przedstawiono wyniki retrospektywnego rejestru dotyczącego występowania infekcji u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym stosujących różne przeciwciała bispecyficzne. Do analizy włączono 153 pacjentów leczonych teklistamabem, 47 leczonych erlanatamabem i 29 leczonych talkwetamabem. Skumulowana częstość występowania pierwszej infekcji wyniosła 73% u pacjentów leczonych za pomocą przeciwciała anty-BCMA (teklistamab i erlanatamab) i 51% u pacjentów leczonych przeciwciałem ukierunkowanym na GPRC5D (czyli talkwetamabem). Stosowanie przeciwciał anty-BCMA wiązało się także z wyższym niż w przypadku talkwetamabu ryzykiem występowania zespołu neurotoksyczności (ICANS (ang. <i>immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome</i>; odpowiednio HR = 2,13 [1,38; 3,28] i HR = 0,53 [0,3; 0,94]. Wyniki i wnioski z badania Jourdes 2024 były spójne z wynikami analizy bezpieczeństwa przedstawionymi w AKL złożonej do wniosku refundacyjnego (AKL, Rozdz. 4.1.6, str. 55, Tabela 29).</p>
Naqvi 2024a ¹⁵	<p>Pozycja opublikowana po złożeniu wniosku refundacyjnego. Data publikacji: lipiec 2024 roku.</p> <p>Publikacja nie spełnia kryteriów włączenia do analizy klinicznej ze względu na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • populację: brak dokładnej informacji o wcześniejszym leczeniu pacjentów, w tym przebyciu leczenia IMiD, IP oraz anty-CD38. Leczenie tego typu było kryterium włączenia w AKL złożonej z wnioskiem o refundację produktu Talvey. <p>Niemniej w ramach publikacji Naqvi 2024a przedstawiono wyniki badania obserwacyjnego, którego celem była analiza występowania zaburzenia smaku i spadku masy ciała u pacjentów stosujących talkwetamab. Spośród 17 uwzględnionych pacjentów, u 14 (82%) raportowano wystąpienie zaburzeń smaku, przy czym u wszystkich było to zaburzenie o małym nasileniu (I lub II stopień nasilenia). Jedynie u 2 pacjentów zaburzenie smaku miało charakter długotrwały i utrzymywało się ponad 4 mies. U 14 pacjentów w trakcie leczenia talkwetamabem wystąpił spadek masy ciała. Średni spadek masy ciała wyniósł 6%. Po zakończeniu leczenia talkwetamabem u 8 pacjentów (57%) nastąpił przyrost masy ciała. Autorzy badania zwrócili uwagę na konieczność omawiania kwestii związanej z utratą masy ciała i zaburzeniami smaku z pacjentami rozpoczynającymi leczenie talkwetamabem. Ponadto zwrócili uwagę, że na zmniejszenie częstości występowania tego typu zdarzeń niepożądanych może mieć wpływ wydłużenie czasu pomiędzy dawkami leku.</p>

¹⁴ Jourdes A.; Cellerin E.; Touzeau C.; Characteristics and incidence of infections in patients with multiple myeloma treated by bispecific antibodies: a national retrospective study, *Clinical Microbiology and Infection* 30 (2024) 764e771;

¹⁵ Naqvi S.; Shrestha A.; Alzubi M.; Weight loss and dysgeusia in relapsed/refractory multiple myeloma patients treated with talquetamab, *eJHaem*. 2024;5:789–792. DOI: 10.1002/jha2.971

Publikacja	Opis
Naqvi 2024b ¹⁶	<p>Pozycja opublikowana po złożeniu wniosku refundacyjnego. Data publikacji: maj 2024 roku.</p> <p>Publikacja nie spełnia kryteriów włączenia do analizy klinicznej ze względu na:</p> <ul style="list-style-type: none"> populację: brak dokładnej informacji o wcześniejszym leczeniu pacjentów, w tym przebyciu leczenia IMiD, IP oraz anty-CD38. leczenie tego typu było kryterium włączenia w AKL <p>Niniejsza publikacja jest abstraktem konferencyjnym do opisanej wyżej publikacji pełnotekstowej Naqvi 2024a.</p>

3a)¹⁷ Dotyczy danych bibliograficznych w APD

Odp.

Wymienione w piśmie OT.423.1.55.2024.3.KP pozycje bibliograficzne z analizy problemu decyzyjnego zostały uzupełnione i poprawione w sposób, który umożliwia ich identyfikację (Tabela 7). Ponadto jak zaznaczono w odpowiedzi na wyżej wymieniony punkt 2a do niniejszego pisma zostanie dołączona cała bibliografia wykorzystana do przygotowania analizy HTA.

Tabela 7.

Informacje dotyczące poprawionych lub uzupełnionych danych bibliograficznych z APD

Pozycja bibliograficzna/nr strony z APD	Referencja po uzupełnieniu
NFZ. (2019) Szpiczak plazmocytowy (mnogi). Ocena jakości informacyjnej rejestru kontraktowego – niedziałający link	NFZ. (2019) Szpiczak plazmocytowy (mnogi). Ocena jakości informacyjnej rejestru kontraktowego. Dostęp: https://ezdrowie.gov.pl/pobierz/191231_szpiczak_plazmocytowy
Strona 42 „(Tabela 22Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.)”;	Zaktualizowano odwołanie. W nawiasie znajduje się tylko odwołanie do Tabeli 22. W następnym akapicie znajduje się odwołanie do Tabeli 23.
Pozycja bibliograficzna nr 80	ChPL Talvey (talkwetamab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/talvey-epar-product-information_pl.pdf
Uzupełnienie referencji (Strona 23)	Yong K, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, Gonzalez-McQuire S, Safaei R, Karlin L, Mateos MV, Raab MS, Schoen P, Cavo M. (2016) Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. British journal of haematology 175(2):
Pozycja bibliograficzna nr 1	Giannopoulos K, Jamroziak K, Usnarska-Zubkiewicz L. (2022) Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozowego oraz innych dyskracji plazmocytozowych na rok 2022/23. Dostęp: https://hematoonkologia.pl/uploads/ZPGS-merged-aktualizacja-28-02.pdf
Pozycja bibliograficzna nr 7	Lang A. (2019) Światowy Dzień Walki ze Szpiczakiem – wyzwania dla polskiej hematoonkologii. Dostęp: https://www.termedia.pl/wartowiedziec/Swiatowy-Dzien-Walki-

¹⁶ Naqvi S.M.A.; Talquetamab (Tal) therapy in relapsed/refractory (R/R) multiple myeloma (MM): Assessing weight loss and dysgeusia, HEMATOLOGIC MALIGNANCIES—PLASMA CELL DYSCRASIA e19514;

¹⁷ Punkt 3a) i 3b) odpowiada punktom 4a) i 4b) ujętych w piśmie OT.423.1.55.2024.3.KP. W piśmie nie zawarto podpunktu 3).

Pozycja bibliograficzna/nr strony z APD	Referencja po uzupełnieniu
	ze-Szpiczakiem-wyzwania-dla-polskiej-hematoonkologii,33617.html (2.2.2023).
Bibliografia nr 70 i 71	Pozycja zduplikowana. Właściwa referencja (nr 71) to: NCCN. Multiple Myeloma. Version 3.2024 — March 8, 2024. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf .

3b) Dotyczy innych źródeł informacji

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Inne: Dotyczy aktualizacji analiz

Odp.

Analizy są aktualne na dzień złożenia wniosku, a więc spełniają minimalne wymagania w tym zakresie. W związku z powyższym nie przeprowadzono ich aktualizacji. Analiza danych NFZ oraz przetargów wskazuje, że koszty leków uwzględnionych w analizie nie uległy istotnym zmianom od dnia złożenia wniosku refundacyjnego, zatem ich aktualizacja nie zmieni wnioskowania z analiz HTA.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wszystkie informacje zawarte w niniejszym dokumencie stanowią tajemnicę przedsiębiorstwa w rozumieniu art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (t.j. Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) tj. informacje w nim zawarte posiadają wartość gospodarczą i jako całość lub w szczególnym zestawieniu i zbiorze ich elementów nie są powszechnie znane osobom zwykle zajmującym się tym rodzajem

informacji albo nie są łatwo dostępne dla takich osób, a Wnioskodawca podjął, przy zachowaniu należytej staranności, wszelkie działania w celu utrzymania ich w poufności. Tym samym dostęp do niniejszego załącznika podlega ograniczeniu na mocy art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (t.j. Dz. U. z 2022 r. poz. 902).