



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Talvey (talkwetamab)
w ramach programu lekowego:**

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

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.1.55.2024

Data ukończenia: 14.11.2024

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Janssen - Cilag Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Janssen - Cilag Polska Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2024 r. poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2024 r. poz. 930 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Janssen - Cilag Polska Sp. z o.o.).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2024 r. poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2024 r. poz. 930 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CRS	zespół uwalniania cytokin (cytokine release syndrome)
ICANS	zespół neurotoksyczności związany z immunologicznym efektem komórek (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome)
TLI	technologie lekowe o wysokim poziomie innowacyjności
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klonicznej
MM	szpiczak plazmocytowy (multiple myeloma)
APD	analiza problemu decyzyjnego
PGSz	Polska Grupa Szpiczakowa
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
MSAG	Medical Scientific Advisory Group
IMiD	leki immunomodulujące (immunomodulatory drugs)
PI	inhibitor proteasomu (proteasome inhibitor)
ASCT	autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych (autologous stem cell transplantation)
CAR-T	limfocyty T ze zmodyfikowanym antygenem receptora (chimeric antigen receptor T-cell);
Dara-Vd	daratumumab, bortezomib, deksametazon
DRd	daratumumab, lenalidomid, deksametazon
Elo-Rd	elotuzumab, lenalidomid, deksametazon
IRd	iksazomib, lenalidomid, deksametazon
Kd	karfilzomib, deksametazon
KRd	karfilzomib, lenalidomid, deksametazon
PVd	pomalidomid, bortezomib, deksametazon
KCd	karfilzomib, cyklofosfamid i deksametazon
KTd	karfilzomib, talidomid i deksametazon
Pd	pomalidomid + deksametazon
IsaPd	izatuksymab + pomalidomid + deksametazon
EloPd	elotuzumab + pomalidomid + deksametazon
DVd	daratumumab + bortezomib + deksametazon
BP	bendamustyna + prednizon
TAL	talkwetamab
ST	terapia standardowa (standard therapy)
RRMM	nawrotowy lub oporny na leczenie szpiczak plazmocytowy
DCEP	deksametazon, cyklofosfamid, etopozyd, cisplatyna
OS	przeżycie całkowite (overall survival)
PFS	przeżycie wolne od progresji (progression free survival)
TTNT	czas do kolejnego leczenia (time to next treatment)
ORR	ogólna odpowiedź na leczenie (overall response rate)
DoR	czas trwania odpowiedzi (duration of response)
MDR	minimalna choroba resztkowa (minimal residual disease)
SAE	Ciężkie zdarzenia niepożądane (serious adverse events)

TRAE	zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (treatment related adverse events)
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
PSM	model czasu podzielonego (partitioned survival model)
TTD	czas do przerwania leczenia (time to treatment discontinuation)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CR	całkowita odpowiedź na leczenie/pełna odpowiedź na leczenie (complete response)
GPRC5D	receptor sierocy sprzężony z białkiem G (G protein–coupled receptor, class C, group 5, member D)
PR	częściowa odpowiedź na leczenie (partial response)
SDi	stabilizacja choroby (stable disease)
PD	progresja choroby (progressive disease)
sCR	rygorystyczna odpowiedź całkowita na leczenie (stringent complete response)
VGPR	bardzo dobra odpowiedź częściowa (very good partial response)
CI	przedział ufności (confidence interval)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CZN	cena zbytu netto
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2024 poz. 686 z późn. zm.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
bd	Brak danych
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)

QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2023 poz. 545)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2024, poz. 146 z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	18
3.5. Refundowane technologie medyczne	18
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	20
4. Ocena analizy klinicznej	21
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	21
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	21
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	21
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	22
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	22
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	24
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	25
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	25
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	25
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	33
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	36
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	36
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	37

4.3.	Komentarz Agencji	37
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	39
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	39
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	39
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	40
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	41
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	41
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	41
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	42
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	43
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	45
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	45
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	45
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	45
5.4.	Komentarz Agencji	46
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	47
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	47
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	47
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	47
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	48
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	49
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	50
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	51
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	51
6.4.	Komentarz Agencji	51
7.	Uwagi do zapisów programu lekowego	52
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	53
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	55
10.	Kluczowe informacje i wnioski	57
11.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	62
12.	Źródła.....	63
13.	Załączniki.....	66

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 20.08.2024 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1196.2024.22.PRU
PLR.4500.1197.2024.22.PRU

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Talvey, Talquetamabum, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml, 1 fiol. 1 ml, kod GTIN: 05413868122510,
 - Talvey, Talquetamabum, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol. 1,5 ml, kod GTIN: 05413868122503
- Wnioskowane wskazanie:
„Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytowego (ICD 10: C90.0)”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

fiolka 1 ml, 40 mg/ml – ██████████;
fiolka 1,5 ml, 2 mg/ml – ██████████

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Wnioskodawca

Janssen - Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Iłżecka 24
02-135 Warszawa
Polska

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> Talvey, Talquetamabum, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml, 1 fiol. 1 ml, kod GTIN: 05413868122510, Talvey, Talquetamabum, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol. 1,5 ml, kod GTIN: 05413868122503
Kod ATC	L01FX29 Grupa farmakoterapeutyczna: Inne przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciał z lekami
Substancja czynna	talkwetamab
Droga podania	Podanie podskórne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Talkwetamab jest immunoglobuliną G4-prolina, alanina, alanina (IgG4-PAA), przeciwciałem bispecyficznym, skierowanym przeciwko receptorowi GPRC5D i receptorowi CD3 na limfocytach T. Talkwetamab promuje zwiększoną cytotoksyczność za pośrednictwem limfocytów T poprzez rekrutację limfocytów T z ekspresją CD3 do komórek z ekspresją GPRC5D. Prowadzi to do aktywacji limfocytów T i indukuje późniejszą listę komórek z ekspresją GPRC5D za pośrednictwem wydzielanej perforyny i różnych granzymów przechowywanych w pęcherzykach wydzielniczych cytotoksycznych limfocytów T. W oparciu o ekspresję GPRC5D na komórkach plazmatycznych z minimalną lub zerową ekspresją wykrytą na limfocytach B i prekursorach limfocytów B, talkwetamab jest szczególnie ukierunkowany na komórki szpiczaka mnogiego
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	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, i u których stwierdzono progresję choroby w trakcie ostatniej terapii.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> wiek 18 lat i powyżej; stan sprawności 0-2 według skali ECOG; rozpoznanie szpiczaka plazmocytozowego; brak przeciwwskazań do stosowania leków (składowych wybranego schematu leczenia) zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego; brak nadwrażliwości na którykolwiek lek lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku (będącego składową wybranego schematu leczenia); wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z odpowiednią, aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń; nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie, aktualne Charakterystyki Produktu Leczniczego; adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii. <p>(...)</p> <p>1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego w schemacie:</p> <p>(...)</p> <p>1.3.10. Tal</p> <ol style="list-style-type: none"> stosowano uprzednio co najmniej trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytozowego, w tym zawierające lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anti-CD38¹;

¹ Leki finansowane w ramach PL B54:

- leki immunomodulujące: elotuzumab, lenalidomid, pomalidomid;
- inhibitory proteasomu: bortezomib, iksazomib, karfilzomib;
- przeciwciała anti-CD38: daratumumab, izatuksymab;

	<p>2. w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby;</p> <p>3. bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1,0 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ (możliwe są mniejsze wartości, o ile wynika to z aktywności choroby).</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego – dotyczy każdej z terapii w programie.</p>
Określenie czasu leczenia w programie	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia (...).
Kryteria wyłączenia z programu	<p>1) progresja choroby po więcej niż 2 cyklach leczenia²;</p> <p>2) brak co najmniej częściowej odpowiedzi po 6 cyklach leczenia (...);</p> <p>3) wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;</p> <p>4) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia;</p> <p>5) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;</p> <p>6) okres ciąży lub karmienia piersią;</p> <p>7) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego;</p> <p>8) powikłania okołoinfuzyjne uniemożliwiające kontynuację leczenia zgodnie z odpowiednią, aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego – dotyczy schematów zawierających leki podawane dożylnie</p>
Dawkowanie (zgodnie z treścią wnioskowanego PL)	<p>Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).</p> <p>Talkwetamab: należy podawać podskórnie w schemacie dawkowania co tydzień lub co dwa tygodnie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego dla talkwetamabu.</p> <p>W przypadku pacjentów otrzymujących talkwetamab zgodnie ze schematem dawkowania 0,4 mg/kg mc. co tydzień, u których uzyskano odpowiednią odpowiedź kliniczną (tj. sCR, CR, VGPR lub PR) potwierdzoną w co najmniej dwóch kolejnych ocenach choroby wykonywanych nie rzadziej niż co 2 cykle leczenia (dobór badań diagnostycznych powinien być zgodny z aktualnymi kryteriami IMWG odpowiednio dla każdego rodzaju uzyskanej odpowiedzi), można rozważyć przejście na schemat dawkowania 0,8 mg/kg mc. co dwa tygodnie.</p> <p>1) Talkwetamab w schemacie dawkowania co tydzień:</p> <p>a) faza wstępna stopniowego zwiększania dawki: talkwetamab podawany podskórnie w dawce:</p> <p>0,01 mg/kg mc. w dniu 1., następnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w dawce 0,06 mg/kg mc. w dniu 3., następnie • w dawce 0,4 mg/kg mc. w dniu 5., a następnie: <p>b) faza leczenia: talkwetamab podawany podskórnie w dawce 0,4 mg/kg mc. 1 raz na tydzień.</p> <p>2) Talkwetamab w schemacie dawkowania co dwa tygodnie:</p> <p>a) faza wstępna stopniowego zwiększania dawki: talkwetamab podawany podskórnie w dawce:</p> <p>0,01 mg/kg mc. w dniu 1., następnie</p> <ul style="list-style-type: none"> • w dawce 0,06 mg/kg mc. w dniu 3., następnie • w dawce 0,4 mg/kg mc. w dniu 5., następnie • w dawce 0,8 mg/kg mc. w dniu 7., a następnie: <p>b) faza leczenia: talkwetamab podawany podskórnie w dawce 0,8 mg/kg mc. 1 raz na 2 tygodnie.</p> <p>Szczegóły dotyczące stosowanej premedykacji oraz sposobu modyfikacji schematu dawkowania leku, w tym możliwości opóźniania dawki i warunków dotyczących możliwości zmiany dawkowania z cotygodniowego na co dwa tygodnie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>

Źródło: ChPL Talvey, Wnioskowany PL B.54 „LECZENIE CHORYCH NA SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO (ICD-10: C90.0)”

² Długość 1 cyklu wynosi 28 dni.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 sierpnia 2023 r. EU/1/23/1748/001 (2 mg/ml) EU/1/23/1748/002 (40 mg/ml) Urząd wydający pozwolenie – EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	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.
Status leku sierocego	TAK, we wnioskowanym wskazaniu Decyzja nr EU/3/21/2486
Warunki dopuszczenia do obrotu	Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. Dodatkowo przedstawiono szczególne zobowiązania do wykonania po wprowadzeniu do obrotu w procedurze dopuszczenia warunkowego: <ul style="list-style-type: none"> kwiecień 2027: w celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania talkwetamabu wskazanego jako monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej trzy wcześniejsze terapie, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anti-CD38 i wykazali progresję choroby w trakcie lub po ostatniej terapii, podmiot odpowiedzialny przedstawi wyniki badania 64407564MMY3002, randomizowanego badania fazy 3., porównującego talkwetamab sc. w skojarzeniu z daratumumabem sc. i pomalidomidem (Tal-DP) lub talquetamab ac. w skojarzeniu z daratumumabem sc. (Tal-D) z daratumumabem sc., pomalidomidem i deksametazonem (DPd) u uczestników z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim. kwiecień 2025: w celu dalszego scharakteryzowania długoterminowego bezpieczeństwa u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy byli wcześniej leczeni ≥ 3 liniami terapii, w tym lekiem immunomodulującym, PI i przeciwciałem anti-CD38, i wykazali progresję choroby w trakcie lub po zakończeniu ostatniej terapii, podmiot odpowiedzialny przedstawi zaktualizowany raport z badania 64407564MMY1001, badania fazy 1/2, pierwszego na ludziach, otwartego, z eskalacją dawki, dotyczącego talkwetamabu, humanizowanego bispecyficznego przeciwciała GPRC5D x CD3, u pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim.

Źródło: ChPL Talvey

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Talvey był rozpatrywany w 2024 roku w ramach wykazu TLI (technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności)³, w ramach którego nie powstaje stanowisko RP i rekomendacja Prezesa. Wnioskowany lek nie został uwzględniony w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności z dnia 15 marca 2024 r.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	fiolka 1 ml, 40 mg/ml – ██████████ fiolka 1,5 ml, 2 mg/ml – ██████████
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek dostępny w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	██████████

³Wykaz TLI 2024 - Biuletyn Informacji Publicznej AOTMiT

	<p>[Redacted text]</p>
--	------------------------

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Kategoria refundacyjna, przynależność do grupy limitowej oraz poziom odpłatności zasadne. Brak uwag dot. możliwości wprowadzenia proponowanego RSS.

Należy mieć na uwadze, że charakterystyka populacji docelowej opisana w kryteriach włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej (tabela 2. na str. 18 AKL wnioskodawcy) jest szersza od kryteriów kwalifikacji pacjentów do programu lekowego, tj. nie uwzględniono kryteriów dot. kwalifikacji pacjentów do leczenia talkwetamabem w monoterapii w zakresie: bezwzględnej liczby neutrofilii i liczby płytek krwi oraz stanu sprawności w skali ECOG. Kryteria włączenia do badania MonumenTAL-1, przedstawionego w AKL wnioskodawcy, były zgodne z kryteriami włączenia do programu lekowego.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Kod ICD-10:

C90.0 – Szpiczak mnogi

Kod ICD-11:

2A83 – Szpiczak komórek plazmocytowych

Kod ORPHA:

29073 – Szpiczak mnogi

Szpiczak mnogi (ang. *multiple myeloma*, MM) jest nowotworem wywodzącym się z komórek B w końcowym etapie różnicowania, po dokonaniu rekombinacji klasy łańcucha ciężkiego immunoglobuliny, które w przypadkach typowych wydzielają białko monoklonalne. 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.

[Źródło: PGSz 2022/2023, Talvey TLI]

Epidemiologia

Większość przypadków (90%) występuje powyżej 50 r.ż., a mediana wieku w czasie rozpoznania wynosi ok. 70 lat. Szpiczak plazmocytowy stanowi wśród wszystkich zachorowań na nowotwory 1-2% przypadków, a 18% wśród nowotworów hematologicznych. Jest drugim pod względem częstości zachorowań nowotworem układu limfoidalnego po przewlekłej białaczce limfocytowej. 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 niedoszacowana.

Na podstawie danych KRN w Polsce w 2019 r. ogółem zarejestrowano 1 808 nowych zachorowań na szpiczaka mnogiego i inne nowotwory z komórek plazmatycznych (wg ICD-10: C90), a zachorowalność wyniosła 4,71/100 tys. Zachorowalność wśród kobiet wyniosła 4,82/100 tys. (odnotowano 956 nowych zachorowań), a wśród mężczyzn 4,59/100 tys. (odnotowano 852 nowych zachorowań). W tym samym roku wg danych KRN w Polsce z powodu szpiczaka mnogiego i innych nowotworów z komórek plazmatycznych odnotowano 1410 zgonów (umieralność 3,67/100 tys.). Zmarło 727 kobiet (umieralność 3,67/100 tys.) oraz 683 mężczyzn (umieralność 3,68/100 tys.).

[Źródło: PGSz 2022/2023, PTOK 2020, KRN dostęp: 16.09.2024]

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania

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. Niespecyficzność tych objawów jest przyczyną częstego rozpoznawania MM w bardzo zaawansowanym stadium.

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.

Wśród powikłań szpiczaka mnogiego, można wyróżnić niewydolność nerek, która dotyczy około 20% nowo rozpoznanych pacjentów i około 50% pacjentów w ciągu całego przebiegu klinicznego choroby. Polineuropatia występuje u około 13% chorych w okresie rozpoznania MM oraz u około 81% pacjentów z nawrotową lub oporną postacią choroby. Do częstych powikłań należą, również powikłania zakrzepowo-zatorowe, w tym zagrażająca życiu zatorowość płucna. Powikłania te występują najczęściej w pierwszych miesiącach terapii MM. Częstym powikłaniem MM, są również powikłania kostne oraz hiperkalcemia. Hiperkalcemia diagnozowana jest u ok. 20-40% osób ze zdiagnozowanym MM.

[Źródło: Talvey TLI, Tecvayli TLI]

Rokowanie

Leczenie umożliwia uzyskanie remisji i wydłużenie przeżycia. U większości pacjentów choroba postępuje lub nawraca po kolejnych liniach leczenia. Wyniki leczenia każdego kolejnego nawrotu są gorsze. Według aktualnych danych American Cancer Society (2010–2016), 5-letnie przeżycie chorych na szpiczaka wyniosło 53,9%. Mediana przeżycia chorych na szpiczaka w stadium (ISS) I, II i III wynosi odpowiednio: 62, 44 i 29 miesięcy. W odniesieniu do zmodyfikowanego systemu oceny zaawansowania R-ISS 5-letnie przeżycia wynoszą odpowiednio 82% dla R-ISS I, 62% dla R-ISS II oraz 40% dla R-ISS III. Najczęstszą przyczyną zgonu są zakażenia. Mediana czasu przeżycia chorych z objawową postępującą postacią choroby wynosi 5-7 lat.

[Źródło: PGSz 2022/2023, Tecvayli TLI]

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w rozdziale 2 APD wnioskodawcy.

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Statystyki NFZ

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane uzyskane ze Statystyk NFZ (strona internetowa) dotyczące liczby pacjentów leczonych dotychczas w ramach programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na chorych na szpiczaka plazmocytozy (ICD-10: C90.0)” w latach 2017–2022, w tym liczby pacjentów leczonych poszczególnymi lekami. Liczba pacjentów leczonych w ramach tego programu lekowego wyniosła 6 732 chorych.

Populacja docelowa dotyczy pacjentów, którzy otrzymali co najmniej trzy wcześniejsze terapie, w tym lek immunomodulujący (pomalidomid, lenalidomid), inhibitor proteasomu (iksazomib, karfilizomib) i przeciwciało anty-CD38 (daratumumab, izatuksymab).

Ponieważ dostępne dane dotyczą okresu 2017–2022, nie obejmują stosowania izatuksymabu oraz elotuzumabu (anty-SLAMF7) refundowanych od 2023 roku.

Tabela 4. Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.54 w latach 2017-2023 (statystyki NFZ)

	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2017 – 2023
Wszyscy pacjenci	1456	1670	2219	2491	2710	3412	2440	9977*
Liczba pacjentów leczonych poszczególnymi lekami w programie								
Lenalidomid	1449	1634	1949	2040	2129	2614	-	6210**
Pomalidomid	-	67	410	429	382	399	516	1162**
Daratumumab	-	-	98	296	403	494	1694	907**
Karfilizomib	-	-	59	157	286	493	457	781**
Iksazomib	-	-	-	-	30	59	98	74**
*liczba indywidualnych pacjentów w okresie 2014-2023								
** liczba indywidualnych pacjentów w okresie 2017-2022								

KRN

Liczby zachorowań i zgonów według Krajowego Rejestru Nowotworów dla rozpoznania C90 (szpiczak mnogi i nowotwory z komórek plazmatycznych) w latach 2015 – 2020 podano w tabeli poniżej. Należy mieć na uwadze, że wskazany w programie lekowym kod klasyfikacji, ICD-10: C90.0, jest zawężony w stosunku do danych KRN.

Tabela 5. Liczba zgonów i zachorowań u pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.54 w latach 2015-2019. Dane z 2020 r. zostały pominięte ze względu na wpływ pandemii COVID-19 (KRN)

	2015	2016	2017	2018	2019
Zachorowania	1642	1568	1703	1714	1808
Zgony	1327	1332	1407	1434	1410

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

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>);
- Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO): <https://pto.med.pl/>;
- Polska Unia Onkologii (PUO): <http://www.puo.pl/>;
- European Society for Medical Oncology, ESMO (<https://www.esmo.org/>);
- International Myeloma Working Group, IMWG (<https://www.myeloma.org/>);
- National Comprehensive Cancer Network, NCCN (<https://www.nccn.org/>);
- Instytut Hematologii i Transfuzjologii (IHT): (<http://ihit.waw.pl/>);
- American Society of Clinical Oncology (ASCO): (<https://asco.org/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE): (<https://www.nice.org.uk/>);
- Medical Scientific Advisory Group (MSAG): (<https://myeloma.org.au/>);
- Mayo Stratification: <https://www.mayocliniclabs.com/>;
- European Myeloma Network (EMN): <https://www.myeloma-europe.org/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w 17.09.2024 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych od 2022 r. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 dokumenty z wytycznymi: polskie (PGSz 2022/2023), amerykańskie (NCCN 2024 i MD Anderson Cancer Center 2024) oraz australijskie (MSAG 2022).

W wytycznych NCCN 2024 i MD Anderson Cancer Center 2024, wnioskowana technologia została przedstawiona jako jeden z preferowanych schematów leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego, po co najmniej czterech wcześniejszych terapiach, w tym po leczeniu: przeciwciałem monoklonalnym anti-CD38, inhibitorem proteasomu i lekiem IMiD.

W wytycznej PGSz 2022/2023, talkwetamab opisany został jako jeden ze schematów terapii po co najmniej trzech liniach leczenia obejmujących: inhibitor proteasomów, lek immunomodulujący i przeciwciało anti-CD38.

W wytycznej MSAG 2022, w nawrotowym lub opornym szpiczaku plazmocytoowym zaleca się w pierwszej kolejności udział w badaniu klinicznym. Opisano również stosowane terapie (nie przedstawiono wśród nich talkwetamabu).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>NCCN 2024 (USA) Konflikt interesów: brak informacji Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p>Wytyczna dotyczy leczenia pacjentów chorych na szpiczaka plazmocytoowego. Wszystkie zalecenia należą do kategorii 2A, pod warunkiem, że nie wskazano inaczej. <u>Choroba nawrotowa/oporna; leczenie pacjentów po ≥ 3 wcześniejszych terapiach:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Preferowany schemat po co najmniej czterech wcześniejszych terapiach, w tym po leczeniu przeciwciałem monoklonalnym anti-CD38, inhibitorem proteasomu (PI) i lekiem IMiD: <ul style="list-style-type: none"> Terapia CAR-T: <ul style="list-style-type: none"> Ciltakabtagen autoleucel Idekabtagen wikleucel Przeciwciała bispecyficzne: <ul style="list-style-type: none"> Elranatamab-bcmm Talquetamab-tgvs Teclistamab-cqyv Inne zalecane schematy: <ul style="list-style-type: none"> Bendamustyna Bendamustyna/bortezomib/deksametazon Bendamustyna/karfilzomib/deksametazon Bendamustyna/lenalidomid/deksametazon Cyklofosfamid w dużych dawkach lub podzielony na frakcje <p>Pacjenci po co najmniej czterech wcześniejszych terapiach, u których choroba jest oporna na co najmniej dwa PI, co najmniej dwa leki immunomodulujące i przeciwciało monoklonalne anti-CD38:</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Selineksor/deksametazon</u> <ol style="list-style-type: none"> Korzystne w określonych okolicznościach: Po co najmniej czterech wcześniejszych terapiach, w tym po leczeniu przeciwciałem monoklonalnym anti- CD38, inhibitorem proteasomu i lekiem IMiD: <ul style="list-style-type: none"> Belantamab mafodotin-blmf (jeżeli dostępny w ramach „compassionate use program”) Autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych (HCT) należy rozważyć u pacjentów, którzy kwalifikują się do zabiegu i nie przeszli go wcześniej, lub u których wystąpiła długotrwałą odpowiedź na pierwszy przeszczep komórek krwiotwórczych. Schematy zawarte we wcześniejszych terapiach mogą być również stosowane w późniejszym okresie przebiegu choroby. Należy podjąć próbę zastosowania leków/klas leków, których pacjenci nie otrzymali lub otrzymali >1 linię wcześniej. <p><u>Poziom dowodów:</u> 1 – w oparciu o dowody wysokiego poziomu istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia; 2A – w oparciu o dowody niższego poziomu istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia; 2B – opierając się na dowodach niższego poziomu, NCCN zgadza się, że interwencja jest odpowiednia; 3 – opierając się na jakimkolwiek poziomie dowodów, NCCN nie zgadza się, że interwencja jest odpowiednia.</p>
<p>MD Anderson Cancer Center 2024 (USA) Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Wytyczna dotyczy leczenia pacjentów chorych na szpiczaka plazmocytoowego. <u>Wczesne nawroty; 1-3 wcześniejszych terapii (Jeśli schemat wymieniony dla uprzednio leczonego szpiczaka mnogiego był stosowany jako terapia początkowa i nastąpił nawrót choroby w ciągu >6 miesięcy, można powtórzyć ten sam schemat):</u></p> <ol style="list-style-type: none"> W określonych okolicznościach: <ul style="list-style-type: none"> Bortezomib/deksametazon Lenalidomid/deksametazon

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Źródło finansowania: brak informacji</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Karfilzomib/cyklofosfamid/talidomid/deksametazon • Karfilzomib (raz w tygodniu)/deksametazon • Selineksor/daratumumab/deksametazon • Selineksor/karfilzomib/deksametazon • Wenetoklaks/deksametazon dla pacjentów z cechą FISH: „t(11:14)” <p>2. Uwagi dotyczące dalszego leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W określonych okolicznościach: <ul style="list-style-type: none"> ○ Po dwóch wcześniejszych liniach leczenia obejmujących IMiD i PI oraz przy wystąpieniu progresji choroby w ciągu 60 dni od zakończenia ostatniej terapii: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pomalidomid/deksametazon ▪ Selineksor/pomalidomid/deksametazon ○ W leczeniu agresywnego szpiczaka mnogiego: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Deksametazon/cyklofosfamid/etopozyd/cisplatyna (DCEP) ▪ Deksametazon/talidomid/cisplatyna/doksorubicyna/cyklofosfamid/etopozyd ± bortezomib (VTD-PACE) (DT-PACE) ○ Po co najmniej trzech wcześniejszych liniach leczenia obejmujących PI i IMiD lub oporny na leki o dwóch różnych mechanizmach działania – PI lub IMiD <ul style="list-style-type: none"> ▪ Daratumumab <p><u>Późne nawroty (>4 linie leczenia):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Po co najmniej czterech wcześniejszych liniach leczenia, w tym przeciwciałem monoklonalnym anti-CD38, PI i IMiD: <ul style="list-style-type: none"> ○ Teclistamab-cqy ○ Elranatamab ○ Talkwetamab ○ Idekabtagen wikleucel (zatwierdzony w 3L+) ○ Ciltakabtagen autoleucel (zatwierdzony w 2L+) ○ Belantamab mafodotin-blmf (jeżeli dostępny w ramach „compassionate use program”) • Pacjenci po co najmniej czterech wcześniejszych terapiach, u których choroba jest oporna na co najmniej dwa PI, co najmniej dwa leki immunomodulujące i przeciwciało monoklonalne anti-CD38: <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Selineksor/deksametazon</u> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów: nie podano.</i></p>
<p>PGSz 2022/2023 (Polska) Konflikt interesów: brak informacji Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p>Wytyczna dotycząca rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozowego oraz innych dyskrazji plazmocytozowych.</p> <p><u>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii pacjentów z zaawansowaną chorobą (>3 linie leczenia):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Belantamab mafodotin - dla chorych, u których stosowano co najmniej cztery linie leczenia obejmujące inhibitor proteasomów, lek immunomodulujący oraz przeciwciało anti-CD38; • Dla chorych leczonych wcześniej co najmniej trzema liniami leczenia obejmującymi inhibitor proteasomów, lek immunomodulujący i przeciwciało anti-CD38: <ul style="list-style-type: none"> ○ Terapia CAR-T: <ul style="list-style-type: none"> ▪ idekabtagen wikleucel (ide-cel); ▪ ciltakabtagen autoleucel (cilta-cel); ○ Teklistamab ○ Talkwetamab • Selineksor – zarejestrowany do stosowania z deksametazonem (SD) u chorych ze szpiczakiem leczonych wcześniej czterema liniami terapii oraz wraz z bortezomibem (SVD) u chorych leczonych wcześniej co najmniej dwiema liniami. <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów: nie podano.</i></p>
<p>MSAG 2022 (Australia) Konflikt interesów: deklarowany brak Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytozowego</p> <p>Nie ma jednego standardowego schematu postępowania w przypadku nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego, a wybór terapii powinien być indywidualny i uwzględniać rodzaj poprzedniej terapii i związaną z nią toksyczność, czas odpowiedzi na poprzednią terapię, tempo postępu choroby oraz ogólny stan chorego.</p> <p>W wytycznych wskazano, że główne terapie w leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytozowego w Australii obejmują schematy oparte na: lekach immunomodulujących (talidomid, lenalidomid, pomalidomid), przeciwciałach anti-CD38 (daratumumab), inhibitorach proteasomu (bortezomib, karfilzomib), czynnikach alkilujących, antracyklinach i kortykosteroidach, podawanych w monoterapii bądź w różnych skojarzeniach i w różnej kolejności. Nie określono najlepszej sekwencji leczenia.</p> <p>W leczeniu pacjentów z nawrotowym/opornym MM po 1-3 liniach leczenia najczęściej rozważane terapie obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kd (karfilzomib i deksametazon - refundowane wyłącznie w przypadku pacjentów, którzy przeszli jedną linię leczenia), • PVd (pomalidomid, bortezomib i deksametazon – refundowane dla pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 wcześniejszą linię leczenia zawierającą lenalidomid)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> Dara-Vd (daratumumab, bortezomib, deksametazon – refundowane wyłącznie w przypadku pacjentów, którzy przeszli jedną linię leczenia). <p>Inne schematy: KcD (karfilzomib, cyklofosfamid i deksametazon) i Ktd (karfilzomib, talidomid i deksametazon – talidomid nie jest refundowany w skojarzeniu z karfilzomibem), Elo-Rd (elotuzumab, lenalidomid i deksametazon). Terapie nier refundowane: DRd (daratumumab lenalidomid i deksametazon), KRd (karfilzomib, lenalidomid i deksametazon) i IRd (iksazomib, lenalidomid i deksametazon).</p> <p>Leczenie po więcej niż 3 liniach leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Kd lub Pvd (u pacjentów, którzy nie byli leczeni tymi schematami we wcześniejszych liniach); pomalidomid i deksametazon (Pd) są refundowane pacjentom, u których zawiodły zarówno bortezomib, jak i lenalidomid. <p><u>Zalecenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> W nawrotowym lub opornym szpiczaku plazmocytowym MSAG zaleca w pierwszej kolejności udział w badaniu klinicznym, jeśli jest dostępne; Należy zmienić klasę stosowanych leków, jeśli remisja po poprzedniej terapii była krótka lub wystąpiła znaczna toksyczność; Jeśli nawrót choroby nastąpił po >12 miesiącach od zakończenia poprzedniej terapii, można ponownie podać ten sam schemat leczenia jednak należy spodziewać się gorszego czasu i jakości odpowiedzi (siła rekomendacji: C); Drugie ASCT może być rozważone u chorych osiągających przynajmniej częściową odpowiedź na leczenie i trwałą remisję choroby (np. >9 miesięcy) po pierwszym ASCT (B, 2A); Jeśli wszystkie nowoczesne leki i ich różne kombinacje zostały wyczerpane można rozważyć użycie cyklofosfamidu w umiarkowanych dawkach, bendamustyny, melfalanu w dawkach nie wywołujących mieloablacji lub kortykosteroidów w niskich dawkach. <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>1A – dowody uzyskane z metaanalizy badań randomizowanych; 1B – dowody z co najmniej jednego badania randomizowanego; 2A - dowody z co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego badania nierandomizowanego, w tym badań II fazy i badań kliniczno-kontrolnych; 2B – dowody z co najmniej jednego rodzaju dobrze zaprojektowanego badania quasi-eksperymentalnego, takiego jak badania obserwacyjne; 3 - dowody z dobrze zaprojektowanych nieeksperymentalnych badań opisowych; 4 - dowody uzyskane z raportów lub opinii komisji ekspertów i/lub szanowanych autorytetów.</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>A - zalecenie oparte na co najmniej jednym randomizowanym badaniu kontrolowanym wysokiej jakości, odnoszącym się do konkretnego zalecenia (poziom dowodów 1A i 1B); B - zalecenie oparte na dobrze przeprowadzonych badaniach, ale bez randomizowanego badania kontrolowanego na temat zalecenia (poziom dowodów 2A, 2B i 3); C - zalecenie oparte na opiniach lub raportach ekspertów (poziom dowodów 4).</p>
	<p>Skróty: IMiD – leki immunomodulujące (ang. immunomodulatory drugs); IP - inhibitor proteasomu (ang. proteasome inhibitor); MM – szpiczak plazmocytowy (ang. multiple myeloma); MSAG Medical Scientific Advisory Group; PGSz – Polska Grupa Szpiczakowa; NCCN – National Comprehensive Cancer Network; ASCT - autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych (ang. autologous stem cell transplantation); CAR-T - limfocyty T ze zmodyfikowanym antygenem receptora (ang. chimeric antigen receptor T-cell); Dara-Vd (daratumumab, bortezomib, deksametazon); DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon); Elo-Rd (elotuzumab, lenalidomid, deksametazon); IRd (iksazomib, lenalidomid, deksametazon); Kd (karfilzomib, deksametazon); KRd (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon); Pvd (pomalidomid, bortezomib, deksametazon); KcD (karfilzomib, cyklofosfamid i deksametazon), Ktd (karfilzomib, talidomid i deksametazon),</p>

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Nie otrzymano odpowiedzi.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18.09.2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrov. poz. 79), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- produkty dostępne w aptece na receptę: prednizon, deksametazon;
- w ramach katalogu chemioterapii: bendamustyna, bleomycyna, bortezomib, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna pegylowana, epirubicyna, etopozyd, ifosfamid, lenalidomid, melfalan, pleryksafor, winkrystyna, talidomid;

- programie lekowym: karfilzomib, daratumumab, elotuzumab, izatuksymab, iksazomib, pomalidomid, teklistamab*.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 7. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Substancja czynna	Wskazanie	Poziom odpłatności
refundacja apteczna		
prednizon	nowotwory złośliwe	bezpłatny do limitu
deksametazon	leczenie objawowego szpiczaka mnogiego w połączeniu z innymi lekami.	ryczałt
catalog chemioterapii		
bendamustyna	C90, C90.0: w drugiej i następnym liniach leczenia	bezpłatny
bleomycyna	C90, C90.0	
bortezomib	C90, C90.0: zgodnie z aktualnymi zaleceniami Polskiej Grupy Szpiczakowej	
karboplatyna	C90	
cisplatyna	C90, C90.0	
cyklofosfamid,	C90, C90.0	
cytarabina	C90, C90.0	
dakarbazyne	C90, C90.0	
doksorubicyna	C90, C90.0	
doksorubicyna liposomalna pegylowana	C90, C90.0	
epirubicyna	C90, C90.0	
etopozyd	C90, C90.0	
ifosfamid	C90, C90.0	
lenalidomid	leczenie w skojarzeniu z deksametazonem dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia	
melfalan	C90, C90.0	
pleryksafor	C90.0	
winkrystyna	C90, C90.0	
talidomid	ROCEDURA PODANIA LEKU ZAWIERAJĄCEGO SUBSTANCJĘ CZYNNĄ (THALIDOMIDUM) - 100 MG w grupie kontraktowej SUBSTANCJE CZYNNNE Z 1T	
program B.54		
karfilzomib	oporny lub nawrotowy szpiczak plazmocytowy, 1-3 linie leczenia stosowane uprzednio	bezpłatny
daratumumab	oporny lub nawrotowy szpiczak plazmocytowy, 1-3 linie leczenia stosowane uprzednio	
elotuzumab	oporny lub nawrotowy szpiczak plazmocytowy, uprzednio co najmniej dwie linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego, w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu	
izatuksymab	oporny lub nawrotowy szpiczak plazmocytowy, uprzednio co najmniej dwie linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego, w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu	
iksazomib	oporny lub nawrotowy szpiczak plazmocytowy, 1 linia leczenia stosowana uprzednio, obecność aberracji cytogenetycznych z grupy wysokiego ryzyka, tj.: delecji w chromosomie 17 – del(17p), lub translokacji t(4;14), lub translokacji t(14;16);	
pomalidomid	oporny lub nawrotowy szpiczak plazmocytowy, stosowane uprzednio: schemat PVd 1-3 linie leczenia; schemat Pd ≥2 linie leczenia	
Teklistamab*	nawrotowy i oporny na leczenie szpiczakiem mnogim, co najmniej trzy wcześniejsze terapie, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38	

*Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 18.09.2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 79) od dnia 01.10.2024 r. teklistamab został objęty refundacją w ramach programu lekowego B.54. Teklistamab wskazany jest do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej trzy wcześniejsze terapie, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i u których stwierdzono progresję choroby w trakcie ostatniej terapii.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>Pd (Pomalidomid + deksametazon), PVd (Pomalidomid + bortezomib + deksametazon), IRd (Iksazomib + lenalidomid + deksametazon), Kd (Karfilzomib + deksametazon), KRd (Karfilzomib + lenalidomid + deksametazon), IsaPd (Izatuksymab + pomalidomid + deksametazon), EloPd (Elotuzumab + pomalidomid + deksametazon), DRd (Daratumumab + lenalidomid + deksametazon), DVd (Daratumumab + bortezomib + deksametazon), BP (Bendamustyna + prednizon) – przedstawiciel chemioterapii standardowej</p>	<p><i>Lista terapii potencjalnie zastępowanych przez TAL obejmuje terapie standardowo stosowane w leczeniu MM.</i></p> <p><i>Aktualnie we wnioskowanej populacji w Polsce refundowane jest leczenie w ramach programu lekowego B.54 obejmujące schematy leczenia: Pd, PVd, IRd, Kd, KRd, IsaPd, EloPd, DVd, DRd, natomiast w ramach katalogu chemioterapii schemat Rd oraz inne schematy chemioterapeutyczne, m.in. bendamustynę i prednizon.</i></p> <p><i>Komparatorem dla TAL w opornym i nawrotowym MM, obejmującym niepowodzenie terapii zawierającej przeciwciała anty-CD38 jest zatem terapia standardowa tj. zbiór różnych terapii i schematów leczenia refundowanych w Polsce w populacji docelowej, które stanowią aktualną praktykę postępowania w Polsce.</i></p>	<p>Wybór zasadny</p> <p>Wybrane terapie są finansowane ze środków publicznych w Polsce.</p> <p>W trakcie procesu prac nad niniejszą AWA we wnioskowanym wskazaniu zostało objęte refundacją przeciwciała bispecyficzne - teklistamab. W trakcie doboru potencjalnych komparatorów teklistamab nie był refundowany, w związku z czym nie został uwzględniony przez wnioskodawcę jako potencjalny komparator. Szczegółowe informacje znajdują się w rozdz. 3.5 niniejszej AWA.</p>

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z nawrotnym i opornym na leczenie MM, którzy przebyli wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym wcześniejsze leczenie inhibitorem proteasomu, lekiem immunomodulującym oraz przeciwciałem anti-CD38 i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniej terapii	Nie przedstawiono	Brak uwag
Interwencja	TAL stosowany zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego	Nie przedstawiono	Brak uwag
Komparatory	ST* lub brak komparatora w badaniach bez grupy kontrolnej	Nie przedstawiono	Brak uwag
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite; • przeżycie wolne od progresji choroby; • odpowiedź na leczenie i czas jej trwania; • minimalna choroba resztkowa; • bezpieczeństwo terapii; • jakość życia pacjentów; 	Parametry farmakokinetyczne.	Brak uwag
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne z i bez randomizacji, w tym badania bez grupy kontrolnej; • badania obserwacyjne (badania efektywności rzeczywistej); • przeglądy systematyczne; <p>Włączano także analizy przedstawiające porównania pośrednie z dostosowaniem TAL vs ST</p>	opisy pojedynczych przypadków; opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi;	Brak uwag
Inne kryteria	badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, a także raporty z badań klinicznych oraz badania opublikowane w postaci doniesień konferencyjnych – wyłącznie jako uzupełnienie badań opublikowanych w postaci pełnotekstowej.	Nie przedstawiono	Brak uwag

* Terapia standardowa tj. zbiór różnych terapii i schematów leczenia refundowanych w Polsce w populacji docelowej, które stanowią aktualną praktykę postępowania w Polsce. Zgodnie z APD lista terapii stanowiących potencjalny komparator TAL obejmuje terapie standardowo stosowane w leczeniu MM. Aktualnie we wnioskowanej populacji w Polsce refundowane jest leczenie w ramach programu lekowego B.54, tj. schematy leczenia Pd, PVd, Rd, IRd, Kd, KRd, EloPd, DVd, DRd oraz schematy finansowane w ramach katalogu chemioterapii, których przedstawicielem jest schemat BP

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w PubMed, EmBase, Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 09.02.2024 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł, sposób ich łączenia oraz zakresu źródeł informacji.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach PubMed, EmBase, Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji oraz populacji docelowej. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 23.09.2024 r.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli dodatkową publikację z badania MonumenTAL-1: Schinke 2023, która została uwzględniona w AKL wnioskodawcy, w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotnych badanie kliniczne bez grupy kontrolnej MonumenTAL-1, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo terapii talkwetamabem (TAL) w leczeniu pacjentów z nawrotowym lub opornym MM, którzy otrzymali wcześniej ≥ 3 linie leczenia obejmujące:

- inhibitor proteasomu (ang. *proteasome inhibitor*, IP);
- lek immunomodulujący (ang. *immunomodulatory drug*, IMiD);
- przeciwciało anti-CD38.

W AKL przedstawiono również 3 porównania pośrednie z dostosowaniem, w których dane dla ST pochodziły z:

- badania Oriol 2023 (retrospektywne, pacjenci uczestniczący wcześniej w 4 badaniach klinicznych dla przeciwciała anti-CD38 daratumumabu), w badaniu tym pacjenci wcześniej stosowali m.in schematy: DRd, DVd, DPd, DMVP, DVTd, DKRd;
- badania efektywności rzeczywistej LocoMMotion oraz MoMMent (prospektywne, populacja europejska), w badaniu tym pacjenci wcześniej stosowali m.in schematy: Pd, Kd, PCd, KCd i lek belantamab mafodotin;
- badanie efektywności rzeczywistej oparte na danych z amerykańskiej bazy Flatiron, w badaniu tym pacjenci wcześniej stosowali m.in schematy: EloPd, Kd.

Szczegółowy wykaz schematów ST stosowanych u pacjentów z powyższych badań przedstawiono w tab. 10 AKL wnioskodawcy (str. 35-36).

W ramach porównania pośredniego z dopasowaniem uwzględniono pacjentów po niepowodzeniu co najmniej 3 uprzednimi liniami leczenia, w tym z zastosowaniem 3 różnych klas leków (IMiD, IP oraz przeciwciało anti-CD38): 449 z badania Oriol 2023, [] z badań LocoMMotion/MoMMent i 420 z badania Flatiron.

W celu przeprowadzenia jakościowego porównania pośredniego TAL vs ST, w AKL wnioskodawcy uwzględniono również 7 badań obserwacyjnych, dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii standardowej (ST): LocoMMotion, Flatiron, Wang 2023, HDI UK, Goldsmith 2020, Brechbuhl 2021, Visram 2023.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 10. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
MonumenTAL-1 (Chari 2023) <u>Źródło finansowania:</u> Janssen Research and Development	Badanie I/II fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo talkwetamabu (TAL) u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytozowym (RRMM): <ul style="list-style-type: none"> • wielośrodkowe (78 ośrodków m.in. w: Polska, Belgia, Holandia, Hiszpania, Stany Zjednoczone); • jednoramienne; • otwarte; I faza badania miała na celu ustalenie zalecanej dawki TAL dla fazy II badania oraz ocenę farmakodynamiki i farmakokinetyki tych dawek; II faza badania oceniała skuteczność i bezpieczeństwo terapii TAL; <u>Okres obserwacji:</u> <ul style="list-style-type: none"> • 2021-2027; 	<u>Kryteria włączenia:</u> <ol style="list-style-type: none"> 1) Wiek ≥ 18 lat; 2) Rozpoznanie mierzalnego szpiczaka mnogiego zgodnie z kryteriami diagnostycznymi IMWG, poziom białka M w surowicy $\geq 1,0$ g/dl lub w moczu ≥ 200 mg/24 godziny lub szpiczak łańcuchów lekkich u pacjentów bez mierzalnych zmian w surowicy lub moczu: immunoglobulina w surowicy FLC ≥ 10 mg/dl i nieprawidłowy stosunek immunoglobulin sFLC (κ/λ); 3) Brak możliwości leczenia z wykorzystaniem innych, uznanych terapii z powodu nieakceptowalnej toksyczności lub progresji choroby mimo stosowania innych, uznanych terapii; 4) Całkowita liczba neutrofilii $\geq 1000/\text{mm}^3$, liczba płytek krwi ≥ 50 	<u>Pierwszorzędowy:</u> ORR, zdefiniowany jako odsetek pacjentów, którzy osiągnęli co najmniej częściową odpowiedź na leczenie (zgodnie z kryteriami IMWG 2016), ocenionymi przez niezależną komisję weryfikacyjną; <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> • czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR), • czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR), • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), • przeżycie całkowite (OS), • czas do następnego leczenia (TTNT),

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> najdłuższy okres z dostępnymi wynikami: 18,9 mies. (2,7–32,9) wśród pacjentów leczonych TAL w dawce 0,4 mg/kg QW oraz 12,9 mies. (4,1–26,1) wśród pacjentów leczonych TAL w dawce 0,8 mg/kg Q2W), (cut-off: 17.01.2023 r.) <p><u>Interwencje*:</u> Faza II, TAL podawany podskórnie (SC)</p> <p>- Kohorta A: dawki wstępne 0,01 i 0,06 mg/kg podawane co 2–4 dni, a następnie w dawce 0,4 mg/kg QW w dniach 1., 8., 15. i 22. 28-dniowego cyklu leczenia;</p> <p>- Kohorta C: dawki wstępne 0,01, 0,06 i 0,3 mg/kg co 2–4 dni, a następnie w dawce 0,8 mg/kg Q2W w dniach 1. i 15. 28-dniowego cyklu leczenia;</p> <p>Przed każdym podaniem dawki wstępnej oraz pierwszej pełnej dawki TAL pacjenci otrzymywali GKS, lek antyhistaminowy i paracetamol</p>	<p>000/mm³, klirens kreatyniny ≥ 40 ml/min/1,73m²;</p> <p>5) Wynik w skali ECOG 0–1 (faza I) lub 0–2 (faza II);</p> <p>6) Faza II: po wcześniejszym leczeniu ≥ 3 liniami terapii obejmującymi IP, IMiD i przeciwciało monoklonalne przeciw CD38;</p> <p>7) Kobiety w wieku rozrodczym muszą mieć ujemny wynik testu ciążowego podczas badania przesiewowego przy użyciu testu ciążowego o wysokiej czułości,</p> <p>8) Konieczność podpisania formularza świadomej zgody (ICF). Zgoda ma być uzyskana przed rozpoczęciem jakichkolwiek testów lub procedur związanych z badaniem, które nie są częścią standardowej opieki nad chorobą uczestnika.</p> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> dawka 0,4 mg/kg QW: 143 (21 włączonych w I fazie badania, 122 włączonych w II fazie badania); dawka 0,8 mg/kg Q2W: 145 (36 włączonych w I fazie badania, 109 włączonych w II fazie badania); 	<ul style="list-style-type: none"> minimalna choroba resztkowa (MRD), bezpieczeństwo, jakość życia pacjentów, immunogenność,

*W badaniu uczestniczyła również kohorta B. Uwzględniono w niej pacjentów po wcześniejszej terapii CAR-T lub przeciwciałem bispecyficznym. Terapie te nie były refundowane w momencie składania przedmiotowego wniosku refundacyjnego w populacji docelowej, w związku z czym kohorty B nie uwzględniono w AKL wnioskodawcy.

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania znajduje się w rozdziale B.1 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale B.2 i C AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono ocenę jakości badań uwzględnionych w AKL wnioskodawcy. W tabeli przedstawiono szczegółową ocenę badania MonumentAL-1. Ocenę jakości pozostałych badań uwzględnionych w AKL wnioskodawcy (dla ST), przedstawiono w rozdz. B.2 AKL wnioskodawcy (str. 149). W skali NICE:

- 1 badanie oceniono na 5/8 (Goldsmith 2020);
- 5 badań oceniono na 6/8 (Flatiron, Wang 2023, HDI UK, Brechbuhl 2021, Visram 2023);
- 1 badanie oceniono na 7/8 (LocoMMotion);

Oceny zostały pozytywnie zweryfikowane w trakcie prac nad niniejszą AWA.

Tabela 11. Ocena wiarygodności badania MonumentAL-1 z wg. skali NICE

Pytanie	Badanie MonumentAL-1
Czy badanie było wieloośrodkowe?	1
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1
Czy badanie było prospektywne?	1
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	1
SUMA	7/8

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „Dostępne wyniki dotyczące jakości życia pacjentów uwzględniają jedynie pacjentów stosujących TAL w dawce 0,4 mg/k QW. W momencie przeprowadzania niniejszej analizy nie zidentyfikowano danych odnoszących się do jakości życia u pacjentów stosujących dawkę 0,8 mg/kg. (...)”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Jedyne dostępne badanie dla wnioskowanej technologii medycznej (MonumenTAL-1) jest jednoramienne, w związku z czym nie było możliwe zastosowanie randomizacji i zaślepienia;
- Badanie MonumenTAL-1 nie zostało ukończone (planowane zakończenie badania: 08.01.2027 r.);
- 6/7 badań dla ST uwzględnionych w ramach jakościowego porównania pośredniego TAL vs. ST było retrospektywnych (tylko LocoMMotion prospektywne);
- Badania Goldsmith 2020 i Brechbuhl 2021 były badaniami jednośrodkowymi;
- Baza danych Flatiron zawiera dane dotyczące pacjentów leczonych wyłącznie w Stanach Zjednoczonych i schematy ST stosowane w USA znacznie odbiegają od polskiej praktyki;

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

- „Brak porównania bezpośredniego TAL z komparatorem i wynikająca z tego konieczność przeprowadzenia porównań pośrednich. (...)”;
- „Komparatorem dla TAL jest ST rozumiana jako zbiór różnych terapii i schematów leczenia refundowanych w Polsce w populacji docelowej, które stanowią aktualną praktykę postępowania. Ze względu na specyficzną populację będącą po niepowodzeniu co najmniej 3 wcześniejszych linii oraz po niepowodzeniu 3 klas leków, w tym anty-CD38, nie było możliwe przeprowadzenie porównania w oparciu o badania kliniczne dla poszczególnych składowych ST. Badania kliniczne dla schematów stosowanych w terapii szpiczaka plazmocytozytowego były przeprowadzane wśród pacjentów będących na wcześniejszych etapach ścieżki leczenia – byli po 1–3 liniach leczenia. Co więcej, w badaniach tych nie było uwzględnionych pacjentów będących po niepowodzeniu przeciwciała anty-CD38.”
- „Dotychczas nie zidentyfikowano badań dotyczących efektywności rzeczywistej TAL spełniających kryteria kwalifikacji do niniejszej analizy. (...)”;

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Wysoka heterogeniczność badań dla ST uwzględnionych w AKL wnioskodawcy w ramach porównania jakościowego, pod względem wcześniej stosowanych linii leczenia: najczęściej stosowanym lekiem w badaniach: HDI UK, Wang 2023, LocoMMotion i Flatiron był pomalidomid (26–65%) oraz karfilzomib (19–38%); w badaniu Brehbuhl 2021 najczęściej stosowano schematy z zastosowaniem deksametazonu (w schemacie z lekiem z grupy IMiD lub IP) oraz leki alkilujące; w badaniu Goldsmith 2020 stosowano 2 schematy leczenia obejmujące schemat BP oraz schemat DCEP (deksametazon, cyklofosfamid, etopozyd, cisplatyna);
- Przeciwciała anty-CD38 były stosowane w ramach wcześniejszych linii terapii w 3 (izatuksymab) i 4 (daratumumab) badaniach dla ST.
- Jedyne w badaniu Oriol 2023 skład stosowanej ST był zbliżony do terapii refundowanych w warunkach polskich.
- Jedyne w badaniu Oriol 2023 wszyscy pacjenci otrzymali wcześniej leczenie przeciwciałem anty-CD38 (daratumumabem).
- W ramach porównania pośredniego z dopasowaniem nie przeprowadzono analizy porównawczej profili bezpieczeństwa.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Porównanie pośrednie z dostosowaniem TAL vs. ST

W ramach dostosowania, charakterystyki pacjentów z badań obserwacyjnych zostały skorygowane i dostosowane, względem pacjentów z badania MonumenTAL-1 dla następujących cech: wiek pacjentów, czas od diagnozy MM, stopień choroby wg ISS, liczba wcześniejszych linii leczenia, rodzaj oporności, ryzyko cytogenetyczne, czas do progresji po ostatniej linii leczenia, plazmocytoma pozaszpikowa, stężenie hemoglobiny, przebyty przeszczep komórek macierzystych, stan sprawności ECOG, rodzaj MM, płeć pacjentów, rasa pacjentów. Dostosowanie przeprowadzono oddzielnie dla 2 schematów dawkowania TAL z badania MonumenTAL-1 (0,4 mg/kg QW i 0,8 mg/kg Q2W).

W porównaniach pośrednich wykorzystano dane z badania MonumenTAL-1 dla mediany obserwacji:

- 14,9 mies. i 18,8 mies. dla TAL w dawce 0,4 mg/kg QW;
- 8,6 mies. i 12,7 mies. dla TAL w dawce 0,8 mg/kg Q2W;

Tabela 12. Mediany okresu obserwacji z badań uwzględnionych w porównaniach pośrednich z dostosowaniem TAL vs ST

Analiza	TAL [MonumenTAL-1]		ST		
	0,4 mg/kg QW	0,8 mg/kg Q2W	Oriol 2023	LocoMMotion + MoMMent	Flatiron
1.	14,9 mies.	8,6 mies.	30,9 mies.	26,4 mies.	24 mies.
2.	18,8 mies.	14,9 mies.	30,9 mies.	26,4/9,3 mies.	24 mies.

Szczegółowe dane dotyczące heterogeniczności badań uwzględnionych w ramach porównania pośredniego z dostosowaniem przedstawiono w tabeli 12 AKL wnioskodawcy (str. 39-41).

Przeżycie całkowite (OS)

W ramach porównania pośredniego z dopasowaniem, wykazano IS różnice pod względem OS na korzyść TAL względem ST, niezależnie od źródła danych dla ST (Oriol 2023, LocoMMotion + MoMMent, Flatiron).

Dla kohorty TAL 0,4 mg/kg QW, obliczona dla populacji z dopasowaniem, redukcja ryzyka wystąpienia zgonu wynosiła:

- 67% (dane dla ST z Oriol 2023);
- ~60% (dane dla ST z LocoMMotion + MoMMent);
- ██████████.

Dla kohorty TAL 0,8 mg/kg Q2W, obliczona dla populacji z dopasowaniem, redukcja ryzyka wystąpienia zgonu wynosiła:

- ~67% (dane dla ST z Oriol 2023)
- ~60% (dane dla ST z LocoMMotion + MoMMent,
- ██████████.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13. OS z porównania pośredniego z dopasowaniem - wyniki dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji

Źródło danych dla ST	TAL vs ST; HR [95% CI]		
	Mediana okresu obserwacji	Bez dostosowania populacji	Z dostosowaniem populacji
TAL 0,4 mg/kg QW			
Oriol 2023	18,8 mies. vs 30,9 mies.	██████████	0,33 [0,24; 0,45]

LocoMMotion + MoMMent	18,8 mies. vs 26,4 mies./9,3 mies	0,50 [0,35; 0,70]	0,36 [0,25; 0,53]
Flatiron	18,8 mies. vs 24 mies		
TAL 0,8 mg/kg Q2W			
Oriol 2023	12,7 mies. vs 30,9 mies.		0,31 [0,21; 0,45]
LocoMMotion + MoMMent	12,7 mies. vs 26,4/9,3 mies.	0,44 [0,30; 0,66]	0,37 [0,23; 0,60]
Flatiron	12,7 mies. vs 24 mies.		

Przeżycie wolne od progresji (PFS)

W ramach porównania pośredniego wykazano IS różnice pod względem PFS na korzyść TAL względem ST, dla większości wariantów danych dla ST. Nie wykazano IS różnicy dla porównania kohorty TAL 0,4 mg/kg QW z niedopasowaną populacją badania Oriol 2023.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14. PFS z porównania pośredniego z dopasowaniem - wyniki dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji

Źródło danych dla ST	TAL vs ST; HR [95% CI]		
	Mediana okresu obserwacji	Bez dostosowania populacji	Z dostosowaniem populacji
TAL 0,4 mg/kg QW			
Oriol 2023	18,8 mies. vs 30,9 mies.		0,81 [0,65; 1,02]
LocoMMotion + MoMMent	18,8 mies. vs 26,4 mies./9,3 mies	0,70 [0,53; 0,92]	0,52 [0,39; 0,71]
Flatiron	18,8 mies. vs 24 mies		
TAL 0,8 mg/kg Q2W			
Oriol 2023	12,7 mies. vs 30,9 mies.		0,52 [0,39; 0,70]
LocoMMotion + MoMMent	12,7 mies. vs 26,4/9,3 mies.	0,49 [0,36; 0,67]	0,40 [0,29; 0,56]
Flatiron	12,7 mies. vs 24 mies.		

Czas do kolejnego leczenia (TTNT)

W ramach porównania pośredniego z dopasowaniem, wykazano IS różnice pod względem TTNT na korzyść TAL względem ST, niezależnie od źródła danych dla ST (Oriol 2023, LocoMMotion + MoMMent, Flatiron).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15. TTNT z porównania pośredniego z dopasowaniem - wyniki dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji

Źródło danych dla ST	TAL vs ST; HR [95% CI]		
	Mediana okresu obserwacji	Bez dostosowania populacji	Z dostosowaniem populacji
TAL 0,4 mg/kg QW			
Oriol 2023	18,8 mies. vs 30,9 mies.		0,45 [0,36; 0,56]
LocoMMotion + MoMMent	18,8 mies. vs 26,4 mies./9,3 mies	0,62; 0,48; 0,81]	0,48 [0,36; 0,64]
Flatiron	18,8 mies. vs 24 mies		
TAL 0,8 mg/kg Q2W			
Oriol 2023	12,7 mies. vs 30,9 mies.		0,37 [0,29; 0,48]
LocoMMotion + MoMMent	12,7 mies. vs 26,4/9,3 mies.	0,48 [0,36; 0,64]	0,39 [0,29; 0,54]
Flatiron	12,7 mies. vs 24 mies.		

Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)

W ramach porównania pośredniego z dopasowaniem, wykazano IS różnice pod względem ORR na korzyść TAL względem ST, niezależnie od źródła danych dla ST (Oriol 2023, LocoMMotion + MoMMent).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16. ORR z porównania pośredniego z dopasowaniem - wyniki dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji

Źródło danych dla ST	TAL vs ST; RR [95% CI]		
	Mediana okresu obserwacji	Bez dostosowania populacji	Z dostosowaniem populacji
TAL 0,4 mg/kg QW			
Oriol 2023	18,8 mies. vs 30,9 mies.		2,62 [2,01; 3,42]
LocoMMotion + MoMMent	18,8 mies. vs 26,4 mies./9,3 mies	1,99 [1,46; 2,70]	2,67 [1,90; 3,74]
TAL 0,8 mg/kg Q2W			
Oriol 2023	12,7 mies. vs 30,9 mies.		2,66 [2,11; 3,35]
LocoMMotion + MoMMent	12,7 mies. vs 26,4/9,3 mies.	1,92 [1,41; 2,62]	2,62 [1,86; 3,69]

Czas trwania odpowiedzi (DOR)

W ramach porównania pośredniego z dopasowaniem, wykazano IS różnice pod względem DOR na korzyść TAL względem ST, tylko dla kohorty TAL 0,8 mg/kg Q2W (LocoMMotion + MoMMent).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17. DOR z porównania pośredniego z dopasowaniem - wyniki dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji

Źródło danych dla ST	TAL vs ST; RR [95% CI]		
	Mediana okresu obserwacji	Bez dostosowania populacji	Z dostosowaniem populacji
TAL 0,4 mg/kg QW			
LocoMMotion + MoMMent	18,8 mies. vs 26,4 mies./9,3 mies	0,92 [0,61; 1,39]	0,77 [0,49; 1,23]
TAL 0,8 mg/kg Q2W			
LocoMMotion + MoMMent	12,7 mies. vs 26,4/9,3 mies.	0,45 [0,27; 0,75]	0,43 [0,26; 0,72]

Porównanie jakościowe TAL vs. ST

W badaniach dla ST uwzględniono od 34 do 366 pacjentów. Mediana wieku pacjentów stosujących TAL wynosiła 67 lat i była zbliżona do mediany wieku pacjentów z badań dla ST (od 60 do 72 lat). Większości pacjentów z badania MonumenTAL-1 miała stan sprawności wg ECOG: 0 lub 1. W badaniach dla ST dane dotyczące ECOG podano w 3 publikacjach. ECOG 0 lub 1 występował u od 53 do 99% pacjentów. Mediana liczby wcześniejszych linii leczenia dla TAL wynosiła 5. W większości badań dla ST mediana liczby wcześniejszych linii leczenia była niższa i wynosiła: 3 (Visram 2023), 4 (LocoMMotion, Flatiron, HDI UK), 4,5 (Brechbuhl 2021). W dwóch badaniach mediana liczby wcześniejszych terapii była wyższa, i wyniosła: 6 (Wang 2023, ramię BP badania Goldsmith 2020) i 8 (ramię DCEP badania Goldsmith 2020).

Szczegółowe dane dotyczące heterogeniczności badań uwzględnionych w ramach porównania jakościowego przedstawiono w tabeli 15 AKL wnioskodawcy (str. 43)

Przeżycie całkowite (OS)

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

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18. OS dla TAL i ST - zestawienie wyników

Badanie		Mediana okresu obserwacji	N	Mediana OS [95% CI]
MonumenTAL-1	0,4 mg/kg QW	18,8 mies.	143	NR [bd; bd]
	0,8 mg/kg Q2W	12,7 mies.	145	NR [bd; bd]
LocoMMotion		11 mies.	248	12,4 mies. [10,3; NE]
		16,1 mies.		13,8 mies. [10,8; 18,5]
Flatiron		6. mies.	251	11,0. [8,7; 13,6]

Badanie	Mediana okresu obserwacji	N	Mediana OS [95% CI]
	18,2 mies.	420	13,8 mies. [bd; bd]
HDI UK	6,4 mies.	366	8,2 mies. [7,1; 9,6]
Brechbuhl 2021	12 mies.	34	13,5 mies. [bd; bd]
Wang 2023	8,1 mies.	173	11,6 mies. [9,7; 15,6]
Visram 2023	7,2 mies.	199	10,5 mies. [8,5; 13,8]

Przeżycie wolne od progresji (PFS)

W badaniu MonumentAL-1, dla obu analizowanych kohort, w najdłuższych dostępnych okresach obserwacji (18,8 i 12,7 mies.), mediana PFS wyniosła odpowiednio 7,5 mies. dla kohorty 0,4 mg/kg QW oraz 14,2 mies. dla kohorty 0,8 mg/kg Q2W. W badaniach dla ST najdłuższa osiągnięta mediana PFS wynosiła 6,6 mies.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19. PFS dla TAL i ST - zestawienie wyników

Badanie		Mediana okresu obserwacji	N	Mediana PFS [95% CI]
MonumentAL-1	0,4 mg/kg QW	18,8 mies.	143	7,5 mies. [5,7; 9,4]
	0,8 mg/kg Q2W	12,7 mies.	145	14,2 mies. [9,6; NE]
LocoMMotion		11 mies.	248	4,6 mies. [3,9; 5,6]
		16,1 mies.		4,6 mies. [3,9; 5,6]
Flatiron		6. mies.	251	4,8 mies. [3,7; 6,1]
		18,2 mies.	420	3,9 mies. [bd; bd]
Brechbuhl 2021		12 mies.	34	6,6 mies. (0–36,6)
Visram 2023		7,2 mies.	199	4,4 mies. [3,6; 5,3]

Czas do kolejnego leczenia (TTNT)

W badaniu MonumentAL-1, dla obu analizowanych kohort, w najdłuższych dostępnych okresach obserwacji (18,8 i 12,7 mies.), mediana TTNT wyniosła odpowiednio 9,1 mies. dla kohorty 0,4 mg/kg QW oraz 13,3 mies. dla kohorty 0,8 mg/kg Q2W. W badaniach dla ST najdłuższa osiągnięta mediana TTNT wynosiła 7,5 mies.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20. TTNT dla TAL i ST - zestawienie wyników

Badanie		Mediana okresu obserwacji	N	Mediana TTNT [95% CI]
MonumentAL-1	0,4 mg/kg QW	18,8 mies.	143	9,1 mies. [bd; bd]
	0,8 mg/kg Q2W	12,7 mies.	145	13,3 mies. [bd; bd]
Flatiron		6. mies.	251	5,6 mies. [4,5; 6,4]
		18,2 mies.	420	5,2 mies. [bd; bd]
HDI UK		6,4 mies.	366	5,3 mies. [4,3; 6,7]
Brechbuhl 2021		12 mies.	34	7,5 mies. [1,4; 25]
Wang 2023		8,1 mies.	173	3,2 mies. [2,7; 3,9]

Odpowiedź na leczenie

W badaniu MonumentAL-1, dla obu analizowanych kohort, w najdłuższych dostępnych okresach obserwacji (18,8 i 12,7 mies.), odsetek pacjentów uzyskujących ORR wyniósł odpowiednio 74% dla kohorty 0,4 mg/kg QW oraz 72% dla kohorty 0,8 mg/kg Q2W. W badaniach dla ST najwyższy raportowany odsetek ORR wyniósł 61%.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21. Odpowiedź na leczenie dla TAL i ST - zestawienie wyników

Badanie		Mediana okresu obserwacji	N	ORR	sCR	CR	VGPR	PR	SDi	PD
MonumenTAL-1	0,4 mg/kg QW	18,8 mies.	143	74%	24%	10%	59%	15%	17%	4%
	0,8 mg/kg Q2W	12,7 mies.	145	72%	30%	9%	61%	11%	19%	6%
LocoMMotion		11 mies.	24	30%	0%	<1%	12%	17%	bd	bd
		16,1 mies.		32% ^c	bd	bd	bd	bd	bd	bd
		26,4 mies.		32%	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Goldsmith 2020d	BP*	bd	22	23%	bd	0%	15%	11%	bd	bd
	DCEP**	bd	23	30%	bd	3%	3%	29%	bd	bd
Brechbuhl 2021		12 mies.	34	41%	12%		bd	bd		bd
Visram 2023		7,2 mies.	161	40%	5%		13%	22%	22%	33%

*BP – bendamustyna + prednizon;

**DCEP - deksametazon + cyklofosfamid + etopozyd + cisplatyna;

Czas trwania odpowiedzi (DOR)

W badaniu MonumenTAL-1, dla obu analizowanych kohort, w najdłuższych dostępnych okresach obserwacji (18,8 i 12,7 mies.), mediana DOR wynosiła 9,5 mies. dla kohorty 0,4 mg/kg QW, natomiast dla kohorty 0,8 mg/kg Q2W nie została osiągnięta. W badaniach dla ST najwyższa raportowana mediana DOR wyniosła 7,7 mies.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22. DOR dla TAL i ST - zestawienie wyników

Badanie		Mediana okresu obserwacji	N	Mediana DOR [95% CI]
MonumenTAL-1	0,4 mg/kg QW	18,8 mies.	143	9,5 mies. [6,7; 13,3]
	0,8 mg/kg Q2W	12,7 mies.	145	NR [13,0; NE]
LocoMMotion		11 mies.	248	7,7 mies. [5,1; 13,1]
		16,1 mies.		7,4 mies [4,9; 11,1]
Brechbuhl 2021		12 mies.	34	5 mies. [bd, bd]

Badanie MonumenTAL-1

Mediana wieku pacjentów wyniosła 67 lat. Kobiety stanowiły 45% pacjentów w kohorcie A (dawka TAL: 0,4 mg/kg QW) i 43% pacjentów w kohorcie C (dawka TAL: 0,8 mg/kg Q2W). Stan sprawności wg ECOG u większości pacjentów wynosił 1 (60% pacjentów w kohorcie A i 56% pacjentów w kohorcie C), <10% pacjentów z obu grup miało stan sprawności 2. Mediana liczby wcześniejszych linii leczenia wyniosła 5 (2–17). U wszystkich pacjentów stosowano terapię 3 klasami leków (IP, IMiD, i przeciwciałem anti-CD38). Oporność na jakąkolwiek wcześniej stosowaną terapię raportowano u wszystkich pacjentów. Oporność na ostatnią stosowaną terapię raportowano u 94% pacjentów włączonych do badania.

Przeżycie całkowite (OS)

Dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji z badania MonumenTAL-1, nie osiągnięto mediany OS (w momencie przeprowadzania analizy w obu analizowanych kohortach żyło ≥ 50% pacjentów).

Tabela 23. OS z badania MonumentAL-1 (I i II faza) - pacjenci z nawrotowym i opornym MM leczeni TAL

Punkt końcowy	0,4 mg/kg QW			0,8 mg/kg Q2W		
	Mediana okresu obserwacji	N	Mediana [95% CI]	Mediana okresu obserwacji	N	Mediana [95% CI]
OS	18,8 mies.	106	NR [bd; bd]	12,7 mies.	bd	NR [bd; bd]

NR (ang. not reached) – nie osiągnięto

Estymowany odsetek pacjentów z OS w 12 miesiącu terapii wynosi:

- 76% dla pacjentów otrzymujących TAL w dawce 0,4 mg/kg QW;
- 77% dla pacjentów otrzymujących TAL w dawce 0,8 mg/kg Q2W.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24. Estymowany odsetek pacjentów z OS

Moment pomiaru	Faza badania	0,4 mg/kg QW			0,8 mg/kg Q2W		
		Mediana okresu obserwacji	N	Mediana [95% CI]	Mediana okresu obserwacji	N	Mediana [95% CI]
6 mies. terapii	I	18,9 mies.	122	88% [80; 92]	12,7 mies.	109	83% [78; 91]
	I i II		143	89% [82; 93]		145	85% [78; 90]
9 mies. terapii	I		122	79% [71; 85]		109	84% [76; 90]
	I i II		143	81% [73; 87]		145	83% [76; 88]
12 mies. terapii	I		122	74% [65; 81]		x	x
	I i II		143	76% [68; 83]		145	77% [bd]

Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji z badania MonumentAL-1 mediana PFS u pacjentów leczonych TAL wyniosła odpowiednio: 7,5 mies. i 14,2 mies. dla pacjentów otrzymujących TAL w dawce: 0,4 mg/kg QW i 0,8 mg/kg Q2W.

Tabela 25. . PFS z badania MonumentAL-1 (I i II faza) - pacjenci z nawrotowym i opornym MM leczeni TAL

Punkt końcowy	0,4 mg/kg QW			0,8 mg/kg Q2W		
	Mediana okresu obserwacji	N	Mediana [95% CI]	Mediana okresu obserwacji	N	Mediana [95% CI]
PFS	11,0 mies	bd	7,5 mies. [5,7; 9,2]	x	x	x
	14,9 mies.	143	7,5 mies. [bd; bd]	8,6 mies.	145	11,9 mies. [bd; bd]
	18,9 mies.	106	7,5 mies. [5,7; 9,4]	12,7 mies.	145	14,2 mies. [9,6; NE]

NE (ang. not estimable) – brak możliwości oszacowania.

Estymowany odsetek pacjentów z PFS w 12 miesiącu terapii wynosi:

- 35% dla pacjentów otrzymujących TAL w dawce 0,4 mg/kg QW;
- 54% dla pacjentów otrzymujących TAL w dawce 0,8 mg/kg Q2W.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26. Estymowany odsetek pacjentów z PFS

Moment pomiaru	Faza badania Monument TAL-1	0,4 mg/kg QW			0,8 mg/kg Q2W		
		Mediana okresu obserwacji	N	Mediana [95% CI]	Mediana okresu obserwacji	N	Mediana [95% CI]
6 mies. terapii	I	18,9 mies.	122	bd	12,7 mies.	bd	68% [58; 76]
	I i II		143	bd		bd	64% [55; 71]
9 mies. terapii	I		122	43% [34; 51]		bd	64% [54; 72]
	I i II		143	44% [35; 52]		bd	59% [50; 67]
12 mies. terapii	I i II		143	35% [bd; bd]		145	54% [bd; bd]

Odpowiedź na leczenie (ORR, CR, PR, DOR)

Dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji z badania MonumentTAL-1, ogólna odpowiedź na leczenie wystąpiła u ~70% pacjentów z obu kohort (0,4 mg/kg QW i 0,8 mg/kg Q2W). Odpowiedź całkowita wystąpiła u ~10% pacjentów, natomiast częściową odpowiedź raportowano u 15% w kohorcie 0,4 mg/kg QW i 11% w kohorcie 0,8 mg/kg Q2W.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27. Odpowiedź na leczenie z badania MonumentTAL-1 (I i II faza) - pacjenci z nawrotowym i opornym MM leczeni TAL

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)	11,0 mies.	104/143 (73%)	x	x
	14,9 mies.	106/143 (74%)	8,6 mies.	106/145 (73%)
	18,8 mies.	106/143 (74%)	12,7 mies.	104/145 (72%)
Co najmniej całkowita odpowiedź na leczenie (≥CR; sCR + CR)	11,0 mies.	41/143 (29%)	x	x
	18,8 mies.	48/143 (34%)	12,7 mies.	56/145 (39%)
Rygorystyczna odpowiedź całkowita na leczenie (sCR)		34/143 (24%)		43/145 (30%)
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)		14/143 (10%)		13/145 (9%)
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)		21/143 (15%)		16/145 (11%)
Stabilizacja choroby (SDi)		24/143 (17%)		27/145 (19%)
Progresja choroby (PD)		6/143 (4%)		9/145 (6%)

W AKL wnioskodawcy przedstawiono zbiorcze wyniki ORR dla obu kohort, w podgrupach wydzielonych ze względu na m. in.: wiek, płeć, masę ciała, wcześniejsze linie leczenia, stan choroby, parametry krwi. W większości podgrup, podobnie jak w populacji ogólnej, odsetek ORR wynosił ~70%. IS różnice pomiędzy wydzielonymi podgrupami wykazano dla: płci, podtypu MM i występowania plazmocytozy pozaszpikowej.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28. Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TAL – analiza łącznej populacji 0,4 mg/kg QW i 0,8 mg/kg Q2W – podgrup w których wykazano IS różnice

Podgrupa	N	ORR [95% CI]	p
Płeć	Mężczyźni	0,66 [0,57–0,74]	0,008
	Kobiety	0,80 [0,72–0,87]	
Podtyp MM	IgG	0,66 [0,57–0,74]	0,013
	Inny niż IgG	0,79 [0,71–0,86]	
Plazmocytoza pozaszpikowa	0	0,83 [0,76–0,88]	<0,0001
	≥1	0,41 [0,29–0,54]	

Wyniki dla wszystkich wydzielonych podgrup przedstawiono w tabeli 22 w AKL wnioskodawcy (str. 47-48) oraz na wykresie 1 w AKL wnioskodawcy (str. 49).

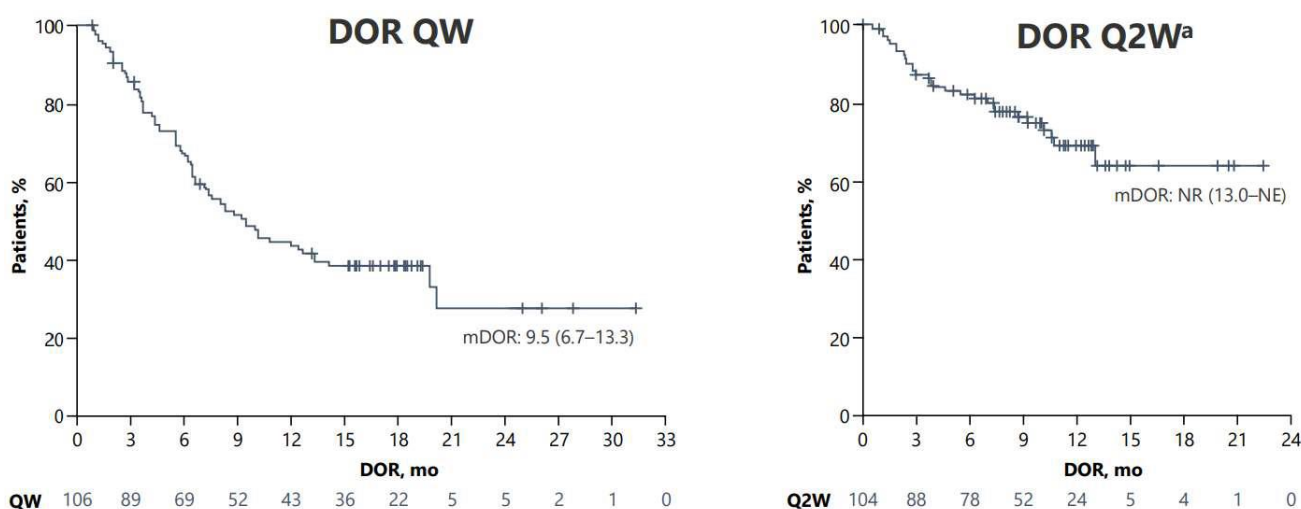
Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 18,9 mies. u pacjentów z kohorty 0,4 mg/kg QW mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wyniosła 9,5 mies. Natomiast dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 12,9 mies. u pacjentów z kohorty 0,8 mg/kg Q2W mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie nie została osiągnięta (w momencie przeprowadzania analizy u $\geq 50\%$ pacjentów występowała odpowiedź na leczenie).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 29. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TAL w ramach

Punkt końcowy	Faza badania	0,4 mg/kg QW			0,8 mg/kg Q2W		
		Mediana okresu obserwacji	N	Mediana [95% CI]	Mediana okresu obserwacji	N	Mediana [95% CI]
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)	I	bd	15	19,8 mies. [3,1; NE]	bd	25	10,6 mies. [3,8; NE]
	II	bd	91	8,8 mies. [6,5; 12,7]	bd	79	NE [NE; NE]
	I i II	11,0 mies.	bd	9,3 mies. [6,6; 20,2]	bd	bd	bd
	I i II	18,8 mies.	106	9,5 mies. [6,7; 13,3]	12,7 mies.	104	NR [13,0 mies.; NR]

NE – brak możliwości oszacowania (ang. not estimable); NR – nie osiągnięto (ang. not reached)



Wykres 1. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TAL w dawce 0,4 mg/kg QW oraz w dawce 0,8 mg/kg Q2W w ramach badania I i II fazy MonumentAL-1

Minimalna choroba resztkowa (MDR)

Minimalna choroba resztkowa, zdefiniowana jako populacja nowotworowych komórek plazmatycznych, która pozostała w organizmie chorego po osiągnięciu odpowiedzi całkowitej na poziomie 10^{-5} , została osiągnięta u odpowiednio 31% i 30% pacjentów w kohortach 0,4 mg/kg QW i 0,8 mg/kg Q2W.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 30. Minimalna choroba resztkowa (MRD) u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TAL w ramach badania I i II fazy MonumentAL-1

Punkt końcowy	Faza badania	0,4 mg/kg QW		0,8 mg/kg Q2W	
		Mediana okresu obserwacji	n/N (%)	Mediana okresu obserwacji	n/N (%)
Negatywna MRD (na poziomie 10^{-5})	I	bd	3/21 (14%)	bd	3/36 (8%)
	II	bd	41/122 (34%)	bd	40/109 (37%)
	I i II	18,8 mies.	44/143 (31%)	12,7 mies.	43/145 (30%)

Jakość życia

W badaniu MonumenTAL-1 jakość życia była mierzona za pomocą kwestionariuszy: EORTC-QLQ-C30 i EQ-5D-5L VAS, w kohorcie pacjentów stosujących dawkę 0,4 mg/kg QW.

Po 9 cyklach terapii wykazano występowanie IS poprawy względem stanu na początku terapii, dla następujących domen kwestionariusza EORTC-QLQ-C30: funkcjonowanie fizyczne i funkcjonowanie w rolach, zmniejszenie odczuwania zmęczenia. Wykazano również występowanie IS różnicy świadczącej o poprawie jakości życia w skali EQ-5D-5L VAS.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 31. Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. least squares mean) dla zmiany wyników jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 oraz EQ-5D-5L-VAS u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TAL 0,4 mg/kg QW w ramach badania MonumenTAL-1

Domena	N	LSM [95%CI]
Jakość życia mierzona kwestionariuszem EORTC QLQ-C30		
Globalna ocena jakości życia	122	7,4 [bd; bd]
Skala funkcjonalna kwestionariusza EORTC QLQ-C30		
Funkcjonowanie fizyczne	122	6,5 [2,05; 10,93]
Funkcjonowanie w rolach		11,4 [4,55; 18,25]
Skala objawowa kwestionariusza EORTC QLQ-C30		
Ból	122	-15,1 [bd; bd]
Zmęczenie		-8 [-13,83; -2,26]
Skala EQ-5D-5L VAS		
Ogólna ocena	122	9,4 [3,5; 15,3]

Tabela 32. Odsetek pacjentów z klinicznie istotną poprawą jakości życia w zakresie wyników skali funkcjonalnej i objawowej kwestionariusza EORTC QLQ-C30 pacjentów z nawrotowym i opornym MM w 9. cyklu leczenia TAL

Cykl	GHS	Funkcjonowanie					Ból	Zmęczenie
		fizyczne	w rolach	poznawcze	emocjonalne	społeczne		
9.	52/122 (43%)	42/122 (35%)	50/122 (41%)	25/122 (20%)	30/122 (25%)	47/122 (39%)	105/122 (86%)	95/122 (78%)

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

GHS – globalna ocena jakości życia.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównanie jakościowe TAL vs. ST

U wszystkich pacjentów leczonych TAL wystąpiło co najmniej jedno AE. W przypadku pacjentów leczonych ST jakiegokolwiek AE raportowano u 83% pacjentów.

Zdarzenia 3. i 4. stopnia wystąpiły u odpowiednio u 45% i 29% pacjentów leczonych TAL w kohorcie 0,4 mg/kg QW i u odpowiednio 39% i 34% pacjentów leczonych TAL w kohorcie 0,8 mg/kg Q2W. W ramach badania LocoMMotion AE o nasileniu 3–4. wystąpiło u 53% pacjentów.

SAE niezależnie od stopnia nasilenia wystąpiło u odpowiednio 53% i 48% pacjentów w kohortach: 0,4 mg/kg QW i 0,8 mg/kg Q2W. W badaniu dla ST, SAE niezależnie od stopnia nasilenia raportowano u 34% chorych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33. Ogólny profil bezpieczeństwa TAL i ST – zestawienie wyników

Punkt końcowy	TAL 0,4 mg/kg QW (n/N (%))			TAL 0,8 mg/kg Q2W (n/N (%))			ST (n/N (%))	
	MonumenTAL-1						LocoMMotion	
	Ogółem	Stopień 3.	Stopień 4.	Ogółem	Stopień 3.	Stopień 4.	Ogółem	Stopień 3–4.
AE ogółem	143/143 (100%)	64/143 (45%)	42/143 (29%)	145/145 (100%)	57/145 (39%)	50/145 (34%)	207/248 (83%)	131/248 (53%)
SAE ogółem	76/143 (53%)	bd	bd	70/145 (48%)	bd	bd	84/248 (34%)	bd

Najczęściej raportowane szczegółowe AE dla TAL o nasileniu 3. i 4. stopnia obejmowały zaburzenia hematologiczne:

- niedokrwistość (w zależności od stosowanej dawki: 28-31% pacjentów);
- neutropenia (w zależności od stosowanej dawki: 22-31% pacjentów);
- trombocytopenia (w zależności od stosowanej dawki: 19-20% pacjentów);

Najczęściej raportowane szczegółowe AE dla ST o nasileniu 3. i 4. Stopnia, również obejmowały zaburzenia hematologiczne:

- trombocytopenia (28% pacjentów);
- neutropenia (13% pacjentów);
- niedokrwistość (11% pacjentów).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 34. Szczegółowy profil bezpieczeństwa TAL i ST – zestawienie wyników

Punkt końcowy	TAL 0,4 mg/kg QW (n/N (%))		TAL 0,8 mg/kg Q2W (n/N (%))		ST (n/N (%))	
	MonumenTAL-1				LocoMMotion	
	Ogółem	Stopień 3–4.	Ogółem	Stopień 3–4.	Ogółem	Stopień 3–4.
Zdarzenia hematologiczne						
Neutropenia	50/143 (35%)	44/143 (31%)	41/145 (28%)	32/145 (22%)	39/248 (16%)	22/248 (13%)
Niedokrwistość	64/143 (45%)	45/143 (31%)	66/145 (46%)	40/145 (28%)	64/248 (26%)	27/248 (11%)
Trombocytopenia	39/143 (27%)	29/143 (20%)	43/145 (30%)	27/145 (19%)	57/248 (23%)	44/248 (28%)
Limfopenia	40/143 (28%)	bd	42/145 (29%)	bd	16/148 (6%)	14/248 (6%)
Leukopenia	23/143 (16%)	bd	27/145 (19%)	bd	18/248 (7%)	12/248 (9%)
Zdarzenia niehematologiczne						
Gorączka	56/143 (39%)	4/143 (3%)	40/145 (28%)	2/145 (1%)	31/248 (12%)	6/248 (2%)
Zmęczenie	35/143 (25%)	5/143 (3%)	40/145 (28%)	1/145 (1%)	30/248 (12%)	2/148 (1%)
Biegunka	36/143 (25%)	bd	40/145 (28%)	bd	38/248 (15%)	2/248 (1%)
Nudności	29/143 (20%)	bd	26/145 (18%)	bd	23/248 (9%)	3/248 (1%)
Zaparcia	23/143 (16%)	bd	26/145 (18%)	bd	14/248 (6%)	0/248 (0%)
Wymioty	bd	bd	bd	bd	15/248 (6%)	2/248 (1%)

Punkt końcowy	TAL 0,4 mg/kg QW (n/N (%))		TAL 0,8 mg/kg Q2W (n/N (%))		ST (n/N (%))	
	MonumenTAL-1				LocoMMotion	
	Ogółem	Stopień 3–4.	Ogółem	Stopień 3–4.	Ogółem	Stopień 3–4.
Astenia	39/143 (27%)	bd	16/145 (11%)	bd	23/248 (9%)	2/248 (1%)
Obrzęk obwodowy	bd	bd	bd	bd	19/248 (8%)	1/248 (1%)
Ból pleców	bd	bd	bd	bd	20/248 (8%)	4/248 (2%)
Nieprawidłowości laboratoryjne	86/143 (60%)	bd	91/145 (63%)	bd	25/248 (10%)	6/248 (2%)
Choroby skóry i tkanki podskórnej	117/143 (82%)	bd	120/145 (83%)	bd	20/248 (8%)	1/248 (<1%)

Badanie MonumentAL-1

U wszystkich pacjentów z badania MonumentAL-1 (kohorta 0,4 mg/kg QW i 0,8 mg/kg Q2W), raportowano wystąpienie przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego (AE, ang. adverse event), natomiast AE w stopniu nasilenia 3 i 4 wystąpiły u odpowiednio 74% i 73% pacjentów z kohorty 0,4 mg/kg QW i 0,8 mg/kg Q2W.

U wszystkich pacjentów z kohorty 0,4 mg/kg QW oraz 98% pacjentów z kohorty 0,8 mg/kg Q2W wystąpiły zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (TRAE, treatment related adverse events). Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE, ang. serious adverse events), wystąpiły u 53% pacjentów z kohorty 0,4 mg/kg QW oraz u 48% pacjentów z kohorty 0,8 mg/kg Q2W.

AE prowadzące do zgonu wystąpiły u odpowiednio 4% i 3% pacjentów z kohorty 0,4 mg/kg QW i 0,8 mg/kg Q2W. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 35. Ogólny profil bezpieczeństwa z I i II fazy MonumentAL-1 u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TAL

Punkt końcowy	0,4 mg/kg QW		0,8 mg/kg Q2W	
	Mediana okresu obserwacji	n/N (%)	Mediana okresu obserwacji	n/N (%)
AE ogółem	18,9 mies.	143/143 (100%)	12,9 mies.	145/145 (100%)
AE 3. stopnia		64/143 (45%)		57/145 (39%)
AE 4. stopnia		42/143 (29%)		50/145 (34%)
TRAE ogółem		143/143 (100%)		142/145 (98%)
SAE ogółem		76/143 (53%)		70/145 (48%)
AE prowadzące do zaprzestania terapii	14,9 mies.	7/143 (5%)		12/145 (8%)
	18,9 mies.	7/143 (5%)		12/145 (8%)
AE prowadzące do zgonu	14,9 mies.	3/143 (2%)		2/145 (1%)
	18,9 mies.	6/143 (4%)		5/145 (3%)

Spośród poszczególnych zdarzeń niepożądanych, w obu kohortach badania, najczęściej występowały: zaburzenia ze strony układu nerwowego (~70%), zaburzenia smaku (~70%), zaburzenia hematologiczne i limfatyczne (~70%), zaburzenia ze strony układu pokarmowego (~75%), choroby skóry i tkanki podskórnej (~80%), zaburzenia ogólne i w miejscu podania (~70%), zaburzenia ze strony układu odpornościowego (~77%) oraz zespół uwalniania cytokin (~77%).

Spośród zdarzeń 3. lub 4. stopnia nasilenia, najczęściej raportowanymi w kohortach 0,4 mg/kg QW i 0,8 mg/kg Q2W były:

- neutropenia (31% i 22%);
- niedokrwistość (31% i 28%);
- trombocytopenia (20% i 19%).

Szczegółowe informacje na temat wszystkich szczegółowych AE przedstawiono w tabeli 29 AKL wnioskodawcy (str. 54-55).

Pośród ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) najczęściej raportowano wystąpienie: CRS, gorączki, zespołu neurotoksyczności związanego z immunologicznym efektem komórek (ICANS, ang.: *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*), zapalenia płuc oraz gorączki neutropenicznej.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 36. SAE występujące u $\geq 2\%$ pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TAL w ramach badania I i II fazy MonumentAL-1

Punkt końcowy	n/N (%)	
	0,4 mg/kg QW	0,8 mg/kg Q2W
SAE ogółem	76/143 (53%)	70/145 (48%)
Infekcje i infestacje	27/143 (19%)	23/145 (16%)
Zapalenie płuc	4/143 (3%)	2/145 (1%)
COVID-19	2/143 (1%)	5/145 (3%)
Zakażenie układu moczowego	2/143 (1%)	0/145 (0%)
Zapalenie płuc w przebiegu COVID-19	1/143 (1%)	2/145 (1%)
Zaburzenia ze strony układu nerwowego	24/143 (17%)	15/145 (10%)
Zespół uwalniania cytokin (CRS)	24/143 (17%)	15/145 (10%)
ICANS	5/143 (4%)	4/145 (4%)
Utrata przytomności	1/143 (1%)	3/145 (2%)
Zaburzenia ogólne i w miejscu podania	11/143 (8%)	8/145 (6%)
Gorączka	8/143 (6%)	7/145 (5%)
Ból	1/143 (1%)	0/145 (0%)
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	6/143 (4%)	6/145 (4%)
Zaburzenia ze strony układu pokarmowego	5/143 (4%)	5/145 (4%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	4/143 (3%)	7/145 (5%)
Ból kości	1/143 (1%)	1/145 (1%)
Zaburzenia ze strony układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	5/143 (4%)	6/145 (4%)
Zaburzenia hematologiczne i limfatyczne	6/143 (4%)	3/145 (2%)
Gorączka neutropeniczna	3/143 (2%)	1/145 (1%)
Zaburzenia czynności nerek i układu moczowego	3/143 (2%)	2/145 (1%)
Ostre uszkodzenie nerek	1/143 (1%)	1/145 (1%)
Zaburzenia czynności serca	2/143 (1%)	3/145 (2%)
Migotanie przedsionków	1/143 (1%)	2/145 (1%)
Zaburzenia metaboliczne i żywieniowe	3/143 (2%)	4/145 (4%)
Hiperkalcemia	3/143 (2%)	2/145 (1%)
Nowotwory	2/143 (1%)	3/145 (2%)
Ból nowotworowy	1/143 (1%)	0/145 (0%)
Choroby skóry i tkanki podskórnej	1/143 (1%)	0/145 (0%)
Wysypka plamisto-grudkowa	1/143 (1%)	0/145 (0%)
Procedury chirurgiczne i medyczne	4/143 (3%)	0/145 (0%)

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W trakcie prac nad niniejszą AWA, nie odnaleziono dodatkowych publikacji które powinny zostać uwzględnione w AKL wnioskodawcy.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Na stronach URPL, EMA, FDA i MHRA nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dla wnioskowanego leku. Wnioskodawca w AKL przedstawił podsumowanie informacji z komunikatów dla poszczególnych składników ST, rozdz. 6 AKL (str. 79-89)

ChPL

Tabela 37. Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych produktem leczniczym Talvey

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
Zakażenia bakteryjne, zakażenia grzybicze, COVID-19, zakażenie górnych dróg oddechowych, neutropenia, małopłytkowość, limfopenia, niedokrwistość, leukopenia, zespół uwalniania cytokin, hipogammaglobulinemia, hipokaliemia, hipofosfatemia, hipomagnezemia, zmniejszony apetyt, neuropatia czuciowa, zawroty głowy, dysfunkcja motoryczna, ból głowy, encefalopatia, zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego, krwotok, nadciśnienie, duszność, kaszel, ból w jamie ustnej, zaburzenia smaku, suchość w ustach, dysfagia, biegunka, zapalenie jamy ustnej, wymioty, nudności, zaparcia, ból brzucha, wysypka, zaburzenia skóry, kseroza, świąd, zaburzenia paznokci, ból mięśniowo-szkieletowy, gorączka, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, ból, obrzęk, dreszcze, zmęczenie, zmniejszona waga, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, zmniejszenie stężenia fibrynogenu, wydłużony czas PTT, zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie INR, zwiększenie aktywności gamma–glutamylotransferazy,	Posocznica, zapalenie płuc, zakażenia wirusowe, krwotok, gorączka neutropyniczna, łysienie krwi

Szczegółe grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie ma adekwatnych zastosowań produktu leczniczego TALVEY u dzieci i młodzieży w leczeniu szpiczaka mnogiego.

Osoby w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i więcej)

Nie jest konieczne dostosowanie dawki.

Zaburzenia czynności nerek

Nie zaleca się dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaleca się dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Dostępne są ograniczone dane lub brak danych dotyczących pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

4.3. Komentarz Agencji

W odnalezionych przez wnioskodawcę opublikowanych przeglądach systematycznych nie przedstawiono oddzielnych wyników wyłącznie dla terapii TAL, w związku z czym możliwość ich wiarygodnego porównania z wynikami AKL wnioskodawcy jest ograniczona. W przeglądzie Khanam 2023 zwrócono uwagę iż typowymi zdarzeniami niepożądanymi, wynikającymi z mechanizmu działania przeciwciał bispecyficznych są CRS i cytopenie takie jak niedokrwistość, neutropenia i trombocytopenia.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotnych badanie kliniczne bez grupy kontrolnej MonumentAL-1, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo terapii talkwetamabem (TAL) w leczeniu pacjentów z nawrotowym lub opornym MM, którzy otrzymali wcześniej ≥3 linie leczenia obejmujące:

- inhibitor proteasomu (ang. *proteasome inhibitor*, IP);
- lek immunomodulujący (ang. *immunomodulatory drug*, IMiD);
- przeciwciało anti-CD38.

W AKL przedstawiono również 3 porównania pośrednie z dostosowaniem, w których dane dla ST pochodziły z:

- badania Oriol 2023 (retrospektywne, pacjenci uczestniczący wcześniej w 4 badaniach klinicznych dla przeciwciała anty-CD38 daratumumabu);
- badania efektywności rzeczywistej LocoMMotion oraz MoMMent (prospektywne, populacja europejska);
- badanie efektywności rzeczywistej oparte na danych z amerykańskiej bazy Flatiron.

W ramach porównania pośredniego z dopasowaniem uwzględniono pacjentów po niepowodzeniu co najmniej 3 uprzednimi liniami leczenia, w tym z zastosowaniem 3 różnych klas leków (IMiD, IP oraz przeciwciał anty-CD38): 449 z badania Oriol 2023, 172 z badań LocoMMotion/MoMMent i 420 z badania Flatiron.

W celu przeprowadzenia jakościowego porównania pośredniego TAL vs ST, w AKL wnioskodawcy uwzględniono również 7 badań obserwacyjnych, dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii standardowej (ST): LocoMMotion, Flatiron, Wang 2023, HDI UK, Goldsmith 2020, Brechbuhl 2021, Visram 2023.

Wyniki porównania pośredniego z dopasowaniem wskazują na zachodzenie IS różnic na korzyść TAL względem ST, dla większości ocenianych punktów końcowych (OS, PFS, ORR).

Podstawowym ograniczeniem AKL wnioskodawcy jest niska jakość dostępnych dowodów naukowych dla skuteczności TAL i ST w populacji docelowej: brak badań z grupą kontrolną, brak badań RWD, dostępne dla TAL badanie jest I/II fazy i nie zostało jeszcze zakończone.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z dokumentem analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy była „ocena opłacalności talkwetamabu (Talvey) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania stosowanymi w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym, którzy przebyli wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym wcześniejsze leczenie inhibitorem proteasomu, lekiem immunomodulującym oraz przeciwciałem anti-CD38, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniej terapii, i którzy spełniają kryteria wnioskowanego programu lekowego.”

Jako komparator dla TAL w AE wnioskodawcy uwzględniono ST, która składa się z terapii i schematów leczenia refundowanych w Polsce w populacji docelowej i obejmuje:

- Kd (karfilzomib + deksametazon);
- KRd (karfilzomib + lenalidomid + deksametazon);
- Pd (pomalidomid + deksametazon);
- PVd (pomalidomid + bortezomib + deksametazon);
- IRd (iksazomib + lenalidomid + deksametazon);
- EloPd (elotuzumab + pomalidomid + deksametazon);
- IsaPd (izatuksymab + pomalidomid + deksametazon);
- DVd (daratumumab + bortezomib + deksametazon);
- DRd (daratumumab + lenalidomid + deksametazon);
- BP (bendamustyna + prednizon/prednizolon).

AE przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz ze wspólnej perspektywy obejmującej podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz świadczeniobiorcę (pacjenta).

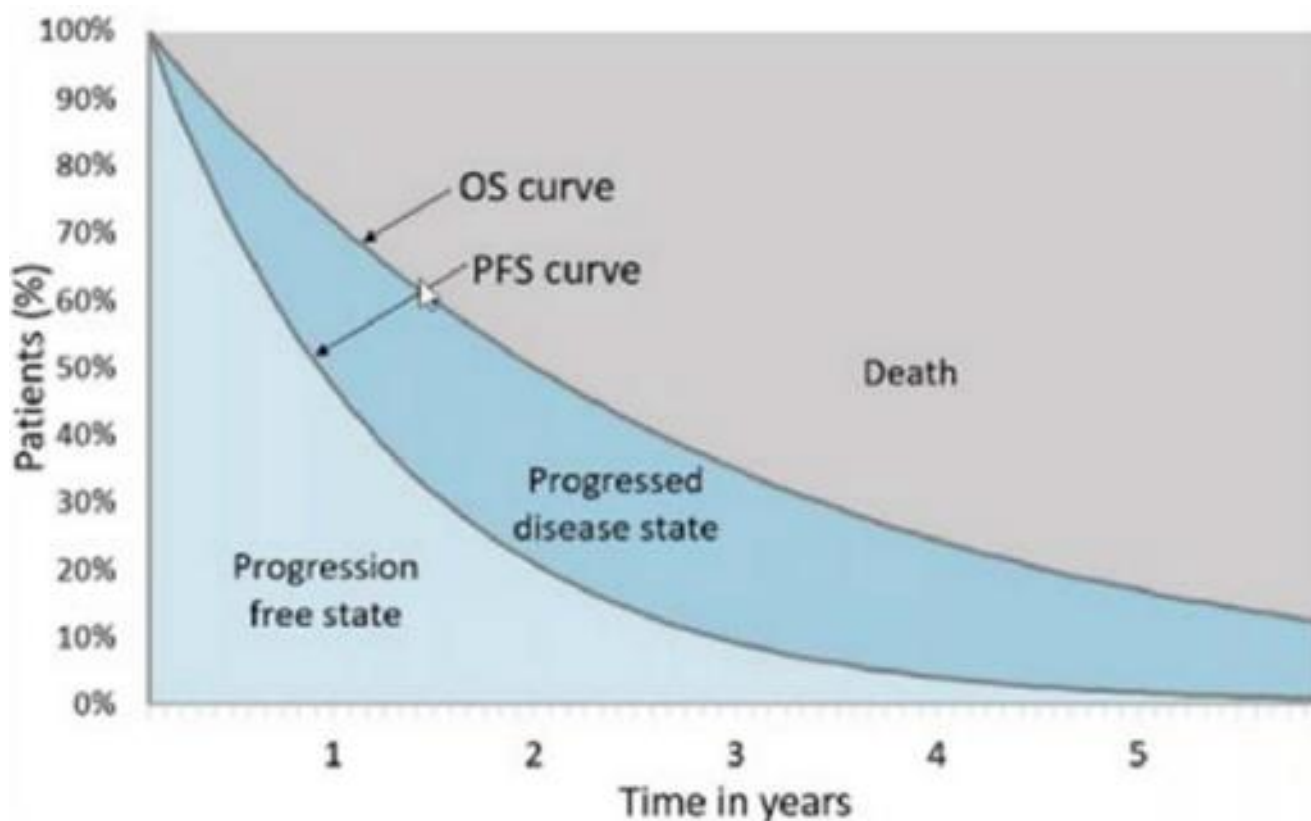
Jako metodologie AE wnioskodawcy przyjęto analizę kosztów-użyteczności (CUA).

Modelowanie kosztów i efektów zdrowotnych przeprowadzono w dostarczonym przez wnioskodawcę modelu ekonomicznym, który dostosowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń.

Model opracowano przy wykorzystaniu techniki czasu podzielonego (PSM, ang. *partitioned survival model*). W modelu PSM wyszczególniono trzy stany zdrowia: „brak progresji choroby”, „progresja choroby” i „zgon” uwzględnia 3 stany zdrowia. Czas przebywania pacjentów w poszczególnych stanach zdrowia jest zdeterminowany przez krzywe przeżycia wolnego od progresji (PFS, ang. *progression free survival*) i przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) określone dla ocenianych leków.

W momencie wejścia pacjentów do modelu PSM, zostaną oni przyporządkowani do stanu „brak progresji choroby”. W kolejnych cyklach analizy w stanie „brak progresji choroby” pozostaje odsetek kohorty wejściowej równy odsetkowi osób, u których nie wystąpiła progresja choroby zgodnie z krzywą PFS. Do stanu „progresja choroby” przypisany zostaje odsetek osób wyznaczony jako różnica wartości pomiędzy krzywą OS a krzywą PFS, natomiast pozostała część kohorty zostaje przypisana do stanu „zgon”.

Długość cyklu w modelu wynosi 1 tydzień w całym horyzoncie czasowym analizy. W modelu uwzględniono korektę połowy cyklu. Horyzont czasowy AE wnioskodawcy wynosi 40 lat (dożywotni).



Rysunek 1. Struktura modelu AE wnioskodawcy.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Wykorzystane w AE dane dotyczące skuteczności (OS, PFS) i bezpieczeństwa dla TAL pochodzą z badania MonumenTAL-1. Dla ST uwzględniono wyniki z badań dla komparatora, w podstawowej wersji AE z publikacji Oriol 2023.

Charakterystykę pacjentów przyjęto zgodnie z charakterystyką pacjentów z badania MonumenTAL-1.

W związku z przyjęciem dożywnego horyzontu czasowego (40 lat), konieczne było modelowanie wartości parametrów klinicznych (OS, PFS) – zostało ono przeprowadzone na podstawie wyboru właściwych krzywych parametrycznych.

Uwzględniono również dane GUS (śmiertelność ogólna populacji polskiej).

Uwzględnione koszty

W AE wnioskodawcy uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne ponoszone przez płatnika publicznego oraz płatnika publicznego i pacjentów:

- koszty leków: TAL lub ST oraz leków stosowanych w premedykacji;
- koszty podania leków;
- koszty kwalifikacji do PL i monitorowania terapii;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty leczenia kolejnych linii;
- koszty opieki terminalnej.

Ich wartość została ustalona na podstawie: założeń wnioskodawcy, urzędowych dokumentów MZ i NFZ (obwieszczenia, komunikaty, zarządzenia), Szczegółowy opis metodologii ustalania wartości Kosztów uwzględnionych w AE wnioskodawcy przedstawiono w rozdziale 3.9. AE wnioskodawcy.

Użyteczności stanów zdrowia

Użyteczności stanów zdrowia przyjęto na podstawie wyników badania MonumenTAL-1 przy uwzględnieniu norm polskich. Dla użyteczności związanych z profilem bezpieczeństwa, uwzględniono dane literaturowe.

Dyskontowanie

W scenariuszu podstawowym AE wnioskodawcy przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 38. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	TAL	ST	TAL	ST
	bez RSS		z RSS	
Koszt leczenia [tys. zł]				
Koszt inkrementalny [tys. zł]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [tys. zł/QALY]	427,04			

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie TAL w miejsce ST jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania TAL vs ST wyniósł 427 tys. zł/QALY bez RSS i z RSS. Wartości te znajduje się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progou⁴, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

- dla opakowania 40 mg: zł;
- dla opakowania 3 mg: zł;

Oszacowane wartości progowe są niższe od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W trakcie prac nad niniejszą AWA nastąpiła zmiana wysokości progou opłacalności (217 641 zł) i przedstawione powyżej wartości zostały obliczone przez analityków Agencji, przy wykorzystaniu modelu ekonomicznego wnioskodawcy. W dokumencie AE wnioskodawcy przedstawiono ceny progowe dla starej wartości: 190 380 zł.

W związku z brakiem badania RCT dla TAL, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego TAL, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wynosi:

- dla opakowania 40 mg: zł.
- dla opakowania 3 mg: zł.

⁴ 217 641 zł

Powyższe ceny (zgodne z art. 13) została wyznaczona w AE wnioskodawcy w ramach jednego ze scenariuszy jednokierunkowej analizy wrażliwości (wariant ST-1), w którym 100% ST stanowił najtańszy schemat chemioterapii, uwzględniony jako komparator: bendamustyna + prednizon/prednizolon (BP).

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach AE wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości uwzględniono 27 wariantów, w których przyjęto alternatywne założenia dla wartości wybranych parametrów i założeń. Testowano alternatywne wartości następujących parametrów:

- stopy dyskontowe;
- horyzont czasowy analizy;
- średnia powierzchni ciała pacjentów;
- efektywności interwencji i komparatora;
- dawkowanie TAL;
- koszty terapii ST;
- użyteczności stanów zdrowia.

W żadnym z scenariuszy nie zmienia wnioskowania wyniki z podstawowego wariantu AE wnioskodawcy. TAL jest droższy i skuteczniejszy niż ST, wartość ICUR zawsze przekracza wysokość progu opłacalności.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA, ang. probabilistic sensitivity analysis), do poszczególnych wartości parametrów uwzględnionych w modelu, przypisano odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje dla zestawów parametrów, każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. W ramach PSA wykonywano po 1000 symulacji. W ramach PSA testowano następujące założenia:

- parametry dotyczące początkowych charakterystyk kohorty (wiek, masa ciała, powierzchnia ciała), czasu trwania zdarzeń niepożądanych oraz czasu trwania kolejnej linii;
- parametry dopasowania funkcji krzywych przeżycia;
- parametry określające strukturę (np. rozkład poszczególnych substancji stosowanych w ramach terapii standardowej oraz w kolejnych liniach);
- użyteczności, odsetek pacjentów stosujących bortezomib i daratumumab we wstrzyknięciu podskórnym, odsetek pacjentów otrzymujących kolejną linię leczenia, odsetek chorych u których wystąpi zdarzenie niepożądane;
- koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono na poniższych wykresach.



Wykres 2. Płaszczyzna opłacalności dla QALY dla porównania TAL z ST – perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS



Wykres 3. Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania TAL z ST – perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 39. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Charakterystykę populacji przyjęto na podstawie danych z badania MonumenTAL-1, w którym brali udział m.in. pacjenci z Polski

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	NIE	W ocenie analityków Agencji uwzględnienie komparatora ważonego udziałem w rynku (wyrażonego pod postacią „terapii standardowej”) nie spełnia kryteriów przedstawionych w Rozporządzeniu W podstawowym wariantcie AE przyjęto charakterystykę ST, na podstawie wyników badania Oriol 2023.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT uwzględniono perspektywę wspólną i płatnika publicznego (NFZ)
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	W ramach AKL przeprowadzono porównanie pośrednie TAL vs SK, na podstawie wyników badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Uwzględniono horyzont dożywności (40 lat). W ramach analizy wrażliwości uwzględniono horyzont 5 letni.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd został przeprowadzony prawidłowo. W MonumenTAL-1 podstawowym wariantcie AE uwzględniono dane z badania MonumenTAL-1. Wartości ustalone na podstawie przeglądu uwzględniono w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	W analizach wnioskodawcy nie przedstawiono uzasadnienia dla wyboru konkretnego zestawu użyteczności spośród odnalezionych
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	W ramach AE wnioskodawcy przeprowadzono scenariuszowa i probabilistyczną analizę wrażliwości

Ograniczenia AE Wskazane przez wnioskodawcę:

- „Analizę przeprowadzono w oparciu o wyniki analizy klinicznej w zakresie efektywności stosowanych terapii. Wszelkie ograniczenia analizy klinicznej stanowią również ograniczenia niniejszego opracowania”;
- „Analizę przeprowadzono poprzez dostosowanie modelu globalnego dostarczonego przez Zamawiającego do warunków polskich. Wszelkie ograniczenia opracowania pierwotnego stanowią również ograniczenia niniejszej analizy”;
- „Charakterystykę pacjentów determinującą koszty leków (masa ciała, powierzchnia ciała) oraz śmiertelność populacji ogólnej (wiek początkowy) zaczerpnięto z badania MonumenTAL-1. Charakterystyka polskich pacjentów z populacji docelowej w omawianym zakresie może się różnić od wartości przyjętych w analizie”;
- „Ze względu na brak odpowiednich danych nie było możliwe uwzględnienie skuteczności talkwetamabu i leczenia standardowego określonych na podstawie wyników porównania bezpośredniego. Analizę przeprowadzono w oparciu o porównanie pośrednie (z zastosowaniem metody IPTW)”;
- „Krzywe OS, PFS i TTD ekstrapolowano na okres dłuższy niż raportowany w uwzględnionych badaniach, co obciążone jest niepewnością. W celu zbadania wpływu ekstrapolacji na wynik w analizie wrażliwości uwzględniono alternatywne scenariusze obliczeniowe”;
- „Udziały poszczególnych terapii wchodzących w skład ST oszacowano na podstawie opinii ekspertów klinicznych. W ramach analizy wrażliwości przeanalizowano wpływ przyjętych założeń na wyniki analizy.”
- „Analizę przeprowadzono przy założeniu, że rozkład kohort stosujący poszczególne schematy dawkowania będzie zgodny z badaniem klinicznym MonumenTAL-1, gdzie liczebności determinowane były protokołem badania. W praktyce odsetki pacjentów stosujących poszczególne schematy mogą być inne. W celu przeanalizowania wpływu przyjętego założenia przeprowadzono analizy wrażliwości uwzględniające oddzielnie pacjentów stosujących poszczególne schematy dawkowania.”

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy wykonano analizę kosztów-użyteczności, powołując się na istotne statystycznie różnice w wynikach analizy klinicznej. Zdaniem analityków Agencji wykonano prawidłowy typ analizy.

Uwzględniono właściwy horyzont czasowy analizy oraz prawidłowy rodzaj i zakres danych wejściowych do modelu. W przypadku braku dostępu do danych empirycznych, szczegółowo omówiono sposób ich pozyskania/oszacowania i implementacji w modelu. W AE wnioskodawcy przedstawiono właściwe uzasadnienia dla uwzględnienia poszczególnych założeń.

Model zastosowany w AE wnioskodawcy został skonstruowany prawidłowo.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ekstrakcja danych do modelu wnioskodawcy została przeprowadzona prawidłowo. Po aktualizacji analiz, w modelu korzystano z Obwieszczenia MZ aktualnego na dzień zakończenia prac nad AWA, tj. Obwieszczenia z 18 września 2024 r.

Ograniczeniem AE jest brak szerokiego zakresu wiarygodnych danych klinicznych dotyczących ocenianej populacji docelowej, w tym szczególnie:

- brak wysokiej jakości danych dla wnioskowanej interwencji. Dostępne są jedyne wyniki jednoramiennego badania I/II fazy. Badanie wciąż trwa, co dodatkowo obniża jakość danych z niego pochodzących.
- brak wysokiej jakości danych dla ST. Dostępne są jedynie wyniki badań jednoramiennych, w których populacja nie odzwierciedla polskiej populacji docelowej, pod względem zastosowanych wcześniej linii leczenia.

W związku z brakiem wiarygodnych opublikowanych danych dla polskiej populacji pacjentów, w ramach AE wnioskodawcy przeprowadzono porównanie względem ST, której skuteczność przyjęto na podstawie badania Oriol 2023, a koszt komparatora ustalono na podstawie średniej ważonej z udziałów poszczególnych terapii

W związku z faktem, że wszystkie efekty zdrowotne, zawarte w analizie ekonomicznej opierały się na odnalezionych oraz opisanych badaniach w AKL, wszelkie ograniczenia AKL mają również wpływ na opisaną w niniejszym rozdziale AE.

Dane kosztowe wejściowe do modelu są w prawidłowe. W ramach AE testowano większość niepewnych parametrów modelu.

W związku z powyższymi ograniczeniami, w ramach AE wnioskodawcy nie było możliwe przeprowadzenie porównania TAL względem poszczególnych schematów terapii, stosowanych aktualnie w populacji docelowej przedmiotowego wniosku refundacyjnego. Przeprowadzono porównanie względem uśrednionej ST, co ogranicza możliwość pozycjonowania ocenianej technologii medycznej względem poszczególnych komparatorów.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną modelu poprzez: podstawienie dla poszczególnych parametrów dozwolonych wartości skrajnych, testowanie powtarzalności wyników przy identycznych wartościach wejściowych oraz analizę formuł modelu. Nie zidentyfikowano błędów i nie uzyskano nieoczekiwanych wyników – walidację wewnętrzną przeprowadzono z pozytywnym wynikiem.

W ramach walidacji konwergencji, nie odnaleziono alternatywnych modeli dotyczących ocenianej technologii medycznej. W związku z powyższym nie było możliwe przeprowadzenie walidacji konwergencji.

Nie zidentyfikowano alternatywnych źródeł danych dotyczących pacjentów z populacji docelowej wniosku, w związku z czym nie było możliwe przeprowadzenie walidacji zewnętrznej wyników niniejszej analizy w warunkach polskich.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność

przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy została przeprowadzona w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA). Jako komparator dla TAL w AE wnioskodawcy uwzględniono ST, która składa się z terapii i schematów leczenia refundowanych w Polsce w populacji docelowej, których udziały zostały ustalone [REDACTED].

Wykorzystane w AE dane dotyczące skuteczności (OS,PFS) i bezpieczeństwa dla TAL pochodziły z badania MonumenTAL-1. Dla ST uwzględniono wyniki z badań dla komparatora, w podstawowej wersji AE z publikacji Oriol 2023. Charakterystykę pacjentów przyjęto zgodnie z charakterystyką pacjentów z badania MonumenTAL-1. W związku z przyjęciem dożywotniego horyzontu czasowego (40 lat), konieczne było modelowanie wartości parametrów klinicznych (OS, PFS) – zostało ono przeprowadzone na podstawie wyboru właściwych krzywych parametrycznych.

W związku z ograniczeniami dostępnych danych, w ramach AE wnioskodawcy nie było możliwe przeprowadzenie porównania TAL względem poszczególnych schematów terapii, stosowanych aktualnie w populacji docelowej przedmiotowego wniosku refundacyjnego. Przeprowadzono porównanie względem uśrednionej ST, co ogranicza możliwość pozycjonowania ocenianej technologii medycznej względem poszczególnych komparatorów.

Wyniki AE wskazują, iż TAL jest droższy i skuteczniejszy względem ST. Oszacowane wartość ICUR, w wariancie z i bez RSS, przekraczają wartość progu opłacalności. Ceny progowe oraz ceny wyznaczone zgodnie z zapisami art. 13, są niższe od wnioskowanych ceny zbytu.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z dokumentem analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy było: „określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych talkwetamabu (Talvey) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym, którzy przebyli wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym wcześniejsze leczenie inhibitorem proteasomu, lekiem immunomodulującym oraz przeciwciałem anty-CD38, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniej terapii, i którzy spełniają kryteria wnioskowanego programu lekowego”.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) która jest tożsama z perspektywą wspólną (NFZ + pacjent).

AWB wnioskodawcy została przeprowadzona w 2 letnim horyzoncie czasowym.

W AWB wnioskodawcy analizowano 2 scenariusze: istniejący i nowy.

W scenariuszu istniejącym założono brak finansowania TAL w populacji docelowej. Jest ona leczona za pomocą refundowanych schematów terapii, uwzględnionych zbiorczo jako ST. W scenariuszu nowym założono, że TAL będzie finansowany w populacji docelowej w ramach wnioskowanego PL.

Skład i udział poszczególnych schematów terapii uwzględnionych w ramach ST [REDACTED].

W obu scenariuszach analizowano 3 warianty: podstawowy, minimalny oraz maksymalny. Warianty różniły się liczebnością populacji.

W ramach AWB wnioskodawcy przeprowadzono również jednokierunkową analizę wrażliwości.

W AWB wnioskodawcy przedstawiono wyniki w wariantach z i bez uwzględnienia RSS.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Oszacowania liczebności populacji docelowej uwzględnionej w AWB wnioskodawcy przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z następujących źródeł:

- dane pochodzące ze Statystyk NFZ dotyczące liczby pacjentów w PL B.54 leczonych DARA;
- dane NFZ z raportu „Szpiczak plazmocytowy (mnogi). Ocena jakości informacyjnej rejestru kontraktowego”, dotyczące schematów chemioterapii wykorzystywanych jako pierwszy schemat leczenia rozpoznanych pacjentów;
- analiza wpływu na budżet dla leku Darzalex (BIA Darzalex 2021);
- badanie CASTOR dla DARA w schemacie DVd;
- badań RWD dla pacjentów z MM.

Koszty

W AWB wnioskodawcy uwzględniono koszty związane z leczeniem z zastosowaniem TAL oraz ST ujęte w analizie ekonomicznej:

- koszty leków;

- koszty podania leków;
- koszty kwalifikacji do PL i monitorowania terapii;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty leczenia kolejnych linii;
- koszty leczenia po progresji choroby;
- koszty opieki terminalnej.

Szczegółowy opis metodologii ustalania wartości kosztów uwzględnionych w AWB wnioskodawcy przedstawiono w rozdziale 3.9. AE wnioskodawcy.

Udziały

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	■	■
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	■	■
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	■	■

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS) [mln zł]		Perspektywa NFZ (z RSS) [mln zł]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	25,79	67,29	■	■

W scenariuszu istniejącym wydatki całkowite płatnika publicznego związane z leczeniem populacji docelowej wyniosą ■ w I i II roku horyzontu czasowego.

W scenariuszu nowym **z RSS** koszty całkowite dla budżetu NFZ wyniosą [redacted] odpowiednio w I i II roku. W przypadku wprowadzenia finansowania leku Talvey we wnioskowanym wskazaniu dodatkowe wydatki płatnika publicznego wyniosą [redacted] odpowiednio w I i II roku.

W scenariuszu nowym **bez RSS** koszty całkowite dla budżetu NFZ wyniosą [redacted] odpowiednio w I i II roku. W przypadku wprowadzenia finansowania leku Talvey we wnioskowanym wskazaniu dodatkowe wydatki płatnika publicznego wyniosą [redacted] odpowiednio w I i II roku.

W poniższej tabeli przedstawiono roczny koszt leków stosowanych w ramach poszczególnych schematów dla 1 pacjenta. Przedstawione koszty leków dotyczą pełnego roku terapii 1 pacjenta. Koszt rocznej terapii TAL obliczono na podstawie przyjętej w AWB wnioskodawcy ilości mg TAL zużywanych na 1 pacjenta. Roczne koszty dla poszczególnych schematów uwzględnionych w ramach ST przedstawiono w AE wnioskodawcy (tabl. 22, str. 52-53).

Tabela 42. Roczny koszt leków stosowanych w terapii 1 pacjenta, za pomocą poszczególnych schematów terapii

Schemat leczenia	Koszty leków dla pełnego roku leczenia 1 pacjenta
TAL (z RSS)	[redacted]
IsaPd	522 126 zł
EloPd	398 282 zł
DRd	284 858 zł
DVd	259 211 zł
Kd	233 032 zł
Pd	207 805 zł
PVd	189 787 zł
KRd	180 226 zł
IRd	141 561 zł
BP	8 377 zł

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 43. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Oszacowania zostały przeprowadzone na podstawie m.in. danych dotyczących polskiej populacji pacjentów z MM
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Zmiany udziałów w scenariuszu nowym ustalono na podstawie [redacted]
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Zadeklarowana wielkość dostaw pokrywa zużycie wynikające z oszacowań AWB wnioskodawcy.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	rozd. 3.1.1 AWA
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	rozd. 3.1.1 AWA
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach AWB przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości

Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę:

- „W analizie wpływu na budżet wykorzystano dane kliniczne i kosztowe zaczerpnięte z analizy klinicznej i analizy ekonomicznej, w związku z czym ograniczenia tych analiz przekładają się również na ograniczenia niniejszej analizy;”
- „Oszacowanie populacji docelowej przeprowadzono w oparciu o dane NFZ dotyczące liczby pacjentów przerywających leczenia DARA. Brak jest danych NFZ pozwalających na precyzyjne określenie pozostałych kryteriów niezbędnych do oszacowania liczby pacjentów spełniających kryteria populacji docelowej, w szczególności nie jest możliwe określenie historii leczenia pacjentów poszczególnymi schematami oraz aktualnej linii leczenia pacjentów z MM w Polsce. W konsekwencji, kolejne kroki oszacowania przeprowadzono wykorzystując najlepsze dostępne dane pochodzące m.in. z wcześniej przeprowadzonych analiz dostępnych na stronie AOTMiT (analiza dla leku Darzalex), badanie CASTOR dla schematu DVd oraz badania z rzeczywistej praktyki klinicznej dla MM;”
- „Podział pacjentów przerywających leczenia DARA na linii leczenia, w której zastosowano lek, określono na podstawie opinii ekspertów dot. liczby pacjentów leczonych schematem DVd w poszczególnych liniach (opinie uzyskane na potrzeby analizy BIA Darzalex 2021). Przyjęte wartości nie odnoszą się do liczby pacjentów przerywających leczenia (ale do liczby leczonych) i w związku z tym faktyczny podział na linii wśród przerywających leczenie może się różnić (potencjalnie wyższy udział 3. i 4. linii w stosunku do 2. linii leczenia);”
- „Liczebność populacji docelowej opiera się na danych NFZ obejmujących okres do 2022 r. Nie obejmują zatem szeregu zmian w programie lekowym B.54, które miały miejsce w latach 2023 i 2024. Brak jest jednak bardziej aktualnych danych pozwalających na przeprowadzenie oszacowania liczebności populacji;”
- „W sytuacji dynamicznych zmian w refundacji leków stosowanych w leczeniu szpiczaka mnogiego w Polsce szacowanie liczebności pacjentów oraz udziałów schematów stosowanych u pacjentów jest obciążone dodatkową niepewnością. W analizie uwzględniono procentowy wzrost liczebności populacji wynikający ze zmian w PL B.54. Przyjęte wartości określono na podstawie opinii ekspertów, co może mieć wpływ na niepewność oszacowania. Liczebność populacji docelowej została przetestowana w ramach analiz wrażliwości.”

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Analizy Agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną modelu wnioskodawcy poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie analizy oraz sprawdzenie czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem.

W wyniku przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono większych błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy. Dane kosztowe wejściowe do modelu są prawidłowe. Testowano większość niepewnych parametrów modelu, zgodnie z dostępnymi danymi klinicznymi, w obliczonym lub arbitralnie założonym zakresie.

W związku z faktem, że wszystkie koszty oszacowane w analizie wpływu na budżet opierały się na oszacowaniach opisanych w AE, wszelkie nieprawidłowości i ograniczenia AE mają również wpływ na opisaną w niniejszej AWA BIA.

Największym ograniczeniem AWB wnioskodawcy jest brak danych epidemiologicznych dla populacji polskiej, dla pacjentów spełniających kryteria włączenia do leczenia Talvey.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W AWB wnioskodawcy, w ramach analizy wrażliwości, przeprowadzono oszacowania dla wariantów: podstawowego, minimalnego i maksymalnego. W ramach wariantów skrajnych uwzględniono alternatywne założenia dotyczące tempa przejmowania rynku przez TAL (scenariusz minimalny [redacted]) oraz alternatywne założenia dotyczące schematów terapii stosowanych w ramach ST (scenariusz maksymalny [redacted]). Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli (z RSS).

Tabela 44. Całkowite koszty inkrementalne dla wariantów: podstawowego, minimalnego i maksymalnego wariant z RSS

Wariant	Perspektywa NFZ (całkowite koszty inkrementalne z RSS) [mln ZŁ]	
	I rok	II rok
Podstawowy	[redacted]	[redacted]
Minimalny	[redacted]	[redacted]
Maksymalny	[redacted]	[redacted]

Całkowite koszty inkrementalne przy uwzględnieniu proponowanej umowy podziału ryzyka wyniosły w wariantcie podstawowym [redacted] odpowiednio w I i II roku analizy. W wariantcie minimalnym koszty te wyniosły [redacted]. W wariantcie maksymalnym całkowite koszty inkrementalne wyniosły [redacted] odpowiednio w I i II roku analizy.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Talvey w leczeniu dorosłych pacjentów z MM (zgodnie z wnioskowanymi warunkami refundacji), uwzględniając zaproponowany RSS, będzie wiązać się [redacted] w I roku i [redacted] w II roku analizy.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Talvey (talkwetamab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej trzy wcześniejsze terapie, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i u których stwierdzono progresję choroby w trakcie ostatniej terapii, 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/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 12.11.2024 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Talvey, talquetamab, multiple myeloma. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną (HAS 2024) i 1 rekomendację negatywną (CADTH 2024). W rekomendacji pozytywnej – HAS 2024 – zwrócono uwagę m.in. na powagę choroby i częstość jej występowania, potrzebę medyczną częściowo zaspokajaną przez dostępne leki oraz umiarkowany stosunek skuteczności talkwetamabu do działań niepożądanych. W rekomendacji negatywnej – CADTH 2024 – wskazano na niepewność badania MonumentAL-1 (badanie fazy 1/2, nierandomizowane) oraz brak możliwości stwierdzenia, że talkwetamab może potencjalnie zmniejszać zachorowalność i śmiertelność związaną z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim u pacjentów, w czwartej i kolejnych liniach leczenia. W informacji NICE 2024 wskazano, że trwa ocena wnioskowanego leku we wnioskowanym wskazaniu. Dodatkowo odnaleziono również informację NCPE 2023, w której wskazano, iż na podstawie tzw. rapid review, NCPE rekomenduje przeprowadzenie pełnej oceny technologii. W dokumencie SMC 2024 wskazano, iż w związku z brakiem złożenia wniosku refundacyjnego, lek nie jest rekomendowany do stosowania we wnioskowanym wskazaniu. Odnaleziono także dokument G-BA 2024, w którym wskazano, iż dostępne dowody nie pozwalają na mierzalną ocenę dodatkowych korzyści, wynikających ze stosowania ocenianego leku. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 45. Rekomendacje refundacyjne dla Talvey (talkwetamab)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2024	W leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy przebyli wcześniej trzy terapie	Ocena w toku.
SMC 2024	Leczenie 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 anti-CD38, i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniej terapii.	W związku z brakiem złożenia wniosku refundacyjnego, lek nie jest rekomendowany do stosowania we wnioskowanym wskazaniu.
NCPE 2023	Leczenie 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 anti-CD38, i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniej terapii.	Na podstawie tzw. rapid review, NCPE rekomenduje przeprowadzenie pełnej oceny HTA w celu oceny skuteczności klinicznej i efektywności kosztowej talkwetamabu we wnioskowanym wskazaniu w porównaniu z SoC.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2024 (draft)	Leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej 3 wcześniejsze terapie, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie lub po zakończeniu ostatniej terapii.	Rekomendacja negatywna CADTH wskazuje na niepewność badania MonumentAL-1 (badanie fazy 1/2, nierandomizowane) oraz brak możliwości stwierdzenia, że talkwetamab może potencjalnie zmniejszać zachorowalność i śmiertelność związaną z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim u pacjentów, w czwartej i kolejnych liniach leczenia. Na podstawie analizy ekonomicznej stwierdzono, że niezbędna byłaby redukcja ceny talkwetamabu aby był on opłacalny kosztowo.
HAS 2024	Leczenie 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 anti-CD38, i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniej terapii	Rekomendacja pozytywna HAS wskazuje na powagę choroby i częstość jej występowania, potrzebę medyczną częściowo zaspokajaną przez dostępne leki oraz umiarkowany stosunek skuteczności talkwetamabu do działań niepożądanych. Zwrócono uwagę na związany ze stosowaniem produktu leczniczego Talvey dodatkowy, jeszcze nieudowodniony wpływ na zachorowalność, śmiertelność oraz na jakość życia, a także na brak dodatkowego wpływu na organizację opieki. Stwierdzono, że wnioskowany lek prawdopodobnie nie będzie miał dodatkowego wpływu na zdrowie publiczne.
G-BA 2024	Leczenie 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 anti-CD38, i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniej terapii	W dokumencie G-BA, wskazano iż dostępne dowody nie pozwalają na mierzalną ocenę dodatkowych korzyści, wynikających ze stosowania ocenianego leku.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

W poniższej tabeli przedstawiono informacje dla opakowań leku – 40 mg i 3 mg.

Tabela 46. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Produkt refundowany	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	[REDACTED]	[REDACTED]
Belgia	Nie dotyczy	[REDACTED]	[REDACTED]
Bułgaria	Nie dotyczy	[REDACTED]	[REDACTED]
Chorwacja	Nie dotyczy	[REDACTED]	[REDACTED]
Cypr	Tak	[REDACTED]	[REDACTED]
Czechy	Tak	[REDACTED]	[REDACTED]
Dania	Nie dotyczy	[REDACTED]	[REDACTED]
Estonia	Nie dotyczy	[REDACTED]	[REDACTED]
Finlandia	Nie dotyczy	[REDACTED]	[REDACTED]
Francja	Nie dotyczy	[REDACTED]	[REDACTED]
Grecja	Nie dotyczy	[REDACTED]	[REDACTED]
Hiszpania	Nie dotyczy	[REDACTED]	[REDACTED]
Holandia	Nie dotyczy	[REDACTED]	[REDACTED]
Irlandia	Nie dotyczy	[REDACTED]	[REDACTED]
Islandia	Nie dotyczy	[REDACTED]	[REDACTED]
Liechtenstein	Nie dotyczy	[REDACTED]	[REDACTED]
Litwa	Nie dotyczy	[REDACTED]	[REDACTED]

Państwo	Produkt refundowany	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Luksemburg	Tak	[REDACTED]	[REDACTED]
Łotwa	Nie dotyczy	[REDACTED]	[REDACTED]
Malta	Nie dotyczy	[REDACTED]	[REDACTED]
Niemcy	Tak	[REDACTED]	[REDACTED]
Norwegia	Nie	[REDACTED]	[REDACTED]
Portugalia	Nie dotyczy	[REDACTED]	[REDACTED]
Rumunia	Nie dotyczy	[REDACTED]	[REDACTED]
Słowacja	Nie dotyczy	[REDACTED]	[REDACTED]
Słowenia	Nie dotyczy	[REDACTED]	[REDACTED]
Szwajcaria	Tak	[REDACTED]	[REDACTED]
Szwecja	Nie dotyczy	[REDACTED]	[REDACTED]
Węgry	Nie dotyczy	[REDACTED]	[REDACTED]
Włochy	Nie dotyczy	[REDACTED]	[REDACTED]

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

[REDACTED]. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismami z dnia 20.08.2024 r., znak: PLR.4500.1196.2024.22.PRU, PLR.4500.1197.2024.22.PRU (data wpływu do AOTMiT 20.08.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2024 r. poz. 930 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Talvey, Talquetamabum, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml, 1 fiol. 1 ml, kod GTIN: 05413868122510;
- Talvey, Talquetamabum, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol. 1,5 ml, kod GTIN: 05413868122503;

we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego „B.54. Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)”.

Wnioskowane warunki refundacji uwzględniają utworzenie nowej grupy limitowej.

Problem zdrowotny

Szpiczak mnogi (ang. *multiple myeloma*, MM) jest nowotworem wywodzącym się z komórek B w końcowym etapie różnicowania, po dokonaniu rekombinacji klasy łańcucha ciężkiego immunoglobuliny, które w przypadkach typowych wydzielają białko monoklonalne. MM charakteryzuje się zwiększoną proliferacją złośliwych, monoklonalnych komórek plazmatycznych w szpiku kostnym, z następującą niewydolnością szpiku spowodowaną zastąpieniem prawidłowej hematopoezy i nadprodukcją monoklonalnych immunoglobulin, które można wykryć w surowicy lub moczu pacjenta.

Leczenie umożliwia uzyskanie remisji i wydłużenie przeżycia. U większości pacjentów choroba postępuje lub nawraca po kolejnych liniach leczenia. Wyniki leczenia każdego kolejnego nawrotu są gorsze. Według aktualnych danych American Cancer Society (2010–2016), 5-letnie przeżycie chorych na szpiczaka wyniosło 53,9%. Mediana przeżycia chorych na szpiczaka w stadium (ISS) I, II i III wynosi odpowiednio: 62, 44 i 29 miesięcy. W odniesieniu do zmodyfikowanego systemu oceny zaawansowania R-ISS 5-letnie przeżycia wynoszą odpowiednio 82% dla R-ISS I, 62% dla R-ISS II oraz 40% dla R-ISS III. Najczęstszą przyczyną zgonu są zakażenia. Mediana czasu przeżycia chorych z objawową postępującą postacią choroby wynosi 5-7 lat.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18.09.2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrów. poz. 79), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- produkty dostępne w aptece na receptę: prednizon, deksametazon;
- w ramach katalogu chemioterapii: bendamustyna, bleomycyna, bortezomib, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna pegylowana, epirubicyna, etopozyd, ifosfamid, lenalidomid, melfalan, pleryksafor, winkrystyna, talidomid;
- programie lekowym: karfilzomib, daratumumab, elotuzumab, izatuksymab, icksazomib, pomalidomid, teclistamab.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotnych badanie kliniczne bez grupy kontrolnej MonumenTAL-1, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo terapii talkwetamabem (TAL) w leczeniu pacjentów z nawrotowym lub opornym MM, którzy otrzymali wcześniej ≥ 3 linie leczenia obejmujące:

- inhibitor proteasomu (ang. *proteasome inhibitor*, IP);
- lek immunomodulujący (ang. *immunomodulatory drug*, IMiD);
- przeciwciało anti-CD38.

W AKL przedstawiono również 3 porównania pośrednie z dostosowaniem, w których dane dla ST pochodziły z:

- badania Oriol 2023 (retrospektywne, pacjenci uczestniczący wcześniej w 4 badaniach klinicznych dla przeciwciała anti-CD38 daratumumabu);
- badania efektywności rzeczywistej LocoMMotion oraz MoMMent (prospektywne, populacja europejska);

- badanie efektywności rzeczywistej oparte na danych z amerykańskiej bazy Flatiron.

W ramach porównania pośredniego z dopasowaniem uwzględniono pacjentów po niepowodzeniu co najmniej 3 uprzednimi liniami leczenia, w tym z zastosowaniem 3 różnych klas leków (IMiD, IP oraz przeciwciał anti-CD38): 449 z badania Oriol 2023, 172 z badań LocoMMotion/MoMMent i 420 z badania Flatiron.

W celu przeprowadzenia jakościowego porównania pośredniego TAL vs ST, w AKL wnioskodawcy uwzględniono również 7 badań obserwacyjnych, dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii standardowej (ST): LocoMMotion, Flatiron, Wang 2023, HDI UK, Goldsmith 2020, Brechbuhl 2021, Visram 2023.

Porównanie pośrednie z dostosowaniem TAL vs. ST

W ramach porównania pośredniego z dopasowaniem, wykazano IS różnice pod względem OS na korzyść TAL względem ST, niezależnie od źródła danych dla ST (Oriol 2023, LocoMMotion + MoMMent, Flatiron).

Dla kohorty TAL 0,4 mg/kg QW, obliczona dla populacji z dopasowaniem, redukcja ryzyka wystąpienia zgonu wynosiła:

- 67% (dane dla ST z Oriol 2023);
- ~60% (dane dla ST z LocoMMotion + MoMMent);
- ██████████.

Dla kohorty TAL 0,8 mg/kg Q2W, obliczona dla populacji z dopasowaniem, redukcja ryzyka wystąpienia zgonu wynosiła:

- ~67% (dane dla ST z Oriol 2023)
- ~60% (dane dla ST z LocoMMotion + MoMMent,
- ██████████.

W ramach porównania pośredniego wykazano IS różnice pod względem PFS na korzyść TAL względem ST, dla większości wariantów danych dla ST. Nie wykazano IS różnicy dla porównania kohorty TAL 0,4 mg/kg QW z niedopasowaną populacją badania Oriol 2023.

W ramach porównania pośredniego z dopasowaniem, wykazano IS różnice pod względem TTNT na korzyść TAL względem ST, niezależnie od źródła danych dla ST (Oriol 2023, LocoMMotion + MoMMent, Flatiron).

W ramach porównania pośredniego z dopasowaniem, wykazano IS różnice pod względem ORR na korzyść TAL względem ST, niezależnie od źródła danych dla ST (Oriol 2023, LocoMMotion + MoMMent).

W ramach porównania pośredniego z dopasowaniem, wykazano IS różnice pod względem DOR na korzyść TAL względem ST, tylko dla kohorty TAL 0,8 mg/kg Q2W (LocoMMotion + MoMMent).

Porównanie jakościowe TAL vs. ST

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

W badaniu MonumenTAL-1, dla obu analizowanych kohort, w najdłuższych dostępnych okresach obserwacji (18,8 i 12,7 mies.), mediana PFS wyniosła odpowiednio 7,5 mies. dla kohorty 0,4 mg/kg QW oraz 14,2 mies. dla kohorty 0,8 mg/kg Q2W. W badaniach dla ST najdłuższa osiągnięta mediana PFS wynosiła 6,6 mies.

W badaniu MonumenTAL-1, dla obu analizowanych kohort, w najdłuższych dostępnych okresach obserwacji (18,8 i 12,7 mies.), mediana TTNT wyniosła odpowiednio 9,1 mies. dla kohorty 0,4 mg/kg QW oraz 13,3 mies. dla kohorty 0,8 mg/kg Q2W. W badaniach dla ST najdłuższa osiągnięta mediana TTNT wynosiła 7,5 mies.

W badaniu MonumenTAL-1, dla obu analizowanych kohort, w najdłuższych dostępnych okresach obserwacji (18,8 i 12,7 mies.), odsetek pacjentów uzyskujących ORR wyniósł odpowiednio 74%. dla kohorty 0,4 mg/kg QW oraz 72% dla kohorty 0,8 mg/kg Q2W. W badaniach dla ST najwyższy raportowany odsetek ORR wynosił 61%.

W badaniu MonumenTAL-1, dla obu analizowanych kohort, w najdłuższych dostępnych okresach obserwacji (18,8 i 12,7 mies.), mediana DOR wynosiła 9,5 mies. dla kohorty 0,4 mg/kg QW, natomiast dla kohorty 0,8 mg/kg Q2W nie została osiągnięta. W badaniach dla ST najwyższa raportowana mediana DOR wyniosła 7,7 mies.

Badanie MonumenTAL-1

Estymowany odsetek pacjentów z OS w 12 miesiącu terapii wynosi:

- 76% dla pacjentów otrzymujących TAL w dawce 0,4 mg/kg QW;
- 77% dla pacjentów otrzymujących TAL w dawce 0,8 mg/kg Q2W

Estymowany odsetek pacjentów z PFS w 12 miesiącu terapii wynosi:

- 35% dla pacjentów otrzymujących TAL w dawce 0,4 mg/kg QW;
- 54% dla pacjentów otrzymujących TAL w dawce 0,8 mg/kg Q2W

Dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji z badania MonumenTAL-1, ogólna odpowiedź na leczenie wystąpiła u ~70% pacjentów z obu kohort (0,4 mg/kg QW i 0,8 mg/kg Q2W). Odpowiedź całkowita wystąpiła u ~10% pacjentów, natomiast częściową odpowiedź raportowano u 15% w kohorcie 0,4 mg/kg QW i 11% w kohorcie 0,8 mg/kg Q2W.

Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 18,9 mies. u pacjentów z kohorty 0,4 mg/kg QW, mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wyniosła 9,5 mies. Natomiast dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 12,9 mies. u pacjentów z kohorty 0,8 mg/kg Q2W mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie nie została osiągnięta (w momencie przeprowadzania analizy u ≥50% pacjentów występowała odpowiedź na leczenie).

Minimalna choroba resztkowa, zdefiniowana jako populacja nowotworowych komórek plazmatycznych, która pozostała w organizmie chorego po osiągnięciu odpowiedzi całkowitej na poziomie 10^{-5} , została osiągnięta u odpowiednio 31% i 30% pacjentów w kohortach 0,4 mg/kg QW i 0,8 mg/kg Q2W.

W badaniu MonumenTAL-1 jakość życia była mierzona za pomocą kwestionariuszy: EORTC-QLQ-C30 i EQ-5D-5L VAS, w kohorcie pacjentów stosujących dawkę 0,4 mg/kg QW.

Po 9 cyklach terapii wykazano występowanie IS poprawy względem stanu na początku terapii, dla następujących domen kwestionariusza EORTC-QLQ-C30: funkcjonowanie fizyczne i funkcjonowanie w rolach, zmniejszenie odczuwania zmęczenia. Wykazano również występowanie IS różnicy świadczącej o poprawie jakości życia w skali EQ-5D-5L VAS.

Analiza bezpieczeństwa

Badanie MonumenTAL-1

U wszystkich pacjentów z badania MonumenTAL-1 (kohorta 0,4 mg/kg QW i 0,8 mg/kg Q2W), raportowano wystąpienie przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego (AE, ang. adverse event), natomiast AE w stopniu nasilenia 3 i 4 wystąpiły u odpowiednio 74% i 73% pacjentów z kohorty 0,4 mg/kg QW i 0,8 mg/kg Q2W.

U wszystkich pacjentów z kohorty 0,4 mg/kg QW oraz 98% pacjentów z kohorty 0,8 mg/kg Q2W wystąpiły zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (TRAE, treatment related adverse events). Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE, ang. serious adverse events), wystąpiły u 53% pacjentów z kohorty 0,4 mg/kg QW oraz u 48% pacjentów z kohorty 0,8 mg/kg Q2W.

AE prowadzące do zgonu wystąpiły u odpowiednio 4% i 3% pacjentów z kohorty 0,4 mg/kg QW i 0,8 mg/kg Q2W

Spośród poszczególnych zdarzeń niepożądanych, w obu kohortach badania, najczęściej występowały: zaburzenia ze strony układu nerwowego (~70%), zaburzenia smaku (~70%), zaburzenia hematologiczne i limfatyczne (~70%), zaburzenia ze strony układu pokarmowego (~75%), choroby skóry i tkanki podskórnej (~80%), zaburzenia ogólne i w miejscu podania (~70%), zaburzenia ze strony układu odpornościowego (~77%) oraz zespół uwalniania cytokin (~77%).

Spośród zdarzeń 3. lub 4. stopnia nasilenia, najczęściej raportowanymi w kohortach 0,4 mg/kg QW i 0,8 mg/kg Q2W były:

- neutropenia (31% i 22%);
- niedokrwistość (31% i 28%);
- trombocytopenia (20% i 19%).

Spośród ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) najczęściej raportowano wystąpienie: CRS, gorączki, zespołu neurotoksyczności związanego z immunologicznym efektem komórek (ICANS, ang.: *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*), zapalenia płuc oraz gorączki neutropenicznej.

Porównanie jakościowe TAL vs. ST

U wszystkich pacjentów leczonych TAL wystąpiło co najmniej jedno AE. W przypadku pacjentów leczonych ST jakiegokolwiek AE raportowano u 83% pacjentów.

Zdarzenia 3. i 4. stopnia wystąpiły u odpowiednio u 45% i 29% pacjentów leczonych TAL w kohorcie 0,4 mg/kg QW i u odpowiednio 39% i 34% pacjentów leczonych TAL w kohorcie 0,8 mg/kg Q2W. W ramach badania LocoMMotion AE o nasileniu 3–4. wystąpiło u 53% pacjentów.

SAE niezależnie od stopnia nasilenia wystąpiło u odpowiednio 53% i 48% pacjentów w kohortach: 0,4 mg/kg QW i 0,8 mg/kg Q2W. W badaniu dla ST, SAE niezależnie od stopnia nasilenia raportowano u 34% chorych.

Najczęściej raportowane szczegółowe AE dla TAL o nasileniu 3. i 4. stopnia obejmowały zaburzenia hematologiczne:

- niedokrwistość (w zależności od stosowanej dawki: 28-31% pacjentów);
- neutropenia (w zależności od stosowanej dawki: 22-31% pacjentów);
- trombocytopenia ((w zależności od stosowanej dawki: 19-20% pacjentów);

Najczęściej raportowane szczegółowe AE dla ST o nasileniu 3. i 4. stopnia, również obejmowały zaburzenia hematologiczne:

- trombocytopenia (28% pacjentów);
- neutropenia (13% pacjentów);
- niedokrwistość (11% pacjentów).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy została przeprowadzona w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA). Jako komparator dla TAL w AE wnioskodawcy uwzględniono ST, która składa się z terapii i schematów leczenia refundowanych w Polsce w populacji docelowej, których udziały zostały ustalone na podstawie [REDACTED]

Wykorzystane w AE dane dotyczące skuteczności (OS, PFS) i bezpieczeństwa dla TAL pochodziły z badania MonumenTAL-1. Dla ST uwzględniono wyniki z badań dla komparatora, w podstawowej wersji AE z publikacji Oriol 2023. Charakterystykę pacjentów przyjęto zgodnie z charakterystyką pacjentów z badania MonumenTAL-1. W związku z przyjęciem dożywnotnego horyzontu czasowego (40 lat), konieczne było modelowanie wartości parametrów klinicznych (OS, PFS) – zostało ono przeprowadzone na podstawie wyboru właściwych krzywych parametrycznych.

W związku z ograniczeniami dostępnych danych, w ramach AE wnioskodawcy nie było możliwe przeprowadzenie porównania TAL względem poszczególnych schematów terapii, stosowanych aktualnie w populacji docelowej przedmiotowego wniosku refundacyjnego. Przeprowadzono porównanie względem uśrednionej ST, co ogranicza możliwość pozycjonowania ocenianej technologii medycznej względem poszczególnych komparatorów.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie TAL w miejsce ST jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania TAL vs ST wyniósł 427 tys. zł/QALY bez RSS i [REDACTED] z RSS. Wartości te znajduje się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu⁵, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

- dla opakowania 40 mg: [REDACTED] zł;
- dla opakowania 3 mg: [REDACTED] zł;

Oszacowane wartości progowe są niższe od wnioskowanej ceny zbytu netto

W związku z brakiem badania RCT dla TAL, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

Wartość urzędowej cena zbytu produktu leczniczego TAL, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (schemat bendamustyna + prednizon/prednizolon) wynosi:

- dla opakowania 40 mg: [REDACTED] zł.
- dla opakowania 3 mg: [REDACTED] zł.

⁵ 217 641 zł

W żadnym z scenariuszy analizy wrażliwości nie zachodzi zmienia wnioskowania względem podstawowego wariantu AE wnioskodawcy. TAL jest droższy i skuteczniejszy niż ST, wartość ICUR zawsze przekracza wysokość progu opłacalności.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) która jest tożsama z perspektywą wspólną (NFZ + pacjent).

AWB wnioskodawcy została przeprowadzona w 2 letnim horyzoncie czasowym.

W scenariuszu istniejącym założono brak finansowania TAL w populacji docelowej. Jest ona leczona za pomocą refundowanych schematów terapii, uwzględnionych zbiorczo jako ST. W scenariuszu nowym założono, że TAL będzie finansowany w populacji docelowej w ramach wnioskowanego PL.

Skład i udział poszczególnych schematów terapii uwzględnionych w ramach ST

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Talvey w leczeniu dorosłych pacjentów z MM (zgodnie z wnioskowanymi warunkami refundacji), uwzględniając zaproponowany RSS, będzie wiązać się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego o zł w II roku analizy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną (HAS 2024) i 1 rekomendację negatywną (CADTH 2024). W rekomendacji pozytywnej – HAS 2024 – zwrócono uwagę m.in. na powagę choroby i częstość jej występowania, potrzebę medyczną częściowo zaspokajaną przez dostępne leki oraz umiarkowany stosunek skuteczności talkwetamabu do działań niepożądanych. W rekomendacji negatywnej – CADTH 2024 – wskazano na niepewność badania MonumenTAL-1 (badanie fazy 1/2, nierandomizowane) oraz brak możliwości stwierdzenia, że talkwetamab może potencjalnie zmniejszać zachorowalność i śmiertelność związaną z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim u pacjentów, w czwartej i kolejnych liniach leczenia. W informacji NICE 2024 wskazano, że trwa ocena wnioskowanego leku we wnioskowanym wskazaniu. Dodatkowo odnaleziono również informację NCPE 2023, w której wskazano, iż na podstawie tzw. rapid review, NCPE rekomenduje przeprowadzenie pełnej oceny technologii. W dokumencie SMC 2024 wskazano, iż w związku z brakiem złożenia wniosku refundacyjnego, lek nie jest rekomendowany do stosowania we wnioskowanym wskazaniu. Odnaleziono także dokument G-BA 2024, w którym wskazano, iż dostępne dowody nie pozwalają na mierzalną ocenę dodatkowych korzyści, wynikających ze stosowania ocenianego leku.

11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Brechbühl S, Bacher U, Jeker B, Pabst T. (2021) Real-World Outcome in the pre-CAR-T Era of Myeloma Patients Qualifying for CAR-T Cell Therapy. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 13(1):e2021012.
- Chari 2022a Chari A, Minnema MC, Berdeja JG, et al. (2022) Talquetamab, a T-Cell– Redirecting GPRC5D Bispecific Antibody for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 387(24):2232–2244.
- Chari 2023 Chari A, Askari E, Caers J, et al. (2023) Plain language summary of the MonumentAL-1 study of talquetamab in people with relapsed or refractory multiple myeloma. *Future Oncology* 19(27):1823–1840.
- Delforge 2019 Delforge M, Moreau P, Mateos. (2019) The Locomotion Study (MMY4001): A Prospective, Multinational Study of Real-Life Current Standards of Care in Patients with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma Who Received at Least 3 Prior Lines of Therapy Including PI, IMiD, and CD38 Monoclonal Antibody Treatment and Documented Disease Progression. *Blood* 134:5549.
- Delforge 2022a1 Delforge M, Moreau P, Einsele H, et al. (2022) Health-related quality of life (HRQoL) in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) receiving real-life current standard of care (SOC) in the LocoMMotion study. *JCO* 40(16_suppl):8030–8030.
- Delforge 2022a2 Delforge M, Moreau P, Einsele H, Stefano V. (2022) Health-related quality of life (HRQoL) in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) receiving real-life current standard of care (SOC) in the LocoMMotion study. Presented at the 2022 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; June 3-7, 2022; Chicago, IL, USA & Virtual. American Society of Clinical Oncology. https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.8030 (dostęp: 13.11.2024 r.)
- Delforge 2022b Delforge M, Moreau P, Einsele H. (2022) Health-related quality of life in the locomotion study of real-life current standard of care in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *HemaSphere* 6:1632–1633.
- Einsele 2022c Einsele H, Moreau P, De Stefano. (2022) Subgroup Analyses in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Receiving Real-Life Current Standard of Care in the LocoMMotion Study. Presentation presented at the 2022 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; June 3-7, 2022; Chicago, IL, USA & Virtual.
- Einsele 2022c suppl Einsele H, Moreau P, De Stefano V, et al. (2022) Subgroup analyses in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) receiving real-life current standard of care (SOC) in the LocoMMotion study. *JCO* 40(16_suppl):8031–8031.
- Einsele 2022d Einsele H, Moreau P, De Stefano V, Dytfeld D. (2022) Real-life current standard of care in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: subgroup analyses from the LocoMMotion study. *HemaSphere* 6:1628–1629.
- Einsele 2023 Einsele H, Moreau P, Bahlis NJ, et al. (2023) Comparative Effectiveness of Talquetamab vs Real-World Physician's Choice of Treatment in LocoMMotion and MoMMent for Patients With Triple-Class Exposed Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. Poster P923. Presented at the European Hematology Association (EHA) 2023 Hybrid Congress; June 8–11, 2023; Frankfurt, Germany. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10430900/> (dostęp: 13.11.2024 r.)
- Einsele 2023 suppl Einsele H, Moreau P, Bahlis NJ, et al. (2023) P923: COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF TALQUETAMAB VS REAL-WORLD PHYSICIAN'S CHOICE OF TREATMENT IN LOCOMOTION AND MOMMENT FOR PATIENTS WITH TRIPLE-CLASS EXPOSED RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA. *Hemasphere* 7(Suppl):e5183528.
- Einsele 2024 Einsele H, Moreau P, Bahlis N, et al. (2024) Comparative Efficacy of Talquetamab vs. Current Treatments in the LocoMMotion and MoMMent Studies in Patients with Triple-Class-Exposed Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Adv Ther*.
- Elsada 2021 Elsada A, Zalin-Miller A, Knott C, Caravotas L. (2021) A registry study of relapsed or refractory multiple myeloma pre-exposed to three or more prior therapies including a proteasome inhibitor, an immunomodulatory agent and CD38-targeted monoclonal antibody therapy in England. *eJHaem* 2(3):493–497.
- EMA 2023 EMA. (2023) Assessment report Talvey. https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/orphan-maintenance-report/talvey_-_orphan_maintenance_assessment_report_en.pdf (dostęp: 13.11.2024 r.)
- Goldsmith 2018 Goldsmith S, Fiala MA, Wang BB, et al. (2018) D.C.E.P. in Patients with Quad- or Penta-Refractory Multiple Myeloma. *Blood* 132(Supplement 1):2021.

Goldsmith 2018b	Goldsmith S, Fiala MA, Wang BB, et al. (2018) Bendamustine in Patients with Quad- and Penta-Refractory Multiple Myeloma. <i>Blood</i> 132(Supplement 1):5627.
Goldsmith 2020	Goldsmith SR, Fiala MA, Wang B, et al. (2020) DCEP and bendamustine/prednisone as salvage therapy for quad- and penta-refractory multiple myeloma. <i>Ann Hematol</i> 99(5):1041–1048.
Khanam 2023	Khanam R, Ashruf OS, Waqar SHB, et al. (2023) The Role of Bispecific Antibodies in Relapsed Refractory Multiple Myeloma: A Systematic Review. <i>Antibodies</i> 12(2):38.
Kim 2020	Kim C, Braunlin M, Belani R. (2020) Progression free survival of relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM) after failure of three prior lines of therapy in United States (US) real-world practice. <i>Blood</i> 136:23– 24.
Kim 2021	Kim C, Braunlin M, Mehta B. (2021) Outcomes of triple-class (proteasome inhibitor, immunomodulator, CD38 monoclonal antibody) exposed relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM) in United States (US) real-world practice. <i>Blood</i> 138:3042.
Mateos 2021b	Mateos MV, Weisel K, De Stefano V. LocoMMotion: A prospective, noninterventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) receiving ≥ 3 prior lines of therapy. Poster presented at the Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO), June 4–8, 2021.
Mateos 2021b suppl	Mateos M-V, Weisel K, De Stefano V, et al. (2021) LocoMMotion: A prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) receiving ≥ 3 prior lines of therapy. <i>JCO</i> 39(15_suppl):8041– 8041.
Mateos 2021c	Mateos MV, Weisel K, De Stefano V. A prospective, non-interventional, multinational study of real-life standard of care in patients with relapsed/refractory multiple myeloma with ≥ 3 prior lines of therapy: Interim data from locomotion. <i>HemaSphere</i> 5(S2):464.
Mateos 2022	Mateos M-V, Weisel K, De Stefano V, et al. (2022) LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. <i>Leukemia</i> 36(5):1371–1376.
Mateos 2023	Mateos M-V, Weisel K, Diels J, et al. (2023) Characterization and Outcomes of Spanish Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Included in the LocoMMotion Study. <i>Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia</i> .
Mehra 2020	Mehra M, Vogel M, Valluri S. (2020) Patient characteristics, treatment patterns and outcomes in patients with triple class refractory multiple myeloma. Poster EP1032 presented at the 25th European Hematology Association (EHA) Annual Congress, June 11-14, 2020.
Mehra 2020 suppl	Mehra M, Vogel M, Valluri S. (2020) Patient characteristics, treatment patterns and outcomes in patients with triple class refractory multiple myeloma. <i>HemaSphere</i> 4(Supplement1):475–476.
Moreau 2021	Moreau P, Weisel K, De Stefano V. Locomotion: A prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed/refractory multiple myeloma who received ≥ 3 prior lines of therapy. <i>Blood</i> 138:3057–3060.
Moreau 2023b	Moreau P, Weisel K, De Stefano V, et al. (2023) P904: LOCOMMOTION: A PROSPECTIVE, OBSERVATIONAL, MULTINATIONAL STUDY OF REAL-LIFE CURRENT STANDARDS OF CARE IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA– FINAL ANALYSIS AT 2-YEAR FOLLOW-UP. <i>Hemasphere</i> 7(Suppl):e05307aa.
NCT04035226	Janssen-Cilag Ltd. (2022) A Prospective, Multinational Study of Real-life Current Standards of Care in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma Who Received at Least 3 Prior Lines of Therapy Including PI, IMiD, and CD38 Monoclonal Antibody Treatment. Clinical trial registration, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04035226 (dostęp: 13.11.2024 r.)
Noori 2023	Noori M, Yazdanpanah N, Rezaei N. (2023) Safety and efficacy of T-cell-redirecting bispecific antibodies for patients with multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. <i>Cancer Cell Int</i> 23(1):193.
Oriol 2023	Oriol A, Qi K, Londhe A, et al. (2023) Comparative Effectiveness of Talquetamab vs Physician's Choice Therapy in Triple-Class Exposed Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: A Matched Cohort Analysis. Poster P893 Presented at the European Hematology Association (EHA) 2023 Hybrid Congress; June 8–11, 2023; Frankfurt, Germany.
Oriol 2023 suppl	Oriol A, Qi K, Londhe A, Nair S, et al. (2023) P893: COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF TALQUETAMAB VS PHYSICIAN'S CHOICE THERAPY IN TRIPLE-CLASS EXPOSED PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA: A MATCHED COHORT ANALYSIS. <i>Hemasphere</i> 7(Suppl):e941631b.
Richter 2021	Richter J, Singh E, Rice M. (2021) Real-world multiple myeloma treatment patterns by patient characteristics and outcomes in the United States. <i>Blood</i> 138:4114.

Rodríguez-Otero 2023a	Rodríguez-Otero P, Schinke CD, Chari A, et al. (2023) Analysis of infections and parameters of humoral immunity in patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) treated with talquetamab (tal) monotherapy in MonumentAL-1. JCO 41(16_suppl):8020–8020.
Rodríguez-Otero 2023b	Rodríguez-Otero P, Schinke C, Chari A, et al. (2023) MM-191 Analysis of Infections and Parameters of Humoral Immunity in Patients (pts) With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Treated With Talquetamab (tal) Monotherapy in MonumentAL-1. Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia 23:S480.
Touzeau 2023	Touzeau C, Schinke C, Minnema M, et al. (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.
Visram 2023	Visram A, De La Torre A, White D, et al. (2023) Real world data on outcomes of anti-CD38 antibody treated, including triple class refractory, patients with multiple myeloma: a multiinstitutional report from the Canadian Myeloma Research Group (CMRG) Database. Blood Cancer J. 13(1):1–7.
Wang 2021	Wang PF, Sansbury L, DerSarkissian M, et al. (2021) MM-123: Real-World Study of Treatment Patterns in Heavily Pretreated Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) in the US. Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia 21:S423.
Wang 2023	Wang PF, Yee CW, Gorsh B, et al. (2023) Treatment patterns and overall survival of patients with double-class and triple-class refractory multiple myeloma: a US electronic health record database study. Leuk Lymphoma 64(2):398–406.
Ye 2023	Ye JC, Biran N, Nair S, et al. (2023) PB2117: TALQUETAMAB VS REAL-WORLD PHYSICIAN'S CHOICE OF THERAPY: COMPARATIVE EFFECTIVENESS IN PATIENTS WITH TRIPLE-CLASS EXPOSED RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA. Hemasphere 7(Suppl):e9013721.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

CADTH 2024	CADTH Reimbursement Recommendation (Draft), Talquetamab (Talvey), Indication: For the treatment of adult patients with relapsed or refractory multiple myeloma who have received at least three prior lines of therapy, including a proteasome inhibitor, an immunomodulatory agent and an anti-CD38 monoclonal antibody, and have demonstrated disease progression on or after the last therapy, 2024, https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2024/PC0363-Talvey_DRAFT_REC.pdf (dostęp: 13.11.2024 r.)
MSAG 2022	Hang Quach, H Miles Prince, Simon Harrison, Clinical Practice Guideline MULTIPLE MYELOMA, 2022, https://myeloma.org.au/wp-content/uploads/2022/09/MSAG_Myeloma-Clinical-Practice-Guideline-2022_Final-1.pdf (dostęp: 13.11.2024 r.)
G-BA 2024	The Federal Joint Committee (G-BA), Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a (SGB V) Talquetamab (multiple myeloma, at least 3 prior therapies), 2024, https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-6497/2024-03-07_AM-RL-XII_Talquetamab_D-981_EN.pdf (dostęp: 13.11.2024 r.)
HAS 2024	Haute Autorité de Santé, talquetamab TALVEY 2 mg/ml et 40 mg/ml, solution injectable, Primo-inscription, 2024, https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20821_TALVEY_PIC_INS_AvisDef_CT20821.pdf (dostęp: 13.11.2024 r.)
SMC 2024	Scottish Medicines Consortium, talquetamab solution for injection (Talvey), SMC2705, 2024, https://scottishmedicines.org.uk/media/8521/talquetamab-talvey-non-sub-final-july-2024-for-website.pdf (dostęp: 13.11.2024 r.)
NICE 2024	National Institute for Health and Care Excellence, 2024, https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10969 (dostęp: 13.11.2024 r.)
NCPE 2023	National Centre for Pharmacoeconomics, Talquetamab (Talvey). HTA ID: 23057, 2023, https://www.ncpe.ie/talquetamab-talvey-hta-id-23057/

Pozostałe publikacje

ChPL Talvey	Charakterystyka Produktu Leczniczego Talvey (06.2024)
-------------	---

13. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Talvey stosowanego w terapii nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytoowego, Wersja 1.0, [REDACTED], Kraków, 2024
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Talvey stosowanego w terapii nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytoowego, Wersja 1.0, [REDACTED], Kraków, 2024
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Talvey stosowanego w terapii nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytoowego, Wersja 1.0, [REDACTED], Kraków, 2024
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Talvey stosowanego w terapii nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytoowego, Wersja 1.0, [REDACTED], Kraków, 2024
- Zał. 5. Uzupełnienie do raportu HTA dla Talvey zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia OT.423.1.55.2024.3.KP
- Zał. 6. Uzgodniony projekt programu lekowego (jeżeli dotyczy)