



## **Tecvayli (teklistamab)**

we wskazaniu:

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 anty-CD38, i u których stwierdzono progresję choroby w trakcie ostatniej terapii

**Opracowanie analityczne**

Raport oceny technologii o wysokiej innowacyjności  
w ramach Funduszu Medycznego za rok 2023

Nr: 27/2023

Data ukończenia: 10.03.2023

## Wykaz wybranych skrótów

|                         |   |
|-------------------------|---|
| <b>ADC</b>              | koniugaty przeciwciał z lekami (ang. <i>antibody drug conjugate</i> ).  |
| <b>AE</b>               | zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse events</i> )   |
| <b>Agencja / AOTMiT</b> | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  |
| <b>allo-HSCT</b>        | allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych (ang. <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplant</i> )      |
| <b>ALT</b>              | aminotransferaza alaninowa  |
| <b>AST</b>              | aminotransferaza asparaginianowa  |
| <b>ATC</b>              | klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (ang. <i>anatomical therapeutic chemical classification system</i> ) |
| <b>auto-HSCT</b>        | autologiczny przeszczep komórek macierzystych (ang. <i>autologous hematopoietic stem cell transplantation</i> )       |
| <b>BCL2</b>             | <i>B-cell lymphoma 2</i>  |
| <b>BCMA</b>             | antygen dojrzewania komórek B (ang. <i>B-cell maturation antigen</i> )  |
| <b>CAR-T</b>            | limfocyty T z chimerowym receptorem antygenowym (ang. <i>chimeric antigen receptor T</i> )                            |
| <b>CD3</b>              | główny marker aktywacji limfocytów T (ang. <i>cluster of differentiation 3</i> )                                      |
| <b>ChPL</b>             | Charakterystyka Produktu Leczniczego  |
| <b>CI</b>               | przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )  |
| <b>CR</b>               | odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i> )  |
| <b>CRS</b>              | zespołu uwalniania cytokin (ang. <i>cytokine release syndrome</i> )   |
| <b>CYP450</b>           | cytochrom P450 (ang. <i>cytochrome P450</i> )   |
| <b>DALY</b>             | lata życia skorygowane niesprawnością (ang. <i>disability adjusted life-years</i> )                                   |
| <b>DGN</b>              | dolna granica normy   |
| <b>DIC</b>              | rozsiane wykrzepienie wewnątrznaczyniowe (ang. <i>disseminated intravascular coagulation</i> )                        |
| <b>DoR</b>              | czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i> )   |
| <b>ECOG</b>             | <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>   |
| <b>EMA</b>              | Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )   |
| <b>EORTC QLQ-C30</b>    | <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core30 item</i>           |
| <b>EPAR</b>             | Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (ang. <i>European Public Assessment Report</i> )                        |
| <b>EQ-5D-5L</b>         | <i>EuroQol Five Dimension Five Level Questionnaire</i>  |
| <b>ESMO</b>             | Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> )                     |
| <b>FAERS</b>            | System Zgłaszania Zdarzeń Niepożądanych FDA (ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i> )                         |
| <b>FDA</b>              | Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )  |
| <b>GBD</b>              | globalne obciążenie chorobami (ang. <i>global burden of disease</i> )   |
| <b>GGN</b>              | górna granica normy   |
| <b>GUS</b>              | Główny Urząd Statystyczny   |
| <b>Hb</b>               | hemoglobina   |
| <b>HBV</b>              | wirus zapalenia wątroby typu B (ang. <i>hepatitis B virus</i> )   |
| <b>HDMel</b>            | melphalan w wysokich dawkach (ang. <i>high dose melphalan</i> )   |
| <b>HTA</b>              | ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )  |

|                   |   |
|-------------------|---|
| <b>ICANS</b>      | zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ang. <i>immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome</i> )   |
| <b>ICD-10</b>     | Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, <i>ICD-10-CM International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> , wykorzystywana przez NFZ |
| <b>IMiD</b>       | lek immunomodulujący (ang. <i>immunomodulatory imide drug</i> )   |
| <b>IMWG</b>       | Międzynarodowa Grupa Szpiczakowa (ang. <i>International Myeloma Working Group</i> )   |
| <b>IP</b>         | inhibitor proteasomu  |
| <b>IRC</b>        | Niezależna Komisja Rewizyjna (ang. <i>Independent Review Committee</i> )  |
| <b>ISS</b>        | Międzynarodowy System Stopniowania (ang. <i>International Staging System</i> )  |
| <b>Komparator</b> | interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej  |
| <b>KRN</b>        | Krajowy Rejestr Nowotworów  |
| <b>LYG</b>        | zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i> )   |
| <b>MedDRA</b>     | słownik medyczny dla celów rejestracyjnych (ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> )  |
| <b>MM</b>         | szpiczak mnogi (ang. <i>Multiple Myeloma</i> )  |
| <b>MR/MRI</b>     | rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance/ magnetic resonance imaging</i> )  |
| <b>MRD</b>        | minimalna choroba resztkowa (ang. <i>minimal residual disease</i> )   |
| <b>N/A</b>        | nie dotyczy, niedostępne (ang. <i>not applicable, not available</i> )   |
| <b>NBP</b>        | Narodowy Bank Polski  |
| <b>NCCN</b>       | Narodowa Kompleksowa Sieć Nowotworowa (ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> )  |
| <b>NICE</b>       | Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> )  |
| <b>ORR</b>        | ogólny odsetek odpowiedzi (ang. <i>overall response rate</i> )  |
| <b>OS</b>         | przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )   |
| <b>OUN</b>        | ośrodkowy układ nerwowy   |
| <b>PET-TK</b>     | pozytonowa tomografia emisyjna sprzężona z tomografią komputerową   |
| <b>PFS</b>        | przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i> )   |
| <b>PGIS</b>       | ang. <i>Patient Global Impression of Severity</i>   |
| <b>PGSz</b>       | Polska Grupa Szpiczakowa  |
| <b>PML</b>        | postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia (ang. <i>progressive multifocal leukoencephalopathy</i> )  |
| <b>PR</b>         | odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i> )   |
| <b>PSUR</b>       | okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic Safety Update Report</i> )   |
| <b>PTOK</b>       | Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej  |
| <b>QUALYG</b>     | zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years gained</i> )   |
| <b>RCT</b>        | randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )   |
| <b>RMP</b>        | Plan Zarządzania Ryzykiem (ang. <i>Risk Management Plan</i> )   |
| <b>RP2D</b>       | zalecane dawki fazy 2 (ang. <i>recommended phase 2 dose</i> )   |
| <b>RTG</b>        | rentgenogram  |
| <b>SAE</b>        | poważne zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse events</i> )   |
| <b>SC/s.c.</b>    | podskórnice (ang. <i>subcutaneous</i> )   |
| <b>sCR</b>        | rygorystyczna odpowiedź całkowita (ang. <i>stringent complete response</i> )  |
| <b>sFLC</b>       | wolne lekkie łańcuchy w surowicy (ang. <i>serum free light chains</i> )   |

|                    |  |
|--------------------|--|
| <b>TEAE</b>        | zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment emergent adverse event</i> )  |
| <b>Technologia</b> | 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 z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U.2022.463 tj. z dnia 25.02.2022 z późn. zm.) |
| <b>TK</b>          | tomografia komputerowa   |
| <b>TTNT</b>        | czas do następnego leczenia (ang. <i>time to next treatment</i> )  |
| <b>TTR</b>         | czas do odpowiedzi na leczenie (ang. <i>time to response</i> )   |
| <b>URPL</b>        | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych  |
| <b>VAS</b>         | wizualna skala analogowa (ang. <i>Visual Analogue Scale</i> )  |
| <b>VGPR</b>        | bardzo dobra odpowiedź częściowa (ang. <i>very good partial response</i> )   |
| <b>WHO</b>         | Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )  |
| <b>XPO1</b>        | eksportyna 1 (ang. <i>exportin 1</i> )   |
| <b>YLL</b>         | utracone lata życia (ang. <i>years of life lost</i> )  |

# SPIS TREŚCI

|  |           |
|--|-----------|
| Wykaz wybranych skrótów .....  | 2         |
| <b>SPIS TREŚCI .....</b>   | <b>5</b>  |
| <b>1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE .....</b>  | <b>7</b>  |
| 1.1 Przedmiot analizy .....  | 7         |
| 1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....   | 7         |
| 1.3 Ocena populacji docelowej.....   | 7         |
| 1.4 Ocena jakości dowodów naukowych .....  | 8         |
| 1.5 Ocena siły interwencji.....  | 8         |
| 1.6 Ocena ekonomiczna.....   | 8         |
| 1.7 Ocena niepewności wnioskowania .....   | 9         |
| <b>2 PRZEDMIOT ANALIZY .....</b>   | <b>10</b> |
| 2.1 Informacje podstawowe.....   | 10        |
| 2.2 Szczegółowe warunki stosowania.....  | 11        |
| 2.2.1. Przeciwwskazania.....   | 11        |
| 2.2.2. Diagnostyka .....   | 11        |
| <b>3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ .....</b>   | <b>13</b> |
| 3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego .....  | 13        |
| 3.1.1 Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY).....   | 13        |
| 3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne .....  | 15        |
| 3.1.3. Kryteria populacji docelowej.....   | 17        |
| 3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....   | 18        |
| 3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT .....  | 23        |
| 3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce .....   | 24        |
| 3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych .                     | 24        |
| 3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce. ....  | 25        |
| 3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej .....   | 25        |
| 3.6 Horizon scanning.....  | 28        |
| <b>4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ .....</b>  | <b>30</b> |
| 4.1 Szacowanie wielkości populacji .....   | 30        |
| 4.1.1. Opis metodyki .....   | 30        |
| 4.1.2. Wyniki oszacowań.....   | 30        |
| 4.2 Podsumowanie szacowania populacji.....   | 31        |
| <b>5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH .....</b>  | <b>32</b> |
| 5.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych .....   | 32        |
| 5.2 Opis badań .....   | 33        |
| 5.3 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii ..... | 37        |
| 5.4 Ocena jakości badań.....   | 42        |
| 5.4.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE .....                        | 42        |

|            |  |           |
|------------|--|-----------|
| 5.4.2.     | Opis komparatora .....   | 42        |
| 5.4.3.     | Opis punktów końcowych .....   | 42        |
| 5.4.4.     | Ocena innych elementów jakości badania .....   | 43        |
| 5.4.5.     | Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania .....   | 43        |
| 5.4.6.     | Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania .....  | 43        |
| 5.5        | Podsumowanie jakości materiału dowodowego .....  | 43        |
| <b>6</b>   | <b>OCENA SIŁY INTERWENCJI .....</b>  | <b>44</b> |
| 6.1        | Ocena skuteczności klinicznej .....  | 44        |
| 6.2        | Ocena bezpieczeństwa stosowania .....  | 47        |
| 6.3        | Podsumowanie siły interwencji .....  | 51        |
| <b>7</b>   | <b>OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI .....</b>   | <b>52</b> |
| 7.1        | Oszacowanie kosztów terapii i komparatora .....  | 52        |
| 7.1.1.     | Założenia .....  | 52        |
| 7.1.2.     | Dane wejściowe .....   | 53        |
| 7.1.3.     | Wyniki.....  | 53        |
| 7.2.       | Model farmakoekonomiczny .....   | 54        |
| 7.2.1.     | Założenia .....  | 54        |
| 7.2.2.     | Dane wejściowe .....   | 54        |
| 7.2.3.     | Wyniki.....  | 55        |
| 7.3.       | Przegląd opublikowanych analiz HTA .....   | 57        |
| 7.4.       | Przegląd rekomendacji refundacyjnych .....   | 58        |
| 7.5.       | Podsumowanie oceny ekonomicznej .....  | 61        |
| <b>8.</b>  | <b>OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA .....</b>  | <b>63</b> |
| 8.1.       | Niepewność metodyki materiału dowodowego .....   | 63        |
| 8.2.       | Przenoszalność wyników badania do warunków polskich ( <i>transferability</i> ) .....   | 63        |
| 8.3.       | Niepewność dodatkowych danych .....  | 63        |
| 8.4.       | Niepewność założeń modelu ekonomicznego .....  | 63        |
| 8.5.       | Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego .....   | 63        |
| 8.6.       | Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania .....  | 63        |
| <b>9.</b>  | <b>ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY<br/>EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH.....</b> | <b>64</b> |
| 9.1.       | Populacja docelowa .....   | 64        |
| 9.2.       | Wskaźniki oceny efektywności .....   | 64        |
| 9.3.       | Oczekiwane korzyści zdrowotne .....  | 64        |
| <b>10.</b> | <b>PIŚMIENNICTWO .....</b>   | <b>65</b> |
| <b>11.</b> | <b>ZAŁĄCZNIKI .....</b>  | <b>67</b> |
| 11.1.      | EPAR Tecvayli – wybrane fragmenty.....   | 67        |
| 11.2.      | Strategie wyszukiwania .....   | 70        |
| 11.3.      | Diagramy selekcji publikacji .....   | 72        |

# 1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

## 1.1 Przedmiot analizy

- Produkt leczniczy Tecvayli, którego substancją czynną jest teklistamab, zgodnie z ChPL, wskazany jest 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.
- Zalecane dawki produktu Tecvayli to 1,5 mg/kg mc., wstrzykiwane podskórnie raz w tygodniu, poprzedzone kolejnymi dawkami startowymi 0,06 mg/kg i 0,3 mg/kg mc.
- Pacjenci powinni być leczeni produktem Tecvayli do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.
- Przeciwwskazaniem do stosowania leku Tecvayli jest nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą. Ponadto, teklistamabu nie należy stosować w okresie ciąży. Co więcej, ograniczeniem do stosowania jest również wystąpienie zespołu uwalniania cytokin lub zespołu neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego oraz czynne zakażenie.
- Diagnostyka przy kwalifikacji obejmuje rozpoznanie nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego oraz weryfikację wcześniejszych linii leczenia.

## 1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

- Szpiczak mnogi to choroba nowotworowa, która charakteryzuje się niekontrolowaną, wieloogniskową proliferacją i gromadzeniem się monoklonalnych plazmocytów w szpiku, wytwarzających monoklonalną immunoglobulinę lub same monoklonalne łańcuchy lekkie immunoglobulin (tzw. białko M) i powodujących uszkodzenia narządowe.
- U większości chorych choroba postępuje lub nawraca po kolejnych liniach leczenia, a mediana czasu przeżycia chorych z objawową postępującą postacią choroby wynosi 5-7 lat.
- Szacowana utrata lat życia w pełnym zdrowiu (YLL) w związku ze szpiczakiem mnogim wynosi ogółem 86,5 (64,8 – 103,3) na 100 tys., a lata życia skorygowane niepełnosprawnością (DALY) ogółem: 88,3 (66,2 – 105,1) na 100 tys.
- Według wytycznych polskich (PGSz 2022) oraz amerykańskich (NCCN 2022) teklistamab wymieniany jest jako opcja w terapii pacjentów po odpowiednio: więcej niż trzech liniach leczenia (PGSz 2022) oraz 4 liniach leczenia, w tym przeciwciałem anti-CD38, inhibitorem proteasomu oraz lekiem immunomodulującym (NCCN 2022). W obu przypadkach wskazane są także inne możliwe schematy leczenia. Wytyczne PTOK, EHA-ESMO oraz IMWG nie uwzględniają ocenianej technologii, zostały one jednak opracowane przed rejestracją produktu leczniczego Tecvayli przez EMA.
- Obwieszczenie Ministra Zdrowia nie uwzględnia teklistamabu w wykazie leków refundowanych w Polsce. W ramach programu lekowego B.54 „LECZENIE CHORYCH NA SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO (ICD-10: C90.0)” dla pacjentów chorych na nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego, proponowanych jest 8 schematów leczenia.
- Produkt leczniczy Tecvayli oraz substancja czynna teklistamab nie były dotychczas przedmiotem oceny Agencji.
- Przewidywane lata życia dla populacji generalnej wyniosły 19,15. Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii wyniosłyby 17,79, w przypadku przyjętego komparatora 17,91. Zyskane lata życia związane z zastosowaniem ocenianej interwencji wynosiłyby 0,12, co stanowi 1% zyskanych lat życia w stosunku do przewidywanego przeżycia populacji generalnej.

## 1.3 Ocena populacji docelowej

- Średnia liczebność populacji, oszacowana na podstawie danych KRN oraz danych literaturowych, wynosi ok. 100 osób rocznie (dolna granica ok. 90, górna granica ok. 110). W wyliczeniach założono, że wszyscy

pacjenci będą mogli zastosować ocenianą technologię (tj. 100% udział w rynku), dlatego też ww. wyliczenia można traktować jako górną granicę oszacowania populacji docelowej.

- Na podstawie danych z badania rejestracyjnego wyliczono wartość oczekiwaną PFS wynoszącą 16,3 miesiąca.
- Z uwagi na przyjęty okres leczenia tj. 16,3 miesiąca (około 1 rok i 4 miesiące), obserwuje się zjawisko kumulacji pacjentów. Liczba osób leczonych rocznie (osobolata) w pierwszym roku wyniesie ok. 50 (zakres ok. 40 – 60), w kolejnych latach ok. 130 (zakres ok. 110 – 140).

*Dane dotyczące liczby osób zaokrąglono do dziesiątek.*

#### **1.4 Ocena jakości dowodów naukowych**

- Zidentyfikowano główne badanie rejestracyjne dla produktu Tecvayli 64007957MMY1001 (MajesTEC-1) fazy I i fazy II, które było badaniem otwartym jednoramiennym.
- Ocena skuteczności w badaniu głównym dokonana została na podstawie pierwszorzędowego punktu końcowego tj.: ogólny odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie (ORR) oraz drugorzędowych punktów końcowych, w tym m.in. przeżycia wolnego od progresji (PFS), przeżycia całkowitego (OS) oraz jakości życia na podstawie wyników zgłaszanych przez pacjentów.
- Poziom dowodów naukowych został określony jako należący do kategorii F, tj. badanie eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków).
- Wyniki dotyczące długoterminowego profilu bezpieczeństwa obarczone są niepewnością.

#### **1.5 Ocena siły interwencji**

- Pierwszorzędowym punktem końcowym oceniającym skuteczność był ogólny odsetek odpowiedzi (ORR), który wyniósł 63,0% wśród wszystkich leczonych pacjentów. Wśród drugorzędowych punktów końcowych oceniano m.in. przeżycie wolne od progresji (PFS) oraz przeżycie całkowite (OS). Mediana PFS wyniosła 11,3 miesiąca, natomiast mediana OS – 18,3 miesiąca.
- Wszyscy pacjenci biorący udział w badaniu rejestracyjnym zgłosili zdarzenia niepożądane. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem teklistamabu były zdarzenia hematologiczne, w tym neutropenia, niedokrwistość oraz małopłytkowość, a także zakażenia oraz hipogammaglobulinemia.
- Zespół uwalniania cytokin wystąpił u 72,1% pacjentów.
- Zgon wystąpił u 41,2% pacjentów, główną jego przyczyną była progresja choroby.

*Komentarz analityków:*

*Ze względu na tożsame wskazanie trzech ocenianych leków tj. Tecvayli, Carvykti oraz Pepaxti zestawiono ich siłę interwencji. Najdłuższą medianą PFS charakteryzował się lek Carvykti. Ponadto, mediana OS w przypadku tego leku nie została osiągnięta. Co więcej, technologia ta wykazuje się najlepszym profilem bezpieczeństwa.*

#### **1.6 Ocena ekonomiczna**

- Przeprowadzone analizy wskazują, że roczny koszt terapii lekiem Tecvayli dla jednego pacjenta wyniósłby prawie 1,5 mln PLN, a koszt leczenia w oszacowanej wartości oczekiwanej PFS wyniósłby ponad 2 mln PLN.
- Oszacowany przez Agencję oczekiwany ICER w horyzoncie dożywotnym wyniósł ok. 1,5 mln PLN/LYG, przekraczając próg opłacalności kosztowej prawie 9 razy (11,97% ceny efektywne kosztowo).
- Analizę ekonomiczną przeprowadzono dla różnych wariantów inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów. W ramach analizy wrażliwości testowano warianty minimalne i maksymalne z uwzględnieniem +/- 20% rocznego kosztu ocenianej technologii.



- ICER zależny od zmiany kosztów dla stałego oczekiwanego efektu zdrowotnego w horyzoncie dożywotnim mieścił się w zakresie ok. 1,2 – 1,8 mln PLN/LYG i przekraczał aktualny próg efektywności kosztowej o ok. 7 – 10 razy.
- ICER zależny od zmiany efektów zdrowotnych przy założeniu stałego oczekiwanego kosztu mieścił się w zakresie ok. 1,2 mln – 1,9 mln PLN/LYG w horyzoncie dożywotnim (próg przekroczony ok. 7 – 11 razy).

*Komentarz analityków:*

*Ze względu na tożsamy wskazanie trzech ocenianych technologii tj. Tecvayli, Carvykti oraz Pepaxti zestawiono dane otrzymane w ramach analiz ekonomicznych wszystkich trzech leków. Oszacowany średni koszt terapii w horyzoncie dożywotnim dla leku Carvykti oraz Tecvayli wynosi ok. 2 mln PLN, natomiast dla leku Pepaxti [redacted]*

- W wyniku wyszukiwania analiz farmakoekonomicznych zagranicznych agencji i organizacji HTA nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla leku Tecvayli
- W wyniku wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla ocenianej technologii odnaleziono 4 informacje o aktualnie procedowanych postępowaniach refundacyjnych (Wielka Brytania, Irlandia, Niemcy oraz Szwecja). Francuski HAS w warunkowo pozytywnej rekomendacji określił warunki objęcia refundacją ocenianą technologię lekową, jak również zdefiniował czas przyznania pozwolenia na refundację. Jednocześnie stwierdził, że oceniany lek jest innowacyjny i zaspokaja niezaspokojoną potrzebę zdrowotną. W przypadku walijskiego AWMSG odstąpiono od oceny ze względu na trwającą ocenę NICE.
- Niepewności dotyczące skuteczności ocenianej technologii oraz wysoka cena produktu wpływają na nieefektywność kosztową terapii.

## 1.7 Ocena niepewności wnioskowania

- Zidentyfikowane ograniczenia dotyczące badania rejestracyjnego obejmują m.in. brak komparatora, brak długoterminowych danych dotyczących całkowitego przeżycia i przeżycia wolnego od progresji, oraz czasu trwania odpowiedzi na leczenie, a dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone. Ponadto, wyniki dotyczące jakości życia nie zostały przedstawione w publikacji związanej z badaniem rejestracyjnym.
- Populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności oraz wieku.
- Badanie nie było prowadzone w Polsce.
- Populacja kwalifikująca się do leczenia produktem Tecvayli mogła zostać przeszacowana (wyliczenia należy traktować jako górną granicę oszacowania populacji docelowej).
- Wymienione ograniczenia w znacznym stopniu mogą wpływać na niepewności oszacowań skuteczności klinicznej.

## 2 PRZEDMIOT ANALIZY

W rozdziale przedstawiono dane dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz w oparciu o Raport EMA (ang. *European Public Assessment Report*, EPAR).

### 2.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

|   |   |
|---|---|
| <b>Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie</b> | <u>Tecvayli 10 mg/ml roztwór do wstrzykiwań</u><br>3 ml roztworu do wstrzykiwań w szklanej fiolce typu 1 z elastomerowym zamknięciem i aluminiowym uszczelnieniem z przyciskiem flip-off, zawierającego 30 mg teklistamabu (10 mg/ml).<br>Wielkość opakowania 1 fiolka.<br><u>Tecvayli 90 mg/ml roztwór do wstrzykiwań</u><br>1,7 ml roztworu do wstrzykiwań w szklanej fiolce typu 1 z elastomerowym zamknięciem i aluminiowym uszczelnieniem z przyciskiem flip-off, zawierającego 153 mg teklistamabu (90 mg/ml).<br>Wielkość opakowania 1 fiolka.   |
| <b>Substancja czynna</b>                          | teklistamab   |
| <b>Oceniane wskazanie</b>                         | 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.<br>Kod ICD-10: C90.0 - Szpiczak mnogi   |
| <b>Kryteria diagnostyczne</b>                     | Potwierdzenie rozpoznania, zgodnie z kryteriami International Myeloma Working Group, nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego oraz weryfikacja wcześniejszych linii leczenia (co najmniej trzy terapie, w tym inhibitor proteasomu, lek immunomodulujący i przeciwciało monoklonalne anti-CD38).   |
| <b>Pozostałe zarejestrowane wskazania</b>         | brak  |
| <b>Dawkowanie</b>                                 | Zalecane dawki produktu Tecvayli to 1,5 mg/kg mc., wstrzykiwane podskórnie (s.c.) raz w tygodniu, poprzedzone kolejnymi dawkami startowymi 0,06 mg/kg i 0,3 mg/kg mc.<br>Pacjenci powinni być leczeni produktem Tecvayli do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.  |
| <b>Droga podania</b>                              | wstrzyknięcie podskórne (s.c.)  |
| <b>Mechanizm działania</b>                        | Teklistamab jest pełnowymiarowym, przeciwciałem bispecyficznym IgG4-PAA, którego celem jest receptor CD3 znajdujący się na powierzchni komórek T i antygen dojrzewania komórek B (BCMA), który znajduje się na powierzchni złośliwych komórek linii B szpiczaka mnogiego, jak również komórek B i komórek plazmatycznych w późnym stadium rozwoju. Dzięki podwójnym miejscom wiązania, teklistamab jest w stanie przyciągnąć komórki T CD3+ w bliskie sąsiedztwo komórek BCMA+ , powodując aktywację komórek T oraz następczą lizę i śmierć komórek BCMA+ , w czym pośredniczy wydzielana perforyna i różne granzyiny przechowywane w pęcherzykach wydzielniczych cytotoksycznych komórek T. Efekt ten występuje bez względu na specyficzność receptorów komórek T lub zależność od cząsteczek głównego układu zgodności tkankowej (MHC) klasy 1 na powierzchni komórek prezentujących antygen. |
| <b>Grupa ATC</b>                                  | L – Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące<br>L01 – Leki przeciwnowotworowe<br>L01F - Przeciwciała monoklonalne i koniugaty leków z przeciwciałami  |
| <b>Status leku sierocego</b>                      | NIE   |
| <b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>             | Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania (ang. <i>Periodic Safety Update Reports</i> , PSURs).  |
| <b>Data dopuszczenia do obrotu</b>                | Data dopuszczenia do obrotu: 23.08.2022 r.<br>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:<br>Tecvayli 10 mg/ml roztwór do wstrzykiwań: EU/1/22/1675/001<br>Tecvayli 90 mg/ml roztwór do wstrzykiwań: EU/1/22/1675/002  |
| <b>Podmiot odpowiedzialny</b>                     | Janssen-Cilag International NV<br>Turnhoutseweg 30<br>2340 Beerse<br>Antwerpia<br>Belgia  |

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie ChPL Tecvayli, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecvayli-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecvayli-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 30.12.2022 r.]

## 2.2 Szczegółowe warunki stosowania

### 2.2.1. Przeciwwskazania

Zgodnie z CHPL Tecvayli, przeciwwskazaniami do stosowania leku Tecvayli są:

- nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą: disodu edetynian dwuwodny, kwas octowy lodowaty, polisorbitat 20 (E432), sodu octan trójwodny, sacharoza, woda do wstrzykiwań;
- szczepienie szczepionkami zawierającymi żywe wirusy przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie leczenia i co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia;
- wystąpienie reaktywacji HBV;
- zespół uwalniania cytokin;
- toksyczność neurologiczna, w tym zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ang. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS);
- bezwzględna liczba neutrofilii mniejsza niż  $0,5 \times 10^9/l$ ;
- gorączka neutropeniczna i jednocześnie bezwzględna liczba neutrofilii mniejsza niż  $1,0 \times 10^9/l$ ;
- stężenie hemoglobiny mniejsze niż 8 g/dl;
- liczba płytek krwi mniejsza niż 25 000/ $\mu$ l lub liczba płytek krwi między 25 000/ $\mu$ l a 50 000/ $\mu$ l z krwawieniem;
- czynne zakażenie;
- inne działania niepożądane w stopniu 3 lub 4, zgodnie z rozdziałem 6.3 w ChPL;
- ciąża.

*Komentarz analityków:*

Zgodnie z informacjami zawartymi w badaniu rejestracyjnym ze względu na przyjęte kryteria wyłączenia przeciwwskazaniem jest także znane aktywne zajęcie OUN lub kliniczne objawy zajęcia opon mózgowo-rdzeniowych przez szpiczaka mnogiego (skuteczność i bezpieczeństwo leku nie były oceniane w tej populacji).

### 2.2.2. Diagnostyka

#### 2.2.2.1. Diagnostyka przy kwalifikacji

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Tecvayli, przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć zastosowanie profilaktyki przeciwwirusowej w celu zapobiegania reaktywacji wirusa półpaśca, zgodnie z lokalnymi wytycznymi.

Diagnostyka przy kwalifikacji do leczenia powinna obejmować również rozpoznanie, zgodnie z kryteriami International Myeloma Working Group, nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego oraz weryfikację wcześniejszych linii leczenia (co najmniej trzy terapie, w tym inhibitor proteasomu, lek immunomodulujący i przeciwciało monoklonalne anty-CD38).

*Komentarz analityków:*

Na podstawie innych informacji zawartych w ChPL Tecvayli, EPAR Tecvayli oraz badaniu rejestracyjnym w opinii analityków Agencji należałoby rozważyć dodatkowo (do konsultacji z ekspertami klinicznymi):

- test przesiewowy w kierunku zakażeń m.in. wirusowych w tym: HBV, HCV oraz HIV;
- morfologię krwi z rozmazem;
- test ciążowy lub USG jamy brzusznej w celu stwierdzenia lub wykluczenia ciąży;
- wykluczenie aktywnego zajęcia OUN oraz obserwacja ewentualnych klinicznych objawów zajęcia opon mózgowo-rdzeniowych przez szpiczaka mnogiego.

#### 2.2.2.2. Monitorowanie

Pacjentów należy monitorować pod kątem:

- objawów przedmiotowych lub podmiotowych zespołu uwalniania cytokin (ang. *cytokine release syndrome*, CRS);

- objawów przedmiotowych lub podmiotowych toksyczności neurologicznej, w tym zespołu neurotoksyczności związanego z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ang. *Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome*, ICANS);
- objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia;
- klinicznych i laboratoryjnych objawów reaktywacji HBV podczas przyjmowania produktu Tecvyli i przez co najmniej sześć miesięcy po zakończeniu leczenia produktem Tecvyli (dotyczy pacjentów z dodatnim wynikiem badania serologicznego w kierunku HBV);
- stężenia immunoglobulin;
- całkowitej liczby krwinek na początku i okresowo w trakcie leczenia ze względu na możliwość wystąpienia neutropenii i gorączki neutropenicznej;
- toksyczności lub stężenia produktów leczniczych (np. cyklosporyny) od rozpoczęcia schematu stopniowego zwiększania dawki produktu Tecvyli do 7 dni po pierwszej dawce podtrzymującej lub podczas zdarzenia CRS (dotyczy pacjentów, którzy otrzymują jednocześnie substraty CYP450 o wąskim indeksie terapeutycznym).

W przypadku przedawkowania należy obserwować pacjenta pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych działań niepożądanych i natychmiast rozpocząć odpowiednie leczenie objawowe.

### 3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

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

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

#### 3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego

##### 3.1.1 Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)

Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) wskazanie produktu leczniczego Tecvayli tj.: 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 przeciwciała anty-CD38, i u których stwierdzono progresję choroby w trakcie ostatniej terapii, klasyfikowane jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii Szpiczak mnogi (ICD-10: C88-C90.32).

W Polsce w 2019 roku z powodu tego rozpoznania odnotowano łącznie 4,3/100 tys. ludności nowych przypadków, chorobowość związana ze szpiczakiem mnogim (ICD-10: C88-C90.32) wynosiła odpowiednio 7,6 na 100 tys. u obu płci.

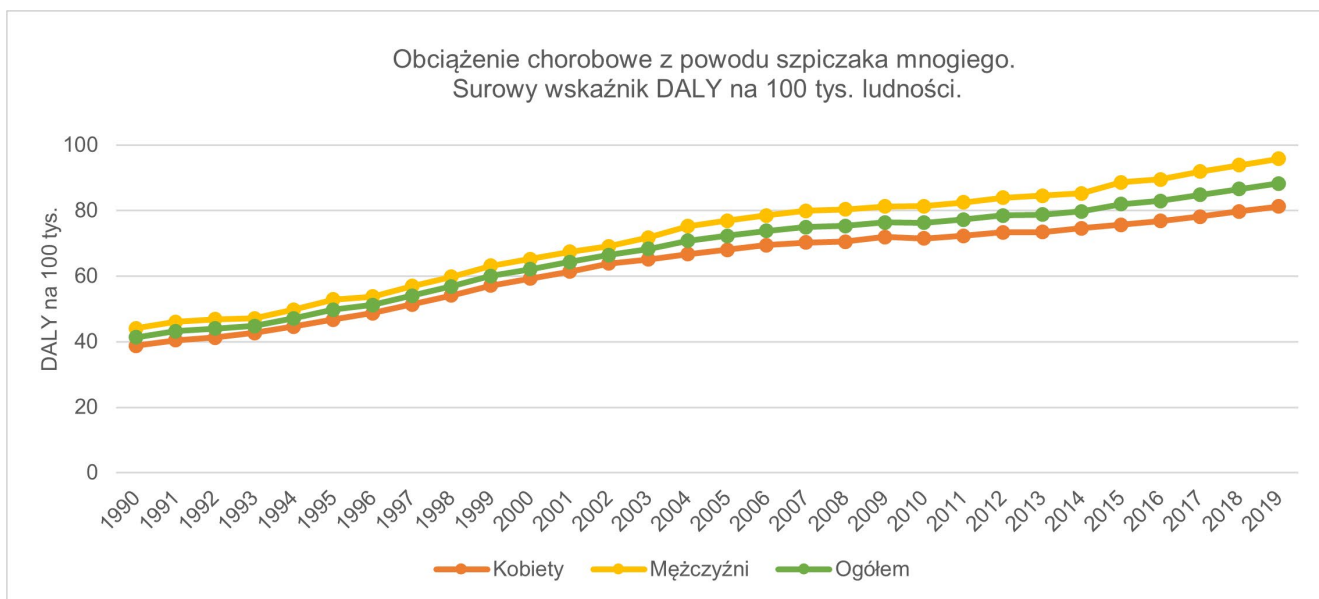
Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wyniosło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (lata życia skorygowane niesprawnością; ang. *Disability Adjusted Life-Years*), współczynnik na 100 tys.:
  - Ogółem: 88,3 (66,2 – 105,1);
  - Kobiety: 81,3 (57,4 – 103,6);
  - Mężczyźni: 95,8 (67,8 – 123,1);

W tym:

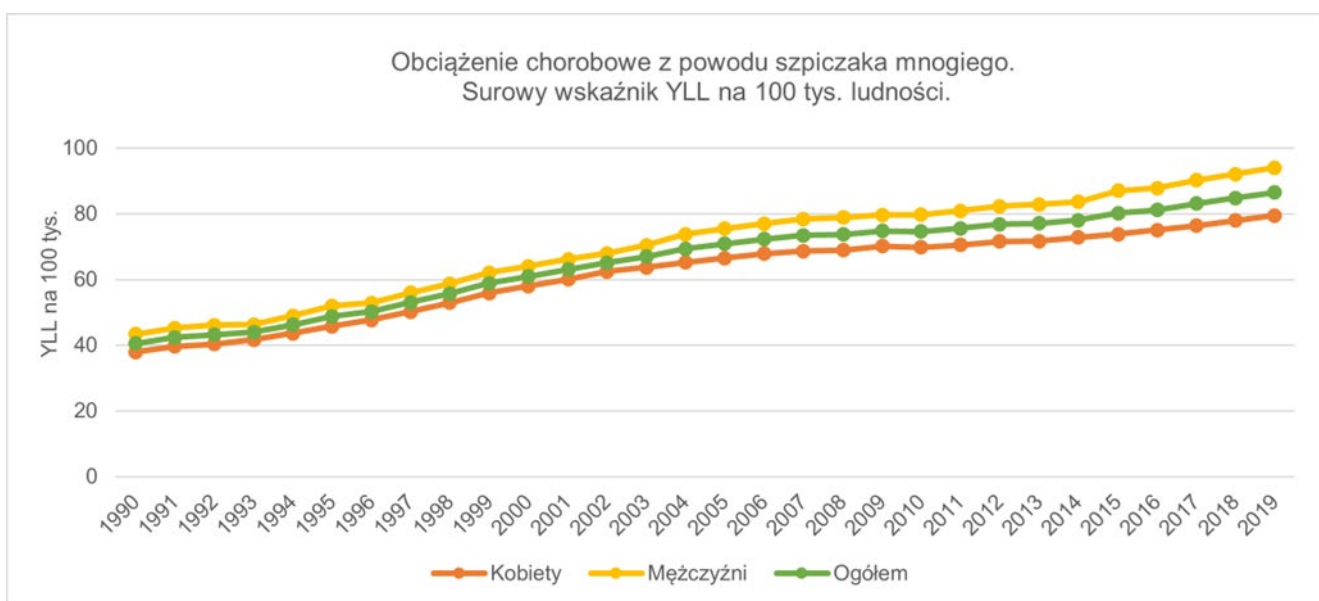
- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (utracone lata życia; ang. *Years of Life Lost*, YLL), współczynnik na 100 tys.:
  - Ogółem: 86,5 (64,8 – 103,3);
  - Kobiety: 79,5 (56,0 – 101,5);
  - Mężczyźni: 94,1 (66,7 – 121,0);

Poniżej przedstawiono wykresy trendów dla omawianych wyżej wskaźników w latach 1990–2019.



**Wykres 1. Analiza trendu wskaźnika DALY w latach 1990-2019**

Źródło: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/> [dostęp: 22.12.2022]



**Wykres 2. Analiza trendu wskaźnika YLL w latach 1990-2019**

Źródło: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/> [dostęp: 22.12.2022]

**Tabela 2. Wagi niesprawności wg GBD 2019 (0 – pełne zdrowie, 1 – zgon)**

| Rozpoznanie GBD | Stopień ciężkości choroby   | Opis stanu zdrowia  | Waga niesprawności  |
|-----------------|---|---|---------------------|
| Szpiczak mnogi  | Nowotwór, diagnostyka i terapia podstawowa                                  | Pacjent odczuwa ból, nudności, zmęczenie i silny lęk oraz znacząco traci na wadze.  | 0,288 (0,193-0,399) |
|                 | Nowotwór, przerzuty   | Pacjent odczuwa silny ból, skrajne zmęczenie i silny lęk oraz znacząco traci na wadze.  | 0,451 (0,307-0,6)   |
|                 | Faza terminalna, leczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby) | Pacjent znacznie traci na wadze oraz regularnie stosuje silne leki w celu un knięcia ciągłego bólu; Pacjent nie ma apetytu, odczuwa nudności i musi | 0,54 (0,377-0,687)  |

| Rozpoznanie GBD | Stopień ciężkości choroby   | Opis stanu zdrowia   | Waga niesprawności  |
|-----------------|---|--|---------------------|
|                 |   | spędzać większość dnia w łóżku.  |                     |
|                 | <b>Faza terminalna, nieleczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)</b>                         | Pacjent znacząco stracił na wadze i odczuwa ciągły ból; chory nie ma apetytu, ma nudności i musi spędzać większość dnia w łóżku. | 0,569 (0,389-0,727) |
|                 | <b>Łagodna anemia w fazie terminalnej, nieleczonej (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)</b>     | Łączone wagi   | 0,57 (0,391-0,727)  |
|                 | <b>Umiarkowana anemia w fazie terminalnej, nieleczonej (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)</b> | Łączone wagi   | 0,591 (0,414-0,743) |
|                 | <b>Ostra anemia w fazie terminalnej, nieleczonej (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)</b>       | Łączone wagi   | 0,631 (0,456-0,782) |

Źródło: <https://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2019-disability-weights> [dostęp: 03.01.2023]

**Tabela 3. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla Polski dla roku 2019 dla pacjentów z 2019 r.**

|             | Kobiety                           | Mężczyźni                         | Łącznie                           |
|-------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| <b>YLL</b>  | 15 757,1<br>(11 110,7 – 20 127,9) | 17 501,8<br>(12 406,3 – 22 510,3) | 33 258,9<br>(24 918,8 – 39 718)   |
| <b>DALY</b> | 16 121,8<br>(11 386,4 – 20 533,2) | 17 826,6<br>(12 619,7 – 22 898,9) | 33 948,3<br>(25 430,9 – 40 397,5) |

Źródło: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/> [dostęp: 03.01.2023]

### 3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne

#### Definicja

Szpiczak mnogi (ICD-10: C90.0;)

Plasma cell myeloma (ICD-11: 2A83.1)

Multiple myeloma (ORPHA: 29073)

**Szpiczak mnogi** (syn. szpiczak plazmocytowy, ang. *multiple myeloma*, MM) to przebiegająca wieloetapowo choroba nowotworowa charakteryzująca się niekontrolowaną, wielogniskową proliferacją i gromadzeniem monoklonalnych plazmocytów w szpiku, wytwarzających monoklonalną immunoglobulinę lub same monoklonalne łańcuchy lekkie immunoglobulin (tzw. białko M) i powodujących uszkodzenia narządowe. Etiologia choroby jest nieznana. Mediana wieku zachorowań wynosi 70 lat<sup>1</sup>.

#### Epidemiologia

Szpiczak plazmocytowy stanowi ~1% wszystkich nowotworów złośliwych i ~14% nowotworów układu krwiotwórczego. Zapadalność roczna w Europie wynosi 4,5-6/100 000, szczyt zachorowań przypada na 7. dekadę życia (mediana wieku 70 lat). 20-30% chorych ma >80 lat, ~5% chorych <60 lat, a <2% ma mniej niż 40 lat. Ryzyko zachorowania u osób bezpośrednio spokrewnionych z chorymi jest 3,7-krotnie większe<sup>2</sup>.

Według PTOK 2020, w Polsce stwierdza się ponad 1500 nowych zachorowań na MM rocznie, jednak liczba ta jest prawdopodobnie niedoszacowana<sup>3</sup>. Na podstawie danych KRN w Polsce w 2019 r. ogółem zarejestrowano 1713 nowych zachorowań na szpiczaka mnogiego i inne nowotwory z komórek plazmatycznych (wg ICD-10: C90), a zachorowalność wyniosła 4,46/100tys. Zachorowalność wśród kobiet wyniosła 4,57/ 100 tys. (odnotowano 905 nowych zachorowań), a wśród mężczyzn 4,35/ 100 tys. (odnotowano 808 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.)<sup>4</sup>.

<sup>1</sup> Interna Szczeklika, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.15>. [dostęp: 04.11.2022].

<sup>2</sup> Gajewski P. (red.), *Interna Szczeklika*, Medycyna Praktyczna, Kraków 2018, s.1843.

<sup>3</sup> Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Szpiczak plazmocytowy, 2020 [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia\\_PTOK\\_tom2\\_2.9.%20Szpiczak\\_plazmocytowy\\_200520.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.9.%20Szpiczak_plazmocytowy_200520.pdf) [dostęp: 03.01.2023].

<sup>4</sup> Opracowanie własne na podstawie danych z KRN: <http://onkologia.org.pl/> [dostęp 03.01.2023] .

## Rozpoznanie

Rozpoznanie szpiczaka mnogiego opiera się na stwierdzeniu klonalnego nacieku patologicznych plazmocytów stanowiących co najmniej 10% komórek szpiku kostnego lub potwierdzonego w biopsji guza plazmocytowego kostnego lub pozaszpikowego oraz przynajmniej jednego z niżej wymienionych kryteriów:

- 1) kryteria uszkodzenia narządowego związanego ze szpiczakiem (CRAB):
  - a) hiperkalcemia - Calcium ( $>0,25$  mmol/l powyżej ggn lub  $>2,75$  mmol/l);
  - b) niewydolność nerek – Renal insufficiency (klirens kreatyniny  $<40$  ml/min lub kreatyninemia  $>177$   $\mu$ mol/l [2 mg/dl]);
  - c) niedokrwistość - Anaemia (stęż. Hb 2 g/dl poniżej dgn lub  $<10$  g/dl);
  - d) uszkodzenia kostne – Bone lesions ( $\geq 1$  ognisko osteolityczne w RTG, TK lub PET-TK);
- 2)  $\geq 1$  biomarker nowotworu (SLiM):
  - a) plazmocyty w szpiku  $>60\%$ ;
  - b) stosunek wolnych łańcuchów lekkich w surowicy ( $\kappa/\lambda$  albo  $\lambda/\kappa$ )  $>100$  przy stężeniu łańcuchów monoklonalnych  $>100$  mg/l;
  - c)  $>1$  zmiana ogniskowa o wymiarze  $\geq 5$  mm w MR<sup>5</sup>.

Zgodnie z ostatnią aktualizacją kryteriów International Myeloma Working Group (IMWG) definicja MM została poszerzona o kategorie chorych bez objawów narządowych, u których stwierdza się nacieki szpiku powyżej 60%, zmiany ogniskowe w MRI lub stosunek stężeń wolnych łańcuchów lekkich lambda i kappa w surowicy (ang. *serum free light chains*, sFLC) ponad 100 lub poniżej 0,01. Należy podkreślić, że objawy narządowe (np. niedokrwistość) muszą wynikać z rozrostu nowotworowego plazmocytów, nie zaś z innych chorób towarzyszących<sup>6</sup>.

## Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania

Klinicznie najbardziej typową prezentację MM stanowią bóle kostne, obecne u około 70% chorych w okresie rozpoznania, które mogą dotyczyć każdej lokalizacji, ale dość często są umiejscowione w lędźwiowo-krzyżowym odcinku kręgosłupa. Spośród innych objawów najczęściej występują: niedokrwistość (u ok. 60% chorych), niewydolność nerek (ok. 20%), hiperkalcemia (ok. 13%) oraz nawrotowe zakażenia bakteryjne i wirusowe (nawet do 10-krotnie częściej niż w populacji kontrolnej). Niespecyficzność tych objawów jest przyczyną częstego rozpoznawania MM w bardzo zaawansowanym stadium.

Czas między pojawieniem się pierwszych zmian genetycznych, a wystąpieniem pełnoobjawowej choroby wynosi 20-30 lat, a nawet dłużej. Mediana czasu przeżycia chorych z objawową postępującą postacią choroby nie przekraczała dawniej 3-4 lat, ale aktualnie dzięki wprowadzenia nowych terapii wydłużyła się do 5-7 lat, zwłaszcza w grupie młodszych chorych.

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<sup>7</sup>.

## Rokowanie

Leczenie umożliwia uzyskanie remisji i wydłużenie przeżycia. U większości choroba postępuje lub nawraca po kolejnych liniach leczenia. Wyniki leczenia każdego kolejnego nawrotu są gorsze. Najczęstszą przyczyną zgonu są zakażenia. Mediana czasu przeżycia chorych z objawową postępującą postacią choroby wynosi 5-7 lat<sup>8</sup>.

<sup>5</sup> Interna Szczeklika, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.15>. [dostęp: 04.11.2022].

<sup>6</sup> Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Szpiczak plazmocytowy, 2020 [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia\\_PTOK\\_tom2\\_2.9.%20Szpiczak\\_plazmocytowy\\_200520.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.9.%20Szpiczak_plazmocytowy_200520.pdf) [dostęp: 03.01.2023].

<sup>7</sup> Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Szpiczak plazmocytowy, 2020 [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia\\_PTOK\\_tom2\\_2.9.%20Szpiczak\\_plazmocytowy\\_200520.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.9.%20Szpiczak_plazmocytowy_200520.pdf) [dostęp: 03.01.2023].

<sup>8</sup> Interna Szczeklika, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.15>. [dostęp: 04.11.2022].



### 3.1.3. Kryteria populacji docelowej

W tabeli poniżej przedstawiono zarejestrowane wskazanie leku Tecvyli oraz kryteria kwalifikacji pacjentów w badaniu rejestracyjnym MajesTEC-1.

**Tabela 4. Kryteria populacji docelowej leku Tecvyli oraz kryteria kwalifikacji pacjentów w badaniu rejestracyjnym**

| Kryteria wg ChPL Tecvyli  | Kryteria kwalifikacji badania rejestracyjnego MajesTEC-1  |
|---|---|
| <p><b>Wskazanie:</b><br/>Produkt leczniczy Tecvyli jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej trzy wcześniejsze terapie, w tym lek immunomodulujący, inh bitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i u których stwierdzono progresję choroby w trakcie ostatniej terapii.</p> <p><b>Przeciwwskazania:</b><br/>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• disodu edetynian dwuwodny,</li> <li>• kwas octowy lodowaty,</li> <li>• polisorbitat 20 (E432),</li> <li>• sodu octan trójwodny,</li> <li>• sacharoza,</li> <li>• woda do wstrzykiwań.</li> </ul> <p><b>Z badania rejestracyjnego MajesTEC-1 wykluczano pacjentów</b> u których w ciągu ostatnich 6 miesięcy wystąpił udar mózgu lub napad drgawek, a także pacjentów ze wskaźnikiem sprawności Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) <math>\geq 2</math>, białaczką plazmatycznokomórkową, znane aktywne zajęcie OUN lub wykazywane objawy kliniczne zajęcia opon mózgowych przez szpiczaka mnogiego, lub aktywna lub udokumentowana w wywiadzie choroba autoimmunologiczna z wyjątkiem bielactwa, cukrzycy typu 1 i wcześniejszego autoimmunologicznego zapalenia tarczycy.</p> | <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <math>\geq 18</math> lat.</li> <li>2. Udokumentowane rozpoznanie szpiczaka mnogiego według kryteriów diagnostycznych IMWG.</li> <li>3. <b>Część 1 i Część 2</b><br/>Mierzalny szpiczak mnogi, który uległ nawrotowi lub jest oporny na ustalone terapie o znanej korzyści klinicznej w przypadku nawrotowego/opornego na leczenie szpiczaka mnogiego lub nie toleruje ustalonych terapii szpiczaka mnogiego i jest kandydatem do leczenia teklistamabem w opinii lekarza prowadzącego. Wcześniejsze linie terapii muszą obejmować PI, IMiD i przeciwciało monoklonalne anti-CD38 w dowolnej kolejności w trakcie leczenia. Pacjenci, którzy nie tolerują przeciwciała monoklonalnego PI, IMiD lub anti-CD38, są dopuszczeni. W części 2 (zwiększanie dawki), oprócz powyższych kryteriów, szpiczak mnogi musi być mierzalny zgodnie z aktualnymi wytycznymi opublikowanymi przez IMWG na podstawie oceny centralnego laboratorium. Jeżeli ocena centralnego laboratorium nie jest dostępna, odpowiednie pomiary lokalnego laboratorium muszą przekraczać minimalny wymagany poziom o co najmniej 25%.</li> </ol> <p><b>Część 3</b><br/>Mierzalna choroba Kohorta A, Kohorta B i Kohorta C: szpiczak mnogi musi być mierzalny w ramach oceny laboratorium centralnego: – poziom monoklonalnej paraproteiny (białka M) w surowicy <math>\geq 1,0</math> g/dl lub poziom białka M w moczu <math>\geq 200</math> mg/24 godziny; lub – szpiczak mnogi o lekkim łańcuchu bez mierzalnej choroby w surowicy lub moczu: stężenie wolnych lekkich łańcuchów immunoglobulinowych (FLC) w surowicy <math>\geq 10</math> mg/dl i nieprawidłowy współczynnik FLC immunoglobulin kappa lambda w surowicy. Jeśli oceny laboratorium centralnego nie są dostępne, odpowiednie pomiary lokalnego laboratorium muszą przekraczać minimalny wymagany poziom o co najmniej 25%.</p> <p>Wcześniejsze leczenie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Kohorta A: Pacjenci musieli 1) otrzymać wcześniej <math>\geq 3</math> linie leczenia i 2) otrzymać wcześniej PI, IMiD i przeciwciało monoklonalne anti-CD38.</li> <li>– Kohorta B: otrzymała <math>\geq 4</math> wcześniejsze linie leczenia i której choroba jest oporna na pentalek przeciw przeciwciałom monoklonalnym anti-CD38, <math>\geq 2</math> PI, <math>\geq 2</math> IMiD (oporny na leczenie szpiczaka mnogiego zgodnie z kryteriami konsensusu IMWG).</li> <li>– Kohorta C: otrzymała wcześniej <math>\geq 3</math> linie leczenia obejmujące PI, IMiD, przeciwciało monoklonalne anti-CD38 i leczenie anti-BCMA (komórkami CAR-T lub ADC).</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>4. Wynik stanu sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 lub 1.</li> <li>5. Hemoglobina <math>\geq 8</math> g/dl (<math>\geq 5</math> mmol/l) (bez uprzedniej transfuzji krwinek czerwonych [RBC] w ciągu 7 dni przed badaniem laboratoryjnym; dozwolone jest stosowanie rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny).<br/>Płytki krwi <math>\geq 75 \times 10^9/l</math> dla osób, u których 50% komórek jądrzastych szpiku kostnego to komórki plazmatyczne; inaczej liczba płytek krwi <math>\geq 50 \times 10^9/l</math> (bez wspomaganie transfuzją w ciągu 7 dni przed badaniem laboratoryjnym).<br/>Bezwzględna liczba neutrofilów (ANC) <math>\geq 1,0 \times 10^9/l</math> (uprzednie podanie czynnika wzrostu jest dozwolone, ale musi być bez wsparcia w ciągu 7 dni przed badaniem laboratoryjnym)<br/>AST i ALT <math>\leq 3,0 \times</math> górna granica normy (GGN)<br/>Kreatynina lub klirens kreatyniny/współczynnik przesączania kłębuszkowego Kreatynina w surowicy: <math>\leq 1,5</math> mg/dl lub klirens kreatyniny: <math>\geq 40</math> ml/min/1,73m<sup>2</sup> lub szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego <math>\geq 40</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> na podstawie obliczeń<br/>Bilirubina całkowita <math>\leq 2,0 \times</math> GGN; z wyjątkiem pacjentów z wrodzoną bilirubinemią, taką jak zespół Gilberta (w takim przypadku wymagana jest bilirubina bezpośrednia <math>\leq 1,5 \times</math> GGN)<br/>Skorygowane stężenie wapnia w surowicy <math>\leq 14</math> mg/dl (<math>\leq 3,5</math> mmol/l) lub wolny zjonizowany wapń <math>&lt; 6,5</math> mg/dl (<math>&lt; 1,6</math> mmol/l).</li> </ol> <p><b>Kryterium wyłączenia:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wcześniejsze leczenie jakąkolwiek terapią ukierunkowaną na BCMA, z wyjątkiem kohorty C w części 3.</li> <li>2. Wcześniejsza terapia przeciwnowotworowa przed podaniem pierwszej dawki badanego leku: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia celowana, terapia epigenetyczna lub leczenie eksperymentalnym lekiem lub stosowanie inwazyjnego eksperymentalnego wyrobu medycznego w ciągu 21 dni lub co najmniej 5 okresów półtrwania, w zależności od tego, który z tych okresów jest krótszy.</li> <li>• Leczenie przeciwciałami monoklonalnymi szpiczaka mnogiego w ciągu 21 dni.</li> </ul> </li> </ol> |

| Kryteria wg ChPL Tecvayli | Kryteria kwalifikacji badania rejestracyjnego MajesTEC-1  |
|---------------------------|---|
|                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia cytotoksyczna w ciągu 21 dni.</li> <li>• Terapia inhibitorem proteasomu w ciągu 14 dni.</li> <li>• Terapia lekami immunomodulującymi w ciągu 7 dni.</li> <li>• Modyfikowana genetycznie terapia komórkami adopcyjnymi (np. limfocyty T zmodyfikowane receptorem antygeny chimerycznego, komórki NK) w ciągu 3 miesięcy</li> <li>• Radioterapia w ciągu 14 dni lub radioterapia ogniskowa w ciągu 7 dni.</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>3. Toksyczności z poprzednich terapii przeciwnowotworowych, które nie ustąpiły do poziomu wyjściowego lub stopnia 1 lub mniejszego, z wyjątkiem łysienia lub neuropatii obwodowej.</li> <li>4. Otrzymał skumulowaną dawkę kortykosteroidów odpowiadającą <math>\geq 140</math> mg prednizonu w okresie 14 dni przed pierwszą dawką badanego leku (nie obejmuje leków stosowanych przed leczeniem).</li> <li>5. Przeszczep komórek macierzystych:<br/>Allogeniczny przeszczep komórek macierzystych w ciągu 6 miesięcy. Osoby, które otrzymały przeszczep allogeniczny, muszą odstawić wszystkie leki immunosupresyjne przez 6 tygodni bez objawów choroby przeszczepu przeciwko gospodarzowi.<br/>Otrzymał autologiczny przeszczep komórek macierzystych <math>\leq 12</math> tygodni przed pierwszą dawką badanego leku.</li> <li>6. Znane aktywne zajęcia OUN lub kliniczne objawy zajęcia opon mózgowo-rdzeniowych przez szpiczaka mnogiego.</li> <li>7. Udar lub napad padaczkowy w ciągu 6 miesięcy.</li> <li>8. Białaczka plazmocytoza (<math>&gt; 2,0 \times 10^9</math> /l komórek plazmatycznych wg standardowego różnicowania), makroglobulinemia Waldenströma, zespół POEMS (polineuropatia, organomegalia, endokrynopatia, białko monoklonalne i zmiany skórne) lub pierwotna amyloidoza lekkich łańcuchów.</li> <li>9. Znany seropozytywny wynik w kierunku ludzkiego wirusa niedoboru odporności lub zespołu nabytego niedoboru odporności.</li> <li>10. Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub ryzyko reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV). Aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C.</li> <li>11. Uszkodzenie płuc wymagające podawania dodatkowego tlenu w celu utrzymania odpowiedniego natlenienia.</li> <li>12. Znane alergie, nadwrażliwość lub nietolerancja badanego leku (teklistamab) lub jego substancji pomocniczych.</li> </ol> |

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie:

ChPL Tecvayli, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecvayli-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecvayli-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 03.01.2023]  
 EPAR produktu leczniczego Tecvayli, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecvayli-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecvayli-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 03.01.2023]

### 3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK (<https://ptok.pl/aktualne-zalecenia-i-standardy>);
- Polska Grupa Szpiczakowa, PGSz (<https://hematoonkologia.pl/polska-grupa-szpiczakowa>);
- European Society for Medical Oncology, ESMO (<https://www.esmo.org/>);
- International Myeloma Working Group, IMWG (<https://www.myeloma.org/>);
- National Comprehensive Cancer Network, NCCN (<https://www.nccn.org/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 26.09.2022 r. oraz 03.01.2023 r. Odnaleziono 5 dokumentów wytycznych. Trzy odnalezione wytyczne, poza NCCN 2022 i PGSz 2022, opublikowane zostały przed datą rejestracji ocenianego leku, tj. przed 25.05.2022 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

| Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link   | Rekomendowane interwencje   |
|--|---|
| <p><b>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2020, Polska</b><br/>           Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Szpiczak plazmocytozy 2020<br/> <a href="http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK">http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK</a></p> | <p><b><u>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego:</u></b><br/>           Nawroty MM i oporność na chemioterapię obserwowano podczas leczenia każdym z dotychczas testowanych leków. Optymalne planowanie leczenia w kolejnych nawrotach ma więc kluczowe znaczenie dla osiągnięcia maksymalnego czasu przeżycia chorych i jego jakości. Ze względu na różnorodność sytuacji klinicznych oraz dużą liczbę nowo zarejestrowanych leków i schematów terapeutycznych, występują różnice w kryteriach włączenia i wyłączenia do badań rejestracyjnych a także brak jest bezpośrednich porównań między poszczególnymi schematami</p> |

| Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link   | Rekomendowane interwencje  |
|--|--|
| <p><a href="#">tom2 2.9.%20Szpiczak plazmocytowy 200520.pdf</a><br/>[dostęp 03.01.2023]</p>  | <p>chemioterapii i immunochemioterapii,. Brakuje wystarczających podstaw naukowych, które pozwoliłyby na definitywny wybór optymalnej strategii leczenia nawrotu i/lub oporności MM. Przy podejmowaniu decyzji o wyborze terapii należy uwzględnić wiele różnych parametrów, w tym wiek i stan kliniczny chorego, wywiad dotyczący chorób współistniejących i powikłań związanych z poprzednio stosowanymi lekami, rodzaj wcześniej stosowanych leków i schematów chemioterapii, głębokość i długość odpowiedzi po każdym z wcześniej stosowanych schematów oraz aktualną dostępność nowoczesnych terapii.</p> <p><u>Rekomendowana strategia leczenia nawrotowego lub opornego MM:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• badanie kliniczne z nowym potencjalnie aktywnym lekiem lub schematem — zalecane w każdej sytuacji; obecnie należy szczególnie rozważyć badania kliniczne oceniające immunochemioterapię z zastosowaniem przeciwciała monoklonalnego anty-CD38;</li> <li>• zastosowanie innego schematu terapeutycznego lub rozszerzenie stosowanego poprzednio schematu o dodatkowy lek/leki o innym mechanizmie działania (z założenia należy wykorzystywać najbardziej aktywne nowoczesne schematy leczenia w jak najwcześniejszych liniach terapii) — zalecane zawsze, gdy odpowiedź na poprzednio stosowany schemat trwała krócej niż 6 miesięcy, i jako opcja, gdy odpowiedź utrzymywała się dłużej;</li> <li>• powtórzenie leczenia zgodnie z ostatnio stosowanym schematem — możliwe do rozważenia, gdy odpowiedź utrzymywała się co najmniej 6 miesięcy;</li> <li>• kolejne leczenie HDMel i auto-HSCT — zalecane, gdy remisja po poprzedniej takiej procedurze utrzymywała się co najmniej 12–18 miesięcy;</li> <li>• przeszczepienie allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) z pełnym lub zredukowanym kondycjonowaniem — do rozważenia u młodszych chorych z grupy wysokiego ryzyka i krótkotrwałą odpowiedzią na optymalną chemioterapię;</li> <li>• postępowanie paliatywne (radioterapia lub długotrwałe stosowanie małych dawek cyklofosfamid z prednizonem) — zalecane po wyczerpaniu innych opcji leczenia i/ lub u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem powikłań.</li> </ul> <p>W ostatnich latach opracowano wiele przełomowych terapii nawrotowego/opornego MM, opartych na:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nowych inhibitorach proteasomu (karfilzomib, iksazomib);</li> <li>• nowym leku immunomodulującym (pomalidomid);</li> <li>• przeciwciałach monoklonalnych (daratumumab, elotuzumab);</li> <li>• inhibitorze deacetylazy histonów (panobinostat).</li> </ul> <p>Należy podkreślić, że wszystkie oceniane w dużych badaniach trzeciej fazy trójlekowe skojarzenia tych preparatów, oparte na podstawie Ld lub Vd, wykazały przewagę pod kątem PFS, a w części badań również OS, nad schematami Ld lub Vd. Na podstawie tych badań należy stwierdzić, że takie schematy, jak DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon), DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon), KRd (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon), IRd (ksazomib, lenalidomid, deksametazon), ERd (elotuzumab, lenalidomid, deksametazon) i PVd (pomalidomid, bortezomib, deksa metazon), powinny być rozważane jako pierwszy wybór u chorych na nawrotowego/opornego MM.</p> <p>Na podstawie aktualnych wyników badań klinicznych zaleca się następujące schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kd – skojarzenie kafrilzomibu z deksametazonem,</li> <li>• Pd – skojarzenie momalidomidu z deksametazonem,</li> <li>• DRd – skojarzenie daratumumabu i lenalidomidu z deksametazonem</li> <li>• DVd – skojarzenie daratumumab i bortezomibu z deksametazonem</li> </ul> <p>W kolejnych nawrotach istnieje możliwość zastosowania leczenia opartego na starszych lekach, między innymi bendamustynie. Możliwe jest skojarzenie z prednizonem (schemat BP) lub schematy trójlekowe, z których najbardziej aktywny wydaje się BVD (bendamustyna, bortezomib, deksametazon).</p> <p><u>Konflikt interesów: brak informacji.</u><br/><u>Źródło finansowania: brak informacji.</u></p> |
| <p><b>Polska Grupa Szpiczakowa (PGSz) 2022, Polska</b><br/><a href="http://szpiczak.org/wp-content/uploads/aktualnosci/2022/Zalecenia-Polskiej-Grupy-Szpiczakowej-2022-2023.pdf">http://szpiczak.org/wp-content/uploads/aktualnosci/2022/Zalecenia-Polskiej-Grupy-Szpiczakowej-2022-2023.pdf</a><br/>[dostęp 21.12.2022]</p> | <p><b><u>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii pacjentów leczonych więcej niż trzema liniami leczenia:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• belantamab mafodotin;</li> <li>• terapia CAR-T: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ idekabtagen w kleucel (ide-cel);</li> <li>◦ ciltakabtagen autoleucel (cilta-cel);</li> </ul> </li> <li>• <b>teclistamab;</b></li> <li>• selineksor;</li> <li>• udział w badaniach klinicznych, w tym szczególnie obejmujących immunoterapię.</li> </ul> <p><u>Konflikt interesów: brak informacji.</u><br/><u>Źródło finansowania: brak informacji.</u></p>  |

| Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link   | Rekomendowane interwencje   |
|--|---|
| <p><b>European Hematology Association - European Society for Medical Oncology (EHA-ESMO) 2021, Europa</b></p> <p><a href="https://www.annalsofoncology.org/actin/showPdf?pii=S0923-7534%2820%2943169-2">https://www.annalsofoncology.org/actin/showPdf?pii=S0923-7534%2820%2943169-2</a><br/>[dostęp 04.01.2023]</p> | <p><b><u>Zalecenia postępowania terapeutycznego w leczeniu pacjentów w trzeciej i kolejnych liniach leczenia:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w przypadku wznowy lub oporności na działanie zarówno bortezomibu, jak i lenalidomidu rekomenduje się schematy takiej jak: DaraKd (I, A), IsaPd (I, A), IsaKd (I, A) i EloPd (II, B);</li> <li>• pacjenci z translokacją t(11;14), oporni na lenalidomid i wrażliwi na inhibitory proteasomu mogą być leczeni według schematu VenVd (I, A);</li> <li>• u pacjentów z opornością na 3 klasy leków (lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anti-CD38) zaleca się schemat Sd (selineksor z deksametazonem) lub monoterapię belantamabem mafodotinu (II, B).</li> </ul> <p><b><u>Poziomy dowodów:</u></b></p> <p>I — Dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby; dobra jakość metodologiczna (niski potencjał błędów) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności</p> <p>II — Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędów (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy tych badań lub badań z wykazaną heterogenicznością</p> <p><b><u>Siła rekomendacji:</u></b></p> <p>A — Silne dowody na skuteczność przy istotnej korzyści klinicznej, zdecydowanie zalecane</p> <p>B — Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonym obrazem klinicznym korzyści, ogólnie zalecane</p> <p><b><u>Konflikt interesów: autorzy badania zgłosili potencjalne konflikty interesów.</u></b></p> <p><b><u>Źródło finansowania: z funduszu centralnego ESMO.</u></b></p>  |
| <p><b>International Myeloma Working Group (IMWG) 2021, Świat</b></p> <p><a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204520307567/">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204520307567/</a><br/>[dostęp 26.09.2022]</p>  | <p><b><u>Zalecenia postępowania terapeutycznego w leczeniu pacjentów po dwóch lub więcej liniach leczenia:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• opcje preferowane: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Isa-Pd (izatuksymab, pomalidomid, deksametazon) (1, A);</li> <li>○ Dkd (daratumumab, karfilzom b, deksametazon) (1, A);</li> <li>○ DPd (daratumumab, pomalidomid, deksametazon) (1, A);</li> <li>○ Isa-Kd (izatuksymab, karfilzomib, deksametazon) (1, A);</li> <li>○ Elo-Pd (elotuzumab, pomalidomid, deksametazon) (1, B);</li> <li>○ KPd (karfilzomib, pomalidomid, deksametazon) (1, B);</li> </ul> </li> <li>• jeśli opcja zastosowania daratumumabu, karfilzomibu lub elotuzumabu jest niemożliwa: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ PCd (pomalidomid, cyklofosfamid, deksametazon);</li> <li>○ Pd (pomalidomid, deksametazon);</li> </ul> </li> <li>• leczenie alternatywne (4 linia): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ selineksor;</li> <li>○ panobinostat z inhibitorem proteasomu;</li> <li>○ VdT-PACE (bortezomib, deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfatamid, etopozyd);</li> <li>○ belantamab mafodotinu;</li> <li>○ inne opcje (wciąż badane) - melflufen, czynniki celujące w BCMA (limfocyty CAR-T lub przeciwciała bispecyficzne), wetenoklaks w t(11;14) lub wysoka ekspresja BCL2.</li> </ul> </li> </ul> <p><b><u>Poziomy dowodów:</u></b></p> <p>I — Dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby; dobra jakość metodologiczna (niski potencjał błędów) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności</p> <p><b><u>Siła rekomendacji:</u></b></p> <p>A — Silne dowody na skuteczność przy istotnej korzyści klinicznej, zdecydowanie zalecane</p> <p>B — Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonym obrazem klinicznym korzyści, ogólnie zalecane</p> <p><b><u>Konflikt interesów: autorzy zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów.</u></b></p> <p><b><u>Źródło finansowania: brak informacji.</u></b></p> |
| <p><b>National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2022, USA</b></p> <p><a href="https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf">https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf</a><br/>[dostęp 04.01.2023]</p>  | <p><b><u>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii uprzednio leczonego szpiczaka mnogiego:</u></b></p> <p><b><u>Schemat leczenia dla wczesnego nawrotu choroby, przy 1-3 poprzednich terapiach:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IRd – iksazomib, lenalidomid, deksametazon (kategoria 1);</li> <li>• RVd - lenalidomid, bortezomib, deksametazon;</li> <li>• KRd - karfilzomib, lenalidomid, deksametazon (kategoria 1);</li> <li>• DRd - daratumumab, lenalidomid, deksametazon (kategoria 1);</li> <li>• DKd - daratumumab, karfilzomib, deksametazon (kategoria 1);</li> <li>• DVd - daratumumab, bortezomib, deksametazon (kategoria 1);</li> </ul>   |

| Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link | Rekomendowane interwencje  |
|--|--|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• PomDex - daratumumab, pomalidomid, deksametazon (kategoria 1) - połączenie wskazane u pacjentów, którzy otrzymali jedną wcześniejszą terapię, w tym lenalidomid i inhibitor proteasomu;</li> <li>• IzaPD - Izuksymab, pomalidomid, deksametazon (kategoria 1) - połączenie wskazane u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie, w tym lenalidomid i inhibitor proteasomu;</li> <li>• schematy rekomendowane u pacjentów, którzy otrzymywali co najmniej dwie inne opcje terapeutyczne, w tym z udziałem czynnika immunomodulującego i inhibitora proteasomu, u których wystąpiła progresja w ciągu ≤60 dni po zakończeniu jednej z terapii: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ PomVD - pomalidomid, bortezomib, deksametazon (kategoria 1);</li> <li>○ iksazomib, pomalidomid, deksametazon;</li> </ul> </li> <li>• daratumumab w monoterapii - po 3 liniach leczenia, w tym inhibitorem IP i IMiD lub przy podwójnej oporności na IP i IMiD</li> </ul> <p><u>Schemat leczenia dla późnego nawrotu choroby, przy więcej niż 3 poprzednich terapiach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bendamustyna;</li> <li>• bendamustyna/bortezomib/deksametazon;</li> <li>• bendamustyna/karfilzomib/deksametazon;</li> <li>• bendamustyna/lenalidomid/deksametazon;</li> <li>• wysokie dawki cyklofosfamid;</li> <li>• po 4 liniach leczenia, w tym p/ciałem anti-CD38, inhibitorem proteasomu oraz lekiem immunomodulującym: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ belantamab mafodotin;</li> <li>○ idekabtagen w kleucel;</li> <li>○ ciltakabtagen autoleucel;</li> <li>○ <b>teklitamab-cqyv</b>;</li> </ul> </li> <li>• po 4 wcześniejszych terapiach, u których choroba jest oporna na co najmniej dwa inhibitory proteasomu, co najmniej dwa środki immunomodulujące i przeciwciało monoklonalne anti-CD38: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Selineksor/deksametazon.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Siła zaleceń:</u><br/>Wszystkie zalecenia są kategorii 2A, chyba, że wskazano inaczej (2A — jednogłośnie konsensus zalecający interwencję w oparciu o dowody niższej jakości).</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji.</p> |

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie wytycznych wymienionych w powyższej tabeli.

#### Podsumowanie:

Trzy z pięciu odnalezionych wytycznych klinicznych (PTOK, EHA-ESMO, IMWG) zostały opublikowane przed datą dopuszczenia do obrotu leku Tecvayli (teklitamab) przez EMA. Dwa dokumenty opublikowano po tej dacie - wytyczne NCCN we wrześniu 2022 roku, a wytyczne PGSz w grudniu 2022 roku (data dopuszczenia leku Tecvayli przez EMA to 23.08.2022 r.).

Zgodnie z wytycznymi lek Tecvayli powinien być rozważany po wykluczeniu możliwości rekrutacji do badania klinicznego.

Wytyczne polskie (PTOK, PGSz) wskazują, że strategia leczenia nawrotowego/opornego szpiczaka plazmocytozy powinna być ustalana indywidualnie ze względu na różnorodność sytuacji klinicznych. Wytyczne PTOK nie zawierają propozycji schematów w przypadku oporności i nawrotu choroby po zastosowaniu 3 linii leczenia. Autorzy wytycznych PTOK zwracają uwagę, iż w kolejnych nawrotach choroby istnieje możliwość zastosowania leczenia opartego na starszych lekach, między innymi bendamustynie. Możliwe jest skojarzenie jej z prednizonem (schemat BP) lub schematy trójlekowe, np. BVD (bendamustyna, bortezomib, deksametazon). W wytycznych PGSz w przypadku terapii pacjentów leczonych więcej niż trzema liniami leczenia zalecane jest zastosowanie m.in. omawianego teklitamabu.

Wytyczne europejskie (EHA-ESMO) w przypadku trzeciej i kolejnej linii u pacjentów opornych na leczenie bortezomibem i lenalidomidem, wskazują schematy: DaraKd, IsaPd, IsaKd oraz EloPd. U pacjentów z potrójną opornością (lek immunomodulujący, PI oraz anti-CD38) zalecane są dwie opcje: Sd (selineksor, deksametazon) lub belantamab mafodotin w monoterapii.

Wytyczne Międzynarodowej Grupy Szpiczakowej (IMWG), jako alternatywne formy leczenia w 4 linii zalecają: selineksor w monoterapii, panobinostat z IP, schemat VdR-PACE oraz belantamab mafodotin.

Rekomendacje amerykańskie (NCCN) wymieniają wiele schematów w przypadku nawrotu po 1 – 3 linii leczenia, zalecając zastosowanie daratumumabu w monoterapii w przypadku niepowodzenia po 3 liniach leczenia, w tym IP i IMiD lub podwójnej oporności na IP i IMiD. Według amerykańskich wytycznych, oceniany lek na równi z belantamab mafodotin, idekabtagen wikleucel oraz ciltakabtagen autoleucel jest wymieniony jako opcja po 4 liniach leczenia, w przypadku wcześniejszego leczenia p/ciałem anti-CD38, inhibitorem proteasomu oraz lekiem immunomodulującym. Przy niepowodzeniu 4 wcześniejszych terapii u pacjentów, których choroba jest oporna na co najmniej dwa inhibitory proteasomu, co najmniej dwa środki immunomodulujące i przeciwciała monoklonalne anti-CD38 autorzy wytycznych zalecają schemat selineksor z deksametazonem.

Podsumowując, w wytycznych wskazano, że leczenie nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego wymaga indywidualnego podejścia przy umożliwieniu zastosowania różnych schematów leczenia. W najbardziej aktualnych wytycznych oceniana technologia wymieniona jest jako opcja po wcześniejszych 3 liniach leczenia (PGSz – wytyczne z grudnia 2022 roku) lub po wcześniejszych 4 liniach leczenia, w tym p/ciałem anti-CD38, inhibitorem proteasomu oraz lekiem immunomodulującym (NCCN - wytyczne z 31.10.22 roku).

### 3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Zarówno produkt leczniczy Tecvayli, jak i substancja czynna teklistamab nie były dotychczas przedmiotem oceny AOTMiT. W takim samym wskazaniu, tj. do leczenia dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej trzy metody leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38 i u których stwierdza się progresję choroby w trakcie ostatniej metody leczenia, oceniana była tylko jedna technologia lekowa – Abecma (idekabtagen wikleucel). Ze względu na analogiczne wskazanie stanowi ona technologię komparatywną do Tacvayli. Produkt leczniczy Abecma oceniany był pod kątem uwzględnienia na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności i uzyskał rekomendację Rady Przejrzystości w trzeciej kolejności<sup>9</sup>.

Ponadto, przedmiotem oceny były także dwa inne leki, tj. Nexpovio (selineksor) oraz Blenrep (belantamab mafodotin). W przypadku substancji czynnej selineksor populacja obejmowała pacjentów po co najmniej czterech liniach leczenia, u których choroba okazała się oporna na leczenie co najmniej dwoma inhibitorami proteasomu, dwoma środkami immunomodulującymi oraz przeciwciałem monoklonalnym przeciwko CD38. Populacja leku Blenrep obejmowała natomiast pacjentów, którzy wcześniej otrzymali co najmniej cztery schematy leczenia, których choroba jest oporna na co najmniej jeden inhibitor proteasomów, jeden lek immunomodulujący i przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko CD38.<sup>10</sup> Podobnie jak w przypadku substancji czynnej idekabtagen wikleucel, Rada Przejrzystości rekomendowała uwzględnienie leku Nexpovio w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności w kategorii B<sup>11</sup>. Z kolei uwzględnienie leku Blenrep uważa za niezasadne<sup>12</sup>.

Rekomendacje Agencji dotyczące rozpatrywanego wskazania przedstawiono w Tabeli 6.

Tabela 6. Rekomendacje Agencji dotyczące rozpatrywanego wskazania.

| Numer zlecenia | Dokument i data wydania  | Wskazanie  | Źródło  | Stanowisko RP / rekomendacja Prezesa AOTMiT   |
|----------------|--|--|---|---|
| Wykaz TLI 2022 | Opinia Rady Przejrzystości nr 25/2022 z dnia 21 lutego 2022 roku w sprawie technologii lekowych ocenianych pod kątem uwzględnienia na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności | nawrotowy i oporny na leczenie szpiczak mnogi, w leczeniu dorosłych pacjentów, u których stosowano wcześniej co najmniej trzy metody leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało antiCD38, i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia  | <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2022/ORP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2022/ORP.pdf</a> | Rada Przejrzystości rekomenduje uwzględnienie w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności następujących pozycji, spośród przedstawionych przez Agencję do oceny Rady:<br><br>w trzeciej kolejności (kategoria B):<br>1. Abecma (idekabtagen wikleucel) we wskazaniu: nawrotowy i oporny na leczenie szpiczak mnogi, w leczeniu dorosłych pacjentów, u których stosowano wcześniej co najmniej trzy metody leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało antiCD38, i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia.  |
| Wykaz TLI 2022 | Opinia Rady Przejrzystości nr 25/2022 z dnia 21 lutego 2022 roku w sprawie technologii lekowych ocenianych pod kątem uwzględnienia na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności | szpiczak mnogi, w skojarzeniu z deksametazonem u dorosłych, u których wcześniej zastosowano co najmniej cztery metody leczenia i u których choroba okazała się oporna na leczenie co najmniej dwoma inhibitorami proteasomu, dwoma środkami immunomodulującymi oraz przeciwciałem monoklonalnym przeciwko CD38 i którzy wykazywali progresję choroby na ostatniej terapii. | <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2022/ORP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2022/ORP.pdf</a> | Rada Przejrzystości rekomenduje uwzględnienie w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności następujących pozycji, spośród przedstawionych przez Agencję do oceny Rady:<br><br>w trzeciej kolejności (kategoria B):<br>7. Nexpovio (selineksor) we wskazaniu: szpiczak mnogi, w skojarzeniu z deksametazonem u dorosłych, u których wcześniej zastosowano co najmniej cztery metody leczenia i u których choroba okazała się oporna na leczenie co najmniej dwoma inhibitorami proteasomu, dwoma środkami immunomodulującymi oraz przeciwciałem monoklonalnym przeciwko CD38 i którzy wykazywali progresję choroby na ostatniej terapii. |
| Wykaz TLI 2021 | Opinia Rady Przejrzystości   | szpiczak mnogi u pacjentów po co najmniej czterech liniach leczenia  | <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/ORP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/ORP.pdf</a>           | Rada Przejrzystości uważa za niezasadne uwzględnienie w wykazie technologii   |

<sup>9</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz\\_tli/2022/ORP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2022/ORP.pdf) [data dostępu: 05.01.2023]

<sup>10</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz\\_tli/RAPORTY/2020\\_004.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2020_004.pdf) [data dostępu: 16.01.2023]

<sup>11</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz\\_tli/2022/ORP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2022/ORP.pdf) [data dostępu: 12.01.2023]

<sup>12</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz\\_tli/ORP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/ORP.pdf) [data dostępu: 12.01.2023]

|  |   |  |  |  |
|--|---|--|--|--|
|  | nr 35/2021 z dnia 22 lutego 2021 roku w sprawie technologii lekowych ocenianych pod kątem uwzględnienia na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności |  |  | lekowych o wysokim poziomie innowacyjności następujących pozycji, spośród przedstawionych przez Agencję do oceny Rady:<br>3. Blenrep (belantamab mafodotin) we wskazaniu: szpiczak mnogi u pacjentów po co najmniej czterech liniach leczenia (ICD-10 C90.0) |
|--|---|--|--|--|

Zródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie: <https://bipold.aotm.gov.pl/> [dostęp: 05.01.2023]

### 3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

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

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne.

#### 3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR dla pacjentów po wcześniejszych 3 liniach leczenia:
  - inhibitory XPO1 (selineksor)
  - koniugaty leków z przeciwciałami skierowane na BCMA (belantamab mafodotin - blmf)
  - produkty limfocytów T z chimerowym receptorem antygenowym (ang. CAR-T cells) skierowane na BCMA (ciltakabtagen autoleucel oraz idecabtagen vicleucel)
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych dla pacjentów po wcześniejszych 3 liniach leczenia:
  - DaraKd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon);
  - IsaPd (izatuksymab, pomalidomid, deksametazon);
  - IsaKd (izatuksymab, karfilzomid, deksametazon);
  - EloPd (elotuzumab, pomalidomid, deksametazon);
  - VenVd (venetaclax, bortezomid, deksametazon);
  - Sd (selineksor, deksametazon);
  - Monoterapia belantamabem mafodotinu;
  - Bendamustyna
  - Bendamustyna/bortezomib/deksametazon;
  - Bendamustyna//karfilzomib/deksametazon;
  - Bendamustyna//lenalidomid/deksametazon;
  - Wysokie dawki cyklofosfamidu;
  - Monoterapia selineksorem;
  - Panobinostat z inhibitorem proteasomu;
  - VdT-PACE (bortezomib, deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfatamid, etopozyd);
  - Inne, wciąż badane, opcje - melflufen, czynniki celujące w BCMA (limfocyty CAR-T lub przeciwciała bispecyficzne), wetenoklaks u pacjentów z translokacją t(11;14) lub wysoką ekspresją BCL2
- wg badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego: przeprowadzone wyszukiwania nie skutkowały odnalezieniem dodatkowych badań z zastosowaniem taklistimabu. Badanie rejestracyjne produktu leczniczego Tacvayli było badaniem jednoramiennym, bez porównania z komparatorem.



Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21.12.2022<sup>13</sup> we wskazaniu: szpiczak mnogi (C.90) refundowane są następujące substancje czynne:

- w ramach programu lekowego: B.54. „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozowego (ICD-10: C90.0)”:
  - daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem (schemat DVTd);
  - pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat PVD);
  - daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat DVd);
  - daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (schemat DRd);
  - karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Kd);
  - karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (schemat KRd);
  - iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (schemat IRd);
  - pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Pd);
  - elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (schemat EloPd).
- w ramach chemioterapii: lenalidomid, bortezomib, plerixafor, bendamustyn hydrochlorid, vincristyn, metotreksat, mercaptopuryn, melphalan, ifosfamid, etoposyd, epirubicyn, doxorubicyn liposoman, pegylat, doxorubicyn, dacarbazyln, cytarabyn, cyklofosfamid, cisplatin, carboplatin, bleomycyn sulphate.

### 3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.

W analizowanym wskazaniu, w ramach projektu oceny technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności na rok 2023, ocenie podlegają trzy leki: Tecvayli, Carvykti oraz Pepaxti.

W ramach programu lekowego B.54 „LECZENIE CHORYCH NA SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO (ICD-10: C90.0)” dla pacjentów chorych na nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego, proponowanych jest 8 schematów leczenia. Alternatywę dla leku Tecvayli mogą stanowić schematy: Pd, KRd oraz EloPd. Zarówno schemat Pd, jak i EloPd przeznaczone są dla pacjentów, u których stosowano uprzednio co najmniej dwie linie leczenia zawierające lek immunomodulujący – lenalidomid oraz inhibitor proteasomu. Z kolei schemat KRd dotyczy pacjentów, którzy stosowali uprzednio jedną, dwie lub trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytozowego, w tym bortezomib lub lek immunomodulujący.

W przypadku braku możliwości zastosowania schematów ujętych w programie lekowym dla pacjentów chorych na szpiczaka mnogiego zaleca się udział w badaniach klinicznych z nowym potencjalnie aktywnym lekiem lub schematem.

## 3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Szpiczak mnogi to choroba nowotworowa, która przebiega wieloetapowo i charakteryzuje się niekontrolowaną, wieloogniskową proliferacją i gromadzeniem monoclonalnych plazmocytozów w szpiku, wytwarzających monoclonalną immunoglobulinę lub same monoclonalne łańcuchy lekkie immunoglobulin (tzw. białko M) i powodujących uszkodzenia narządowe.

Mediana wieku w momencie rozpoznania wynosi 65-70 lat<sup>14</sup>.

- Szacowana utrata lat życia w pełnym zdrowiu (YLL) w związku z chorobą wynosi ogółem 86,6 na 100 tys. (w tym 79,5 na 100 tys. kobiet oraz 94,1 na 100 tys. mężczyzn);
- Lata życia skorygowane niepełnosprawnością (DALY): ogółem 88,3 na 100 tys. (w tym 81,3 na 100 tys. kobiet i 95,8 na 100 tys. mężczyzn).

Odnalezione wytyczne wskazują, że nie ma jednoznacznie określonego schematu leczenia, a przy podejmowaniu decyzji o wyborze terapii należy uwzględnić takie parametry jak: wiek i stan kliniczny chorego czy rodzaj wcześniej stosowanych leków. W każdym przypadku rekomendują one jednak udział w badaniu klinicznym z nowym potencjalnie aktywnym lekiem lub schematem, w szczególności w badaniach z zastosowaniem przeciwciała monoclonalnego anty-CD38. Według wytycznych Polskich (PGSz 2022) oraz amerykańskich (NCCN 2022) teclistamab wymieniany jest jako opcja w terapii pacjentów po odpowiednio: więcej niż trzech liniach leczenia

<sup>13</sup> <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-minister-zdrowia-z-dnia-21-grudnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r> [data dostępu: 10.01.2023]

<sup>14</sup> EPAR Tecvayli, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecvayli-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecvayli-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 14.02.2023 r.]

(PGSz 2022) oraz 4 liniach leczenia, w tym przeciwciałem anti-CD38, inhibitorem proteasomu oraz lekiem immunomodulującym (NCCN 2022).

Obecnie w Polsce, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r., we wskazaniu ICD-10: C90.0 stosowanych jest 9 schematów w ramach programu lekowego B.54. „LECZENIE CHORYCH NA SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO”, w tym 8 schematów dotyczy pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim (PVd, DVd, DRd, Kd, KRd, IRd, Pd, EloPd).

Dodatkowo w Tabeli 7 przedstawiono wyniki oszacowania niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej wyrażonej jako utracone lata życia związane z chorobą. Oszacowania przeprowadzono z wykorzystaniem modelu farmakoekonomicznego przedstawionego w rozdziale 7. W ramach analizy obliczono, jaką część przewidywanej dla populacji generalnej długości życia zyskuje pacjent w związku z zastosowaniem ocenianej interwencji.

Ze względu na brak komparatora w badaniu rejestracyjnym dla leku Tecvayli (badanie jednoramienne), zdecydowano się na porównanie z komparatorem stanowiącym refundowaną opcję terapeutyczną w leczeniu szpiczaka mnogiego, jaką jest schemat leczenia EloPd (elotuzumab + pomalidomid + deksametazon). Informacje dotyczące skuteczności tego schematu w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim pozyskano z Analizy weryfikacyjnej Agencji dotyczącej wniosku o objęcie refundacją leku Empliciti (elotuzumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozowego (ICD-10: C90.0)”<sup>15</sup>. W oparciu o medianę PFS, wynoszącą dla potencjalnego komparatora 10,3 miesiąca, oszacowano na podstawie trendu wykładniczego wartość oczekiwaną PFS, która zgodnie z założeniami przedstawionymi w rozdziale 7 odpowiada przewidywanym latom życia zyskanym dzięki zastosowaniu tej technologii.

Przewidywane lata życia dla populacji generalnej wyniosły 19,15. Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii wyniosłyby 17,79, w przypadku przyjętego komparatora 17,91. Zyskane lata życia związane z zastosowaniem ocenianej interwencji wyniosłyby 0,12, co stanowi 1% zyskanych lat życia w stosunku do przewidywanego przeżycia populacji generalnej.

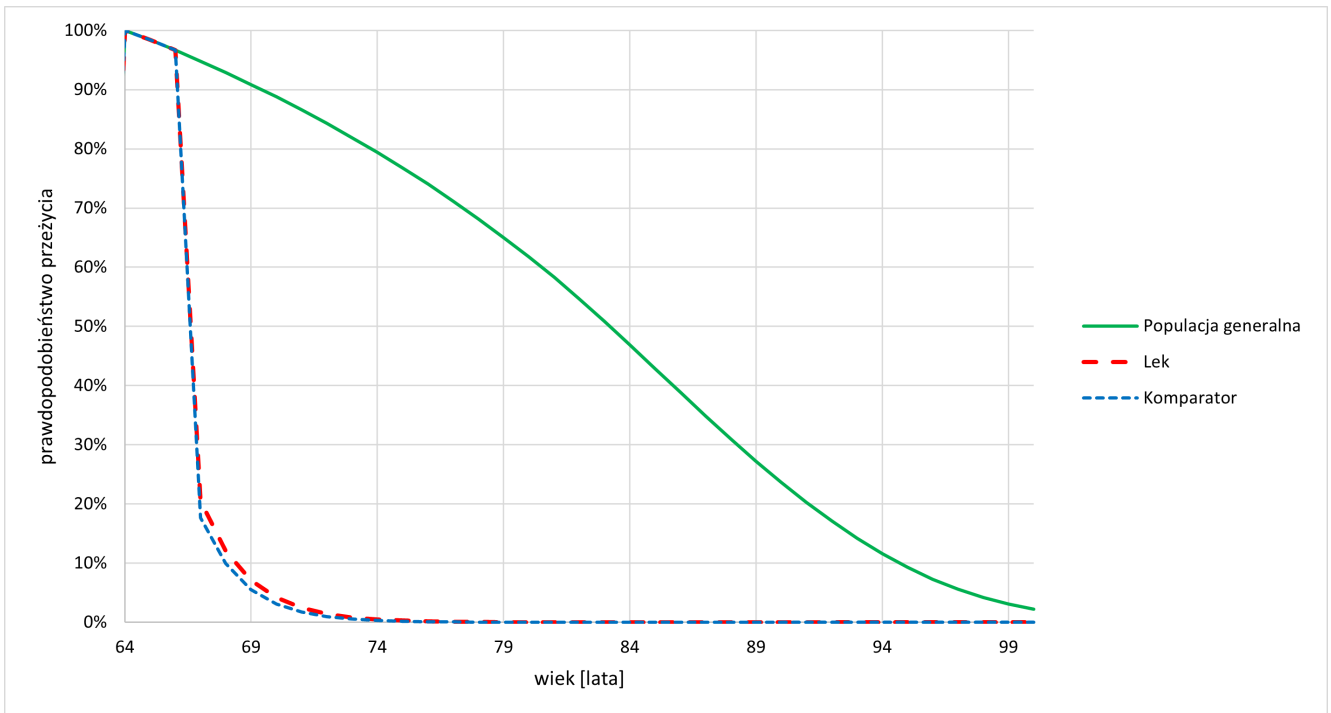
**Tabela 7. Wyniki analizy niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej (UN)**

| Parametr   | Populacja generalna | Oceniana technologia | Komparator |
|--|---------------------|----------------------|------------|
| Przewidywane lata życia (LY)   | 19,15               | 1,36                 | 1,24       |
| Utracone lata życia związane z chorobą                                     |                     | 17,79                | 17,91      |
| Zyskane lata życia związane z zastosowaniem nowej interwencji              |                     | 0,12                 | nd*        |
| Procent zyskanych lat życia (w stosunku do przeżycia populacji generalnej) |                     | 1%                   | nd*        |

\*nd – nie dotyczy

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

<sup>15</sup>[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2022/044/AWA/2022%2008%2003%20AWA%20OT.4231.28.2022%20Empliciti%20BI.P.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/044/AWA/2022%2008%2003%20AWA%20OT.4231.28.2022%20Empliciti%20BI.P.pdf) [data dostępu: 14.02.2024]



**Wykres 3. Wykres niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej (UN).**

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT

### 3.6 Horizon scanning

Wyszukiwanie w bazie Biomedtracker przeprowadzono w dniu 05.01.2023 r. Jako słowo kluczowe wykorzystano „multiple myeloma”. Spośród wyników wyszukiwania wybrano leki, których celem terapeutycznym jest antygen BCMA (ang. *B-cell maturation antigen*) lub/i receptor CD3 (ang. *Cluster of Differentiation 3*) oraz które mogą być stosowane w  $\geq 4$  linii leczenia. Wyszukiwanie pozwoliło na znalezienie 15 leków, z czego jedynie trzy z nich oddziałują jednocześnie na antygen BCMA oraz receptor CD3. Celem terapeutycznym pozostałych produktów jest wyłącznie antygen BCMA. W poniższej tabeli przedstawiono otrzymane wyniki wyszukiwania.

**Tabela 8. Monitorowanie horyzontu (produkty w fazie przygotowania, ang. *product pipeline*) - wyniki wyszukiwania w bazie Biomedtracker we wskazaniu szpiczak mnogi z celem terapeutycznym BCMA i/lub CD3.**

| Nazwa leku               | Substancja czynna         | Podmiot odpowiedzialny       | Obszar terapeutyczny                      | Typ cząsteczki            | Faza/ etap                        | Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA) | Data zatwierdzenia/ Planowana data zatwierdzenia | Droga podania        | Inne informacje, np. planowana data zakończenia badania i data publikacji wyników |
|--------------------------|---------------------------|------------------------------|---|---------------------------|-----------------------------------|--|--|----------------------|---|
| Tecvayli                 | Teclistimab               | Johnson & Johnson            | Szpiczak mnogi/antygen BCMA/ receptor CD3 | Przeciwciało monoklonalne | Zatwierdzony                      | 100%                                   | 10.2022  | Dożylnie, podskórnie | Planowana data zakończenia: 31.01.2023  |
| PHE885                   |                           | Novartis AG                  | Szpiczak mnogi/antygen BCMA               | Komórkowy                 | I                                 | 5%                                     | N/A*   | Dożylnie             |   |
| PBCAR269A                |                           | Precision BioSciences, Inc.  | Szpiczak mnogi/antygen BCMA               | Komórkowy                 | I/II                              | 11%                                    | N/A*   | Dożylnie             | Planowana data zakończenia: 31.03.2023  |
| Orvacabtagene Autoleucel | Orvacabtagene autoleucel  | Bristol Myers Squ bb Company | Szpiczak mnogi/antygen BCMA               | Komórkowy                 | Zawieszony                        | N/A*                                   | N/A*   | Dożylnie             |   |
| KITE-585                 |                           | Gilead Sciences, Inc.        | Szpiczak mnogi/antygen BCMA               | Komórkowy                 | Zawieszony                        | N/A*                                   | N/A*   | Dożylnie             |   |
| GC012F                   |                           | Gracell Biotechnologies Inc. | Szpiczak mnogi/antygen BCMA               | Komórkowy                 | Rozwój poza Stanami Zjednoczonymi | N/A*                                   | N/A*   |                      |   |
| Elranatamab              | elranatamab               | Pfizer Inc.                  | Szpiczak mnogi/antygen BCMA/receptor CD3  | Przeciwciało monoklonalne | II                                | 14%                                    | N/A*   | Dożylnie, podskórnie | Planowana data zakończenia: 30.04.2023  |
| Descartes-08             |                           | Cartesian Therapeutics, Inc. | Szpiczak mnogi/antygen BCMA               | Komórkowy                 | I/II                              | 11%                                    | N/A*   | Dożylnie             |   |
| Descartes-011            |                           | Cartesian Therapeutics, Inc. | Szpiczak mnogi/antygen BCMA               | Komórkowy                 | II                                | 11%                                    | N/A*   |                      |   |
| Carvykti                 | Ciltacabtagene autoleucel | Johnson & Johnson            | Szpiczak mnogi/antygen BCMA               | Komórkowy                 | Zatwierdzony                      | 100%                                   | 02.2022  | Dożylnie             | Planowana data zakończenia: 01.01.2024-31.01.2025                                 |
| Blenrep                  | Belantamab mafodotin-blmf | GSK plc                      | Szpiczak mnogi/antygen BCMA               | Przeciwciało monoklonalne | Zatwierdzony                      | 100%                                   | 08.2020  | Dożylnie             | Planowana data zakończenia: 28.02.2023  |

| Nazwa leku | Substancja czynna      | Podmiot odpowiedzialny       | Obszar terapeutyczny                     | Typ cząsteczki            | Faza/ etap   | Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA) | Data zatwierdzenia/<br>Planowana data zatwierdzenia | Droga podania | Inne informacje, np. planowana data zakończenia badania i data publikacji wyników |
|------------|------------------------|------------------------------|--|---------------------------|--------------|--|---|---------------|---|
| Abecma     | Idecabtagene vicleucel | Bristol Myers Squibb Company | Szpiczak mnogi/antygen BCMA              | Komórkowy                 | Zatwierdzony | 100%                                   | 03.2021   | Dożylnie      | Planowana data zakończenia: 28.02.2023  |
| ABBV-383   |                        | AbbVie Inc.                  | Szpiczak mnogi/antygen BCMA/receptor CD3 | Przeciwciało monoklonalne | I            | 4%                                     | N/A*  | Dożylnie      | Planowana data zakończenia: 28.02.2023  |
| RG6160     | cevistamab             | Roche Holding AG             | Szpiczak mnogi/receptor CD3              | Przeciwciało monoklonalne | I/II         | 14%                                    | N/A*  | Dożylnie      |   |
| ISB 1342   |                        | Ichnos Sciences, Inc.        | Szpiczak mnogi/receptor CD3              | Przeciwciało monoklonalne | I            | 5%                                     | N/A*  | Dożylnie      | Planowana data zakończenia: 31.03.2023  |

N/A\* – not applicable (nie dotyczy)

Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA) - prawdopodobieństwo przyznania dopuszczenia do obrotu oszacowane wg analityków platformy Informa

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie BioMedTracker Pharma. Intelligence database: <https://www.biomedtracker.com/> [dostęp 05.01.2023]

## 4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

### 4.1 Szacowanie wielkości populacji

#### 4.1.1. Opis metodyki

Oceniane wskazanie dotyczy osób dorosłych z opornym lub nawracającym szpiczakiem mnogim, po co najmniej trzech liniach leczenia, w tym lekiem immunomodulującym, inhibitorem proteasomu i przeciwciałem anti-CD38.

W celu oszacowania liczby nowych zachorowań rocznie, dane zaczerpnięto ze strony Krajowego Rejestru Nowotworów<sup>16</sup> oraz Globocan<sup>17</sup>, które następnie odpowiednio ekstrapolowano oraz interpolowano. W poniższej tabeli zestawiono otrzymane liczby zachorowań.

**Tabela 9. Przewidywana liczba nowych zachorowań na szpiczaka mnogiego na podstawie danych z KRN oraz Globocan**

| Lata | KRN  | Globocan |
|------|------|----------|
| 2022 | 1802 | 2365     |
| 2023 | 1844 | 2409     |
| 2024 | 1887 | 2452     |
| 2025 | 1929 | 2493     |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Ze względu na duże rozbieżności danych, liczbę zachorowań otrzymaną na podstawie KRN przyjęto za dolną granicę, a na podstawie Globocan za górną granicę. Następnie przyjęto założenie, że około 40% pacjentów nie otrzymało odpowiedzi po zastosowaniu wielu linii leczenia<sup>18</sup>, w tym inhibitora proteasomu, leku immunomodulującego oraz przeciwciała anti-CD38.

W Polsce pacjenci ze szpiczakiem mnogim, mogą być leczeni w ramach programu lekowego: B.54. „Leczenie chorych na szpiczaka mnogiego (ICD-10: C90.0)”. Program ten zawiera 9 różnych schematów leczenia, z czego tylko jeden schemat dotyczy noworozpoznanego szpiczaka mnogiego. Pozostali pacjenci mogą przyjmować schematy jako kolejne linie leczenia. Na podstawie tych informacji, liczbę pacjentów po kilku liniach leczenia podzielono na 9, zakładając, że część chorych weźmie udział w jednym z 8 programów lekowych, a 1/9 pacjentów przyjmie lek Tectivli.

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

**Tabela 10. Oszacowana liczba pacjentów po wielu liniach leczenia**

| Lata | Dolna granica | Górna granica | Średnia |
|------|---------------|---------------|---------|
| 2022 | 80            | 105           | 90      |
| 2023 | 80            | 110           | 95      |
| 2024 | 85            | 110           | 95      |
| 2025 | 90            | 110           | 100     |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Na podstawie powyższych obliczeń oszacowano, że liczba pacjentów kwalifikujących się do przyjęcia leku Tectivli wynosi 100 (min. 90; max. 110).

#### 4.1.2. Wyniki oszacowań

Nowe przypadki rocznie: 100 (90 – 110)\*

Liczba osób leczonych rocznie: 100 (90 – 110)\*

Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku: 100 (90 – 110)\*

Szacowana populacja w pierwszym roku: 50 (40-60)\*

Szacowana populacja w drugim roku: 130 (110-140)\*

<sup>16</sup> Opracowanie własne na podstawie danych z KRN: <http://onkologia.org.pl/> [dostęp 21.11.2022]

<sup>17</sup> Opracowanie własne na podstawie danych z Globocan: <https://gco.iarc.fr/> [dostęp 21.11.2022]

<sup>18</sup> Ghanem B., Shi L., *The Economic Burden of CAR T Cell Therapies Ciltacabtagene Autoleucl and Idecabtagene Vicleucl for the Treatment of Adult Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma in the US*, wrzesień 2022, <https://doi.org/10.1007/s40259-022-00557-3> [dostęp 21.11.2022]

\*zaokrąglono do pełnych dziesiątek

#### *Komentarz od Analityków:*

*W ramach projektu oceny technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności na rok 2022 przedmiotem oceny Agencji oceniany był lek Abecma, we wskazaniu tożsamym do wskazania dla leku Tecvayli. W raporcie dotyczącym leku Abecma, oszacowana populacja wyniosła 80 (72 – 88)<sup>19</sup>.*

## **4.2 Podsumowanie szacowania populacji**

Ze względu na niewystarczającą liczbę danych oszacowana liczba pacjentów (tj. 100 – 90 min; 110 max) w skali roku jest oszacowaniem niepewnym. W rzeczywistości nie wszyscy pacjenci będą mogli zastosować ocenianą technologię, dlatego też, ww. oszacowania można traktować jako górną granicę oszacowania populacji docelowej.

W związku z brakiem dokładniejszych danych, powyższe oszacowania przyjęto jako możliwie najlepsze i możliwe do zastosowania dla analizowanej technologii medycznej.

---

<sup>19</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz\\_tli/RAPORTY/2022/Abecma\\_1\\_2022\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2022/Abecma_1_2022_BIP.pdf) [dostęp 09.02.2023]

## 5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

### 5.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących Tecvayli (teklistamab) we wskazaniu 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, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 05.01.2023 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.2. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez trzech analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 11. Kryteria włączenia publikacji do analizy

|                       | Kryterium włączenia badań  | Kryterium wyłączenia badań  |
|-----------------------|--|---|
| <b>Populacja</b>      | Dorośli z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej trzy wcześniejsze terapie, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i u których stwierdzono progresję choroby w trakcie ostatniej terapii. | populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia   |
| <b>Interwencja</b>    | teklistamab  | niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia  |
| <b>Komparator</b>     | brak ograniczeń  |   |
| <b>Punkty końcowe</b> | brak ograniczeń  |   |
| <b>Typ badań</b>      | poszukiwano doniesień o najwyższym poziomie wiarygodności  |   |
| <b>Inne</b>           | publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi  | publikacje w innych językach, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i> |

Źródło: opracowanie własne AOTMiT.



## 5.2 Opis badań

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 46 publikacji spełniających kryteria wyszukiwania. Na podstawie abstraktów stwierdzono, że kryteria włączenia do przeglądu spełnia 7 publikacji. Ostatecznie zakwalifikowano 3 pozycje<sup>20, 21, 22</sup> odstąpiono natomiast od ich opisu, ponieważ dotyczą one badania MajesTEC-1 stanowiącego główne badanie rejestracyjne ocenianej technologii. Wyniki badania rejestracyjnego przedstawiono w rozdziale 6.

Na podstawie informacji zawartych w EPAR zidentyfikowano główne badanie rejestracyjne 64007957MMY1001 (MajesTEC-1) fazy I (NCT03145181) i fazy II (NCT04557098). Charakterystykę wymienionych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

| Badanie  | Metodyka  | Populacja  | Interwencja / Komparator  | Punkty końcowe  |
|--|---|--|---|---|
| <p><b>64007957MMY1001 (MajesTEC-1)</b></p> <p><b>Typ badania:</b><br/>interwencyjne</p> <p><b>Źródło finansowania:</b><br/>Janssen Research &amp; Development, LLC</p> | <p><b>Badanie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- I/II fazy</li> <li>- jednoramienne</li> <li>- otwarte</li> <li>- wielośrodkowe</li> </ul> <p><b>Hipoteza:</b></p> <p><b>Część 1 i 2 (faza 1):</b> Eksploracja:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Część 1: Identyfikacja proponowanych zalecanych dawek fazy 2 (ang. <i>recommended phase 2 dose</i>, RP2D) i schematów ocenionych jako bezpieczne dla teklistamabu.</li> <li>• Część 2: Charakterystyka bezpieczeństwa i tolerancji teklistamabu w proponowanych RP2D.</li> </ul> <p><b>Część 3 (faza 2):</b> Aby ocenić skuteczność teklistamabu w RP2D:</p> <p>Kohorta A: Pacjenci, którzy byli narażeni na potrójną klasę ((inhibitor proteasomu (ang. <i>proteasome inhibitor</i>, PI), lek immunomodulujący (ang. <i>immunomodulatory drug</i>, IMiD) i przeciwciało monoklonalne anti-CD38) i otrzymali <math>\geq 3</math> wcześniejsze linie leczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie teklistamabem będzie miało znaczącą aktywność</li> </ul> | <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <math>\geq 18</math> lat.</li> <li>2. Udokumentowane rozpoznanie szpiczaka mnogiego według kryteriów diagnostycznych IMWG.</li> <li>3. <b>Część 1 i Część 2</b><br/>Mierzalny szpiczak mnogi, który uległ nawrotowi lub jest oporny na ustalone terapie o znanej korzyści klinicznej w przypadku nawrotowego/opornego na leczenie szpiczaka mnogiego lub nie toleruje ustalonych terapii szpiczaka mnogiego i jest kandydatem do leczenia teklistamabem w opinii lekarza prowadzącego. Wcześniejsze linie terapii muszą obejmować PI, IMiD i przeciwciało monoklonalne anti-CD38 w dowolnej kolejności w trakcie leczenia. Pacjenci, którzy nie tolerują przeciwciała monoklonalnego PI, IMiD lub anti-CD38, są dopuszczeni. W części 2 (zwiększanie dawki), oprócz powyższych kryteriów, szpiczak mnogi musi być mierzalny zgodnie z aktualnymi wytycznymi opublikowanymi przez IMWG na podstawie oceny centralnego laboratorium. Jeżeli ocena centralnego laboratorium nie jest dostępna, odpowiednie pomiary lokalnego laboratorium muszą przekraczać minimalny wymagany poziom o co najmniej 25%.</li> </ol> <p><b>Część 3</b><br/>Mierzalna choroba Kohorta A, Kohorta B i Kohorta C: szpiczak mnogi musi być mierzalny w ramach oceny laboratorium centralnego: – poziom monoklonalnej paraproteiny (białka M) w surowicy <math>\geq 1,0</math> g/dl lub poziom białka M w moczu <math>\geq 200</math> mg/24 godziny; lub – szpiczak</p> | <p><b>Interwencja:</b></p> <p>Dawki startowe 0,06 mg/kg i 0,3 mg/kg teklistamabu podawane podskórnie, a następnie dawka podtrzymująca teklistamabu 1,5 mg/kg, podawana podskórnie raz w tygodniu, aż do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.</p> <p><b>Komparator:</b><br/>brak</p> | <p><b>Pierwszorzędowy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ogólny odsetek odpowiedzi (ang. <i>overall response rate</i>, ORR) definiowany przy pomocy sCR+CR+VGPR+PR, tj.: <ul style="list-style-type: none"> <li>• rygorystycznej odpowiedzi całkowitej (ang. <i>stringent complete response</i>, sCR);</li> <li>• odpowiedzi całkowitej (ang. <i>complete response</i>, CR);</li> <li>• bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (ang. <i>very good partial response</i>, VGPR);</li> <li>• odpowiedzi częściowej (ang. <i>partial response</i>, PR).</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Pozostałe (wybrane):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>, DoR);</li> <li>• czas do uzyskania odpowiedzi (ang. <i>time to response</i>, TTR);</li> </ul> |

<sup>20</sup> Moreau P., et al., Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2022 Aug 11;387(6):495-505., Epub 2022 Jun 5.

<sup>21</sup> Usmani S., et al., Teclistamab, a B-cell maturation antigen  $\times$  CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (MajesTEC-1): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1 study, Lancet 2021; 398: 665–74

<sup>22</sup> Girgis S., et al., Translational Modeling Predicts Efficacious Therapeutic Dosing Range of Teclistamab for Multiple Myeloma, Targeted Oncology (2022) 17:433–439

| Badanie | Metodyka   | Populacja  | Interwencja / Komparator | Punkty końcowe   |
|---------|--|--|--------------------------|--|
|         | <p>przeciwszpiczakową (dolna granica dwustronnego 95% przedziału ufności dla ORR jest większa niż 30%).</p> <p>Kohorta C: Pacjenci, którzy otrzymali wcześniej <math>\geq 3</math> linie leczenia obejmujące PI, IMiD, przeciwciała monoklonalne anty-CD38 i leczenie anty-BCMA ((komórkami CAR-T lub koniugatami przeciwciał z lekami (ang. <i>antibody drug conjugate</i>, ADC).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenie teklistamabem spowoduje ORR <math>&gt; 15\%</math>.</li> </ul> <p><b>Okres obserwacji:</b></p> <p>Czas trwania fazy głównej: pierwszy pacjent otrzymał dawkę 28.06.2017 r., a badanie jest obecnie w toku.</p> <p>Pierwotna data odcięcia danych: 07.09.2021 r.</p> <p>Mediana czasu obserwacji dla pierwotnej daty odcięcia: 9,8 miesiąca (zakres: 0,5 – 20,3 miesiąca).</p> <p>Zaktualizowana data odcięcia danych: 16.03.2022 r.</p> <p>Mediana czasu obserwacji dla zaktualizowanej daty odcięcia: 14,1 miesiąca (zakres: 2,4 – 24,4 miesiąca).</p> | <p>mnoży o lekkim łańcuchu bez mierzalnej choroby w surowicy lub moczu: stężenie wolnych lekkich łańcuchów immunoglobulinowych (FLC) w surowicy <math>\geq 10</math> mg/dl i nieprawidłowy współczynnik FLC immunoglobulin kappa lambda w surowicy. Jeśli oceny laboratorium centralnego nie są dostępne, odpowiednie pomiary lokalnego laboratorium muszą przekraczać minimalny wymagany poziom o co najmniej 25%.</p> <p>Wcześniejsze leczenie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Kohorta A: Pacjenci musieli 1) otrzymać wcześniej <math>\geq 3</math> linie leczenia i 2) otrzymać wcześniej PI, IMiD i przeciwciała monoklonalne anty-CD38.</li> <li>Kohorta B: otrzymała <math>\geq 4</math> wcześniejsze linie leczenia i której choroba jest oporna na pentalek przeciw przeciwciałom monoklonalnym anty-CD38, <math>\geq 2</math> PI, <math>\geq 2</math> IMiD (oporny na leczenie szpiczak mnogi zgodnie z kryteriami konsensusu IMWG).</li> <li>Kohorta C: otrzymała wcześniej <math>\geq 3</math> linie leczenia obejmujące PI, IMiD, przeciwciała monoklonalne anty-CD38 i leczenie anty-BCMA (komórkami CAR-T lub ADC).</li> </ul> <p>4. Wynik stanu sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 lub 1.</p> <p>5. Hemoglobina <math>\geq 8</math> g/dl (<math>\geq 5</math> mmol/l) (bez uprzedniej transfuzji krwinek czerwonych [RBC] w ciągu 7 dni przed badaniem laboratoryjnym; dozwolone jest stosowanie rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny).</p> <p>Płytki krwi <math>\geq 75 \times 10^9/l</math> dla osób, u których 50% komórek jądrzastych szpiku kostnego to komórki plazmatyczne; inaczej liczba płytek krwi <math>\geq 50 \times 10^9/l</math> (bez wspomaganie transfuzją w ciągu 7 dni przed badaniem laboratoryjnym).</p> <p>Bezwzględna liczba neutrofilów (ANC) <math>\geq 1,0 \times 10^9/l</math> (uprzednie podanie czynnika wzrostu jest dozwolone, ale musi być bez wsparcia w ciągu 7 dni przed badaniem laboratoryjnym) AST i ALT <math>\leq 3,0 \times</math> górna granica normy (GGN)</p> <p>Kreatynina lub klirens kreatyniny/współczynnik przesączania kłębuszkowego Kreatynina w surowicy: <math>\leq 1,5</math> mg/dl lub klirens kreatyniny: <math>\geq 40</math> ml/min/1,73m<sup>2</sup> lub szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego <math>\geq 40</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> na podstawie obliczeń</p> <p>Bilirubina całkowita <math>\leq 2,0 \times</math> GGN; z wyjątkiem pacjentów z wrodzoną bilirubinemią, taką jak zespół Gilberta (w takim przypadku wymagana jest bilirubina bezpośrednia <math>\leq 1,5 \times</math> GGN)</p> |                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS);</li> <li>przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS);</li> <li>czas do następnego leczenia (ang. <i>time to next treatment</i>, TTNT);</li> <li>minimalna choroba resztkowa (ang. <i>minimal residual disease</i>, MRD);</li> <li>analizy wyników zgłaszane przez pacjentów (ang. <i>patient-reported outcome analyses</i>).</li> </ul> |

| Badanie | Metodyka | Populacja   | Interwencja / Komparator | Punkty końcowe |
|---------|----------|---|--------------------------|----------------|
|         |          | <p>Skorygowane stężenie wapnia w surowicy <math>\leq 14</math> mg/dl (<math>\leq 3,5</math> mmol/l) lub wolny zjonizowany wapń <math>&lt; 6,5</math> mg/dl (<math>&lt; 1,6</math> mmol/l).</p> <p><b>Kryteria wyłączenia:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wcześniejsze leczenie jakąkolwiek terapią ukierunkowaną na BCMA, z wyjątkiem kohorty C w części 3.</li> <li>2. Wcześniejsza terapia przeciwnowotworowa przed podaniem pierwszej dawki badanego leku: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia celowana, terapia epigenetyczna lub leczenie eksperymentalnym lekiem lub stosowanie inwazyjnego eksperymentalnego wyrobu medycznego w ciągu 21 dni lub co najmniej 5 okresów półtrwania, w zależności od tego, który z tych okresów jest krótszy.</li> <li>• Leczenie przeciwciałami monoklonalnymi szpiczaka mnogiego w ciągu 21 dni.</li> <li>• Terapia cytotoksyczna w ciągu 21 dni.</li> <li>• Terapia inhibitorem proteasomu w ciągu 14 dni.</li> <li>• Terapia lekami immunomodulującymi w ciągu 7 dni.</li> <li>• Modyfikowana genetycznie terapia komórkami adopcijnymi (np. limfocyty T zmodyfikowane receptorem antygeny chimerycznego, komórki NK) w ciągu 3 miesięcy</li> <li>• Radioterapia w ciągu 14 dni lub radioterapia ogniskowa w ciągu 7 dni.</li> </ul> </li> <li>3. Toksyczności z poprzednich terapii przeciwnowotworowych, które nie ustąpiły do poziomu wyjściowego lub stopnia 1 lub mniejszego, z wyjątkiem łysienia lub neuropatii obwodowej.</li> <li>4. Otrzymał skumulowaną dawkę kortykosteroidów odpowiadającą <math>\geq 140</math> mg prednizonu w okresie 14 dni przed pierwszą dawką badanego leku (nie obejmuje leków stosowanych przed leczeniem).</li> <li>5. Przeszczep komórek macierzystych: <p>Allogeniczny przeszczep komórek macierzystych w ciągu 6 miesięcy. Osoby, które otrzymały przeszczep allogeniczny, muszą odstawić wszystkie leki immunosupresyjne przez 6 tygodni bez objawów choroby przeszczepu przeciwko gospodarzowi.</p> <p>Otrzymali autologiczny przeszczep komórek macierzystych <math>\leq 12</math> tygodni przed pierwszą dawką badanego leku.</p> </li> <li>6. Znane aktywne zajęcie OUN lub kliniczne objawy zajęcia opon mózgowo-rdzeniowych przez szpiczaka mnogiego.</li> </ol> |                          |                |

| Badanie | Metodyka | Populacja   | Interwencja / Komparator | Punkty końcowe |
|---------|----------|---|--------------------------|----------------|
|         |          | <p>7. Udar lub napad padaczkowy w ciągu 6 miesięcy.</p> <p>8. Białaczka plazmocytoza (&gt;2,0 × 10<sup>9</sup> /l komórek plazmatycznych wg standardowego różnicowania), makroglobulinemia Waldenströma, zespół POEMS (polineuropatia, organomegalia, endokrynopatia, białko monoklonalne i zmiany skórne) lub pierwotna amyloidoza lekkich łańcuchów.</p> <p>9. Znany seropozytywny wynik w kierunku ludzkiego wirusa niedoboru odporności lub zespołu nabytego niedoboru odporności.</p> <p>10. Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub ryzyko reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV). Aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C.</p> <p>11. Uszkodzenie płuc wymagające podawania dodatkowego tlenu w celu utrzymania odpowiedniego natlenienia.</p> <p>12. Znane alergie, nadwrażliwość lub nietolerancja badanego leku (teclistamab) lub jego substancji pomocniczych.</p> <p><b>Liczba pacjentów:</b><br/>165 pacjentów (40 w fazie I i 125 w kohorcie A w fazie II).<br/>Spośród pacjentów włączonych do oceny skuteczności do klinicznego punktu odcięcia pozostało w badaniu 104 (69,3%) pacjentów.</p> |                          |                |

Zródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie:

ChPL Tecvayli, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecvayli-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecvayli-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 05.01.2023 r.]

EPAR Tecvayli, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecvayli-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecvayli-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 05.01.2023 r.]

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03145181> [dostęp: 05.01.2023 r.]

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04557098> [dostęp: 05.01.2023 r.]

### Charakterystyka głównego badania rejestracyjnego MajesTEC-1:

Skuteczność monoterapii produktem Tecvayli oceniano u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim w jednoramiennym, otwartym, wielośrodowym badaniu fazy 1/2 (MajesTEC-1).

Do badania włączono pacjentów, którzy otrzymali wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym inhibitor proteasomu, lek immunomodulujący i przeciwciało monoklonalne anti-CD38. Z badania wykluczono pacjentów, u których w ciągu ostatnich 6 miesięcy wystąpił udar mózgu lub napad drgawek, a także pacjentów ze wskaźnikiem sprawności Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) ≥2, białaczką plazmatycką, znane aktywne zajęcie OUN lub wykazywane objawy kliniczne zajęcia opon mózgowych przez szpiczaka mnogiego, lub aktywna lub udokumentowana w wywiadzie choroba autoimmunologiczna z wyjątkiem bielactwa, cukrzycy typu 1 i wcześniejszego autoimmunologicznego zapalenia tarczycy.

Pacjenci otrzymywali dawki startowe 0,06 mg/kg i 0,3 mg/kg produktu Tecvayli podawane podskórnym, a następnie dawkę podtrzymującą produktu Tecvayli 1,5 mg/kg, podawaną podskórnym raz w tygodniu, aż do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Mediana czasu trwania pomiędzy dawką startową 1, a dawką startową 2 wynosiła 2,9 (zakres: 2-7) dni. Mediana czasu trwania między dawką startową 2, a początkową dawką podtrzymującą wynosiła

3,1 (zakres: 2-9) dni. Pacjenci byli hospitalizowani w celu monitorowania przez co najmniej 48 godzin po podaniu każdej dawki w ramach schematu stopniowego zwiększania dawki produktu Tecvayli.

Populacja oceniana pod względem skuteczności obejmowała 165 pacjentów. Mediana wieku wynosiła 64 (zakres: 33-84) lata, przy czym 15% badanych było w wieku  $\geq 75$  lat; 58% stanowili mężczyźni; 81% stanowili pacjenci rasy białej, 13% rasy czarnej, 2% azjatyckiej. W Międzynarodowym Systemie Stopniowania (ang. *International Staging System, ISS*) w momencie wejścia do badania 52% było w stadium I, 35% w stadium II i 12% w stadium III. Zmiany cytogenetyczne wysokiego ryzyka (obecność del(17p), t(4;14) lub t(14; 16)) występowały u 26% chorych. U 17% chorych stwierdzono pozaszpikowe plazmacytomy.

Mediana czasu od pierwszego rozpoznania szpiczaka mnogiego do włączenia do badania wyniosła 6 (zakres: 0,8-22,7) lat. Mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła 5 (zakres: 2-14), przy czym 23% pacjentów otrzymało 3 wcześniejsze terapie. 82% pacjentów otrzymało wcześniejszy autologiczny przeszczep komórek macierzystych, a 4,8% pacjentów otrzymało wcześniejszy przeszczep allogeniczny. 78% pacjentów było potrójnie opornych (opornych na inhibitor proteasomu, lek immunomodulujący i przeciwciało monoklonalne anty-CD38).

Wyniki skuteczności oparto na ogólnym odsetku odpowiedzi, określonym w ocenie Niezależnej Komisji Rewizyjnej (ang. *Independent Review Committee, IRC*), z zastosowaniem kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej do spraw Szpiczaka (ang. *International Myeloma Working Group, IMWG*) z 2016.

Poziom dowodów naukowych został określony jako należący do kategorii F, tj. badanie eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków).

### 5.3 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

Tabela 13. Dane o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących Tecvayli (teclistamab) we wskazaniu szpiczak mnogi

| Pivotal | Nazwa badania  | Faza | Aktualny status badania | Linia leczenia | Data rozpoczęcia | Data międzyokresowa | Data zakończenia | Liczba pacjentów   | Źródło informacji   | Data publikacji wyników |
|---------|--|------|-------------------------|----------------|------------------|---------------------|------------------|--|---|-------------------------|
| BD*     | NCT05243797:<br>Phase 3 Study of Teclistamab in Combination With Lenalidomide and Teclistamab Alone Versus Lenalidomide Alone in Participants With Newly Diagnosed Multiple Myeloma as Maintenance Therapy Following Autologous Stem Cell Transplantation - MajesTEC-4 | III  | Rekrutuje               | Pierwsza       | 12.04.2022       | 10.2028             | 12.2031          | Trwająca rekrutacja (szacowana liczba uczestników: 1500) | <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05243797?term=teclistamab&amp;cond=Myeloma+Multiple&amp;draw=2&amp;rank=1">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05243797?term=teclistamab&amp;cond=Myeloma+Multiple&amp;draw=2&amp;rank=1</a> | brak                    |
| nie     | NCT05552222:<br>A Phase 3 Randomized Study Comparing Teclistamab in Combination With Daratumumab SC and Lenalidomide (Tec-DR) Versus Daratumumab SC, Lenalidomide, and Dexamethasone (DRd) in Participants With Newly  | III  | Rekrutuje               | Pierwsza       | 25.10.2022       | 16.07.2029          | 07.07.2031       | Trwająca rekrutacja (szacowana liczba uczestników: 1030) | <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05552222?term=teclistamab&amp;cond=Myeloma+Multiple&amp;draw=2&amp;rank=2">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05552222?term=teclistamab&amp;cond=Myeloma+Multiple&amp;draw=2&amp;rank=2</a> | brak                    |

| Pivotal | Nazwa badania  | Faza | Aktualny status badania | Linia leczenia   | Data rozpoczęcia | Data międzyokresowa | Data zakończenia | Liczba pacjentów  | Źródło informacji   | Data publikacji wyników |
|---------|--|------|-------------------------|--|------------------|---------------------|------------------|---|---|-------------------------|
|         | Diagnosed Multiple Myeloma Who Are Either Ineligible or Not Intended for Autologous Stem Cell Transplant as Initial Therapy  |      |                         |  |                  |                     |                  |   |   |                         |
| nie     | NCT05083169:<br>A Phase 3 Randomized Study Comparing Teclistamab in Combination With Daratumumab SC (Tec-Dara) Versus Daratumumab SC, Pomalidomide, and Dexamethasone (DPd) or Daratumumab SC, Bortezomib, and Dexamethasone (DVd) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma  | III  | Rekrutuje               | ≥2 i ≤4<br>(Otrzymano od 1 do 3 wcześniejszych linii leczenia) | 14.10.2021       | 07.07.2024          | 01.10.2026       | Trwająca rekrutacja (szacowana liczba uczestników: 630) | <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05083169?term=teclistamab&amp;cond=Myeloma+Multiple&amp;draw=2&amp;rank=4">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05083169?term=teclistamab&amp;cond=Myeloma+Multiple&amp;draw=2&amp;rank=4</a>             | brak                    |
| BD*     | NCT05572229:<br>A Phase 2 Study of Teclistamab in Combination With Daratumumab or Lenalidomide in Elderly Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma   | II   | Jeszcze nie rekrutuje   | Pierwsza   | 02.2023          | 02.2030             | 02.2030          | -<br>(szacowana liczba uczestników: 82)                 | <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05572229?term=teclistamab&amp;cond=Myeloma+Multiple&amp;draw=2&amp;rank=5">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05572229?term=teclistamab&amp;cond=Myeloma+Multiple&amp;draw=2&amp;rank=5</a> | brak                    |
| nie     | NCT05572515:<br>A Phase 3 Randomized Study Comparing Teclistamab Monotherapy Versus Pomalidomide, Bortezomib, Dexamethasone (PvD) or Carfilzomib, Dexamethasone (Kd) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Who Have Received 1 to 3 Prior Lines of Therapy, Including an Anti-CD38 Monoclonal Antibody and Lenalidomide | III  | Jeszcze nie rekrutuje   | ≥2 i ≤4<br>(Otrzymano od 1 do 3 wcześniejszych linii leczenia) | 26.01.2023       | 14.08.2025          | 16.05.2031       | -<br>(szacowana liczba uczestników: 590)                | <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05572515?term=teclistamab&amp;cond=Myeloma+Multiple&amp;draw=2&amp;rank=6">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05572515?term=teclistamab&amp;cond=Myeloma+Multiple&amp;draw=2&amp;rank=6</a> | brak                    |
| nie     | NCT04722146:<br>A Multi-arm Phase 1b Study of Teclistamab With Other Anticancer Therapies in Participants With Multiple Myeloma  | Ib   | Rekrutuje               | Pierwsza i kolejne   | 12.03.2021       | 19.05.2023          | 07.04.2024       | Trwająca rekrutacja (szacowana liczba uczestników: 146) | <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04722146?term=teclistamab&amp;cond=Myeloma+Multiple&amp;draw=2&amp;rank=7">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04722146?term=teclistamab&amp;cond=Myeloma+Multiple&amp;draw=2&amp;rank=7</a> | brak                    |

| Pivotal | Nazwa badania  | Faza | Aktualny status badania | Linia leczenia       | Data rozpoczęcia | Data międzyokresowa | Data zakończenia | Liczba pacjentów  | Źródło informacji   | Data publikacji wyników |
|---------|--|------|-------------------------|----------------------|------------------|---------------------|------------------|---|---|-------------------------|
|         |  |      |                         |                      |                  |                     |                  |   | draw=2&rank=7   |                         |
| nie     | NCT04586426:<br>A Phase 1b Dose Escalation Study of the Combination of the Bispecific T Cell Redirection Antibodies Talquetamab and Teclistamab in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma | Ib   | Rekrutuje               | Czwarta              | 15.12.2020       | 16.11.2023          | 13.02.2025       | Trwająca rekrutacja (szacowana liczba uczestników: 102) | <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04586426?term=teclistamab&amp;cond=Myeloma+Multiple&amp;draw=2&amp;rank=8">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04586426?term=teclistamab&amp;cond=Myeloma+Multiple&amp;draw=2&amp;rank=8</a>   | brak                    |
| nie     | NCT05338775:<br>A Phase 1b Study of Bispecific T Cell Redirection Antibodies in Combination With Checkpoint Inhibition for the Treatment of Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma        | Ib   | Rekrutuje               | Pierwsza lub kolejna | 25.05.2022       | 21.09.2024          | 15.10.2025       | Trwająca rekrutacja (szacowana liczba uczestników: 152) | <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05338775?term=teclistamab&amp;cond=Myeloma+Multiple&amp;draw=2&amp;rank=9">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05338775?term=teclistamab&amp;cond=Myeloma+Multiple&amp;draw=2&amp;rank=9</a>   | brak                    |
| BD*     | NCT05469893:<br>Immuno-PRISM (PRrecision Intervention Smoldering Myeloma): A Randomized Phase II Platform Study of Select Immunotherapies for High-Risk Smoldering Myeloma                                   | II   | Rekrutuje               | Pierwsza lub kolejna | 10.08.2022       | 31.07.2030          | 31.07.2030       | Trwająca rekrutacja (szacowana liczba uczestników: 51)  | <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05469893?term=teclistamab&amp;cond=Myeloma+Multiple&amp;draw=2&amp;rank=10">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05469893?term=teclistamab&amp;cond=Myeloma+Multiple&amp;draw=2&amp;rank=10</a> | brak                    |
| tak     | NCT04557098:<br>A Phase 1/2, First-in-Human, Open-Label, Dose Escalation Study of Teclistamab, a Humanized BCMA x CD3 Bispecific Antibody, in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma          | II   | Rekrutuje               | Czwarta lub kolejna  | 17.09.2020       | 15.08.2023          | 25.05.2025       | Trwająca rekrutacja (szacowana liczba uczestników: 244) | <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04557098?term=teclistamab&amp;cond=Myeloma+Multiple&amp;draw=2&amp;rank=12">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04557098?term=teclistamab&amp;cond=Myeloma+Multiple&amp;draw=2&amp;rank=12</a> | 11.08.2022 <sup>a</sup> |
| nie     | NCT04108195:<br>A Phase 1b Study of Subcutaneous Daratumumab Regimens in Combination With Bispecific T Cell Redirection Antibodies for the Treatment of Subjects With Multiple Myeloma                       | Ib   | Aktywne, nie rekrutuje  | Trzecia i kolejne    | 21.02.2020       | 09.09.2024          | 09.09.2024       | 296   | <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04108195?term=teclistamab&amp;cond=Myeloma+Multiple&amp;draw=2&amp;rank=13">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04108195?term=teclistamab&amp;cond=Myeloma+Multiple&amp;draw=2&amp;rank=13</a> | 22.09.2020 <sup>b</sup> |

| Pivotal | Nazwa badania  | Faza | Aktualny status badania | Linia leczenia           | Data rozpoczęcia | Data międzyokresowa | Data zakończenia | Liczba pacjentów  | Źródło informacji   | Data publikacji wyników   |
|---------|--|------|-------------------------|--------------------------|------------------|---------------------|------------------|---|---|---|
| tak     | NCT03145181:<br>A Phase 1, First-in-Human, Open-Label, Dose Escalation Study of Teclistamab, a Humanized BCMA x CD3 Bispecific Antibody in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma | I    | Rekrutuje               | Czwarta lub wcześniejsze | 16.05.2017       | 09.11.2021          | 23.01.2025       | Trwająca rekrutacja (szacowana liczba uczestników: 282) | <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03145181?term=teclistamab&amp;cond=Myeloma+Multiple&amp;draw=2&amp;rank=14">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03145181?term=teclistamab&amp;cond=Myeloma+Multiple&amp;draw=2&amp;rank=14</a> | 07.2022 <sup>c</sup><br>11.08.2022 <sup>d</sup><br>21.08.2021 <sup>e</sup><br>22.09.2020 <sup>f</sup> |
| BD*     | NCT04696809:<br>A Phase 1/2 Study of JNJ-64007957, a Humanized BCMA * CD3 Bispecific Antibody in Japanese Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma                                  | I/II | Rekrutuje               | Czwarta lub wcześniejsze | 22.02.2021       | 14.08.2023          | 22.04.2025       | Trwająca rekrutacja (szacowana liczba uczestników: 38)  | <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04696809?term=teclistamab&amp;cond=Myeloma+Multiple&amp;draw=2&amp;rank=15">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04696809?term=teclistamab&amp;cond=Myeloma+Multiple&amp;draw=2&amp;rank=15</a> | brak  |
| BD*     | NCT05231629:<br>MRD-Guided Sequential Therapy For Deep Response in Newly Diagnosed Multiple Myeloma - MASTER-2 Trial   | II   | Jeszcze nie rekrutuje   | Pierwsza lub kolejne     | 02.2023          | 12.2026             | 12.2027          | - (szacowana liczba uczestników: 300)                   | <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05231629?term=teclistamab&amp;cond=Myeloma+Multiple&amp;draw=2&amp;rank=16">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05231629?term=teclistamab&amp;cond=Myeloma+Multiple&amp;draw=2&amp;rank=16</a> | brak  |

<sup>a</sup> Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ, Nahi H, San-Miguel JF, Oriol A, Nooka AK, Martin T, Rosinol L, Chari A, Karlin L, Benboubker L, Mateos MV, Bahlis N, Popat R, Besemer B, Martinez-Lopez J, Sidana S, Delforge M, Pei L, Trancucci D, Verona R, Girgis S, Lin SXW, Olyslager Y, Jaffe M, Uhlar C, Stephenson T, Van Rampelbergh R, Banerjee A, Goldberg JD, Kobos R, Krishnan A, Usmani SZ. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2022 Aug 11;387(6):495-505. doi: 10.1056/NEJMoa2203478. Epub 2022 Jun 5.

<sup>b</sup> Pillarisetti K, Powers G, Luistro L, Babich A, Baldwin E, Li Y, Zhang X, Mendonca M, Majewski N, Nanjunda R, Chin D, Packman K, Elsayed Y, Attar R, Gaudet F. Teclistamab is an active T cell-redirecting bispecific antibody against B-cell maturation antigen for multiple myeloma. Blood Adv. 2020 Sep 22;4(18):4538-4549. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002393.

<sup>c</sup> Girgis S, Lin SXW, Pillarisetti K, Banerjee A, Stephenson T, Ma X, Shetty S, Yang TY, Hilder BW, Jiao Q, Hanna B, Adams HC 3rd, Sun YN, Sharma A, Smit J, Infante JR, Goldberg JD, Elsayed Y. Translational Modeling Predicts Efficacious Therapeutic Dosing Range of Teclistamab for Multiple Myeloma. Target Oncol. 2022 Jul;17(4):433-439. doi: 10.1007/s11523-022-00893-y. Epub 2022 Jun 24. Erratum In: Target Oncol. 2022 Aug 1;:

<sup>d</sup> Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ, Nahi H, San-Miguel JF, Oriol A, Nooka AK, Martin T, Rosinol L, Chari A, Karlin L, Benboubker L, Mateos MV, Bahlis N, Popat R, Besemer B, Martinez-Lopez J, Sidana S, Delforge M, Pei L, Trancucci D, Verona R, Girgis S, Lin SXW, Olyslager Y, Jaffe M, Uhlar C, Stephenson T, Van Rampelbergh R, Banerjee A, Goldberg JD, Kobos R, Krishnan A, Usmani SZ. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2022 Aug 11;387(6):495-505. doi: 10.1056/NEJMoa2203478. Epub 2022 Jun 5.

<sup>e</sup> Usmani SZ, Garfall AL, van de Donk NWCJ, Nahi H, San-Miguel JF, Oriol A, Rosinol L, Chari A, Bhutani M, Karlin L, Benboubker L, Pei L, Verona R, Girgis S, Stephenson T, Elsayed Y, Infante J, Goldberg JD, Banerjee A, Mateos MV, Krishnan A. Teclistamab, a B-cell maturation antigen x CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (MajesTEC-1): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1 study. Lancet. 2021 Aug 21;398(10301):665-674. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01338-6. Epub 2021 Aug 10.

<sup>f</sup> Pillarisetti K, Powers G, Luistro L, Babich A, Baldwin E, Li Y, Zhang X, Mendonca M, Majewski N, Nanjunda R, Chin D, Packman K, Elsayed Y, Attar R, Gaudet F. Teclistamab is an active T cell-redirecting bispecific antibody against B-cell maturation antigen for multiple myeloma. Blood Adv. 2020 Sep 22;4(18):4538-4549. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002393.

\*BD- nie odnaleziono danych

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie <https://clinicaltrials.gov/> [dostęp: 09.01.2023] oraz BioMedTracker Pharma. Intelligence database: <https://www.biomedtracker.com/> [dostęp 09.01.2023]

## Podsumowanie:



Przeprowadzone na stronie clinicaltrials.gov wyszukiwanie pozwoliło na znalezienie 14 badań klinicznych, w których, we wskazaniu szpiczak mnogi, zastosowano jako lek substancję czynną teklistamab (Tabela 10). Badania NCT03145181 oraz NCT04557098 są badaniami rejestracyjnymi i zostały szerzej opisane w niniejszym raporcie. W Polsce prowadzone są obecnie trzy badania fazy III tj.: NCT05552222, NCT05083169 oraz NCT05572515, przy czym badanie NCT05572515 nie prowadzi jeszcze rekrutacji pacjentów. Celem badania NCT05552222 jest ocena skuteczności teklistamabu w skojarzeniu z deratumumabem i lenalidomidem (Tec-DR) w porównaniu z deratumumabem, lenalidomidem, deksametazonem (DRd). Badanie NCT05083169 skupia się na porównaniu skuteczności teklistamabu-deratumumabu (Tec-Dara) z daratumumabem podawanym podskórnym w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (DPd) lub daratumumabem podawanym poskórnym w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVd). Z kolei badanie NCT05572515 ma na celu porównanie skuteczności monoterapii teklistamabem z PVd (pomalidomid, bortezomib, dexametazone) lub Kd (karfilzomib, deksametazon).

## 5.4 Ocena jakości badań

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

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of Bias Tool 2.0 w przypadku badań RCT lub z wykorzystaniem skali NICE w przypadku badań jednoramiennych.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości głównego badania rejestracyjnego 64007957MMY1001 (MajesTEC-1).

Tabela 7 Ocena jakości badania wg NICE

| Oceniana domena  | Wynik oceny <TAK/NIE> |
|--|-----------------------|
| Czy badanie było wieloośrodkowe?   | TAK                   |
| Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?   | TAK                   |
| Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?   | TAK                   |
| Czy podano jasną definicję punktów końcowych?  | TAK                   |
| Czy badanie było prospektywne?   | TAK                   |
| Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?   | NIE                   |
| Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?  | TAK                   |
| Czy przeprowadzono analizę wyników w podgrupach?   | TAK                   |
| <b>Podsumowanie wyników</b><br>(za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8) | 7/8                   |

Źródło: opracowanie własne AOTMiT.

#### Podsumowanie:

Jakość badania rejestracyjnego MajesTEC-1 oceniono według narzędzia NICE dla badań jednoramiennych na 7/8 pkt. Jeden punkt został odjęty za brak informacji o włączeniu pacjentów w sposób konsekwentny.

### 5.4.2. Opis komparatora

Brak komparatora w badaniu rejestracyjnym.

### 5.4.3. Opis punktów końcowych

W badaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Tecvayli dokonano oceny skuteczności na podstawie poniższych punktów końcowych:

- śmiertelności:
  - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) – punkt drugorzędowy;
- jakości życia:
  - analizy wyników zgłaszane przez pacjentów (ang. *patient-reported outcome analyses*) – punkt drugorzędowy, zmiany w stosunku do wartości wyjściowych w ogólnej jakości życia, objawach i funkcjonowaniu zostały uchwyczone przy użyciu następujących miar:
    - European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core30 item (EORTC QLQ-C30);
    - EuroQol Five Dimension Five Level Questionnaire (EQ-5D-5L);
    - Patient Global Impression of Severity (PGIS);
- wyleczenia: brak punktów końcowych dotyczących wyleczenia;
- surogatów:
  - ogólny odsetek odpowiedzi (ang. *overall response rate*, ORR) – punkt pierwszorzędowy, definiowany przy pomocy sCR+CR+VGPR+PR, tj.:
    - rygorystycznej odpowiedzi całkowitej (ang. *stringent complete response*, sCR);
    - odpowiedzi całkowitej (ang. *complete response*, CR);
    - bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (ang. *very good partial response*, VGPR);
    - odpowiedzi częściowej (ang. *partial response*, PR);
  - czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DoR) – punkt drugorzędowy;
  - czas do uzyskania odpowiedzi (ang. *time to response*, TTR) – punkt drugorzędowy;

- przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS) – punkt drugorzędowy;
- czas do następnego leczenia (ang. *time to next treatment*, TTNT) – punkt drugorzędowy;
- minimalna choroba resztkowa (ang. *minimal residual disease*, MRD) – punkt drugorzędowy.

#### 5.4.4. Ocena innych elementów jakości badania

- Brak wyników dotyczących jakości życia w publikacji naukowej.
- Wyniki odnoszące się do długoterminowego profilu bezpieczeństwa obarczone są niepewnością. Długoterminowy profil bezpieczeństwa teklistamabu zostanie dodatkowo zaktualizowany w trwającym badaniu MajesTEC-1, a dodatkowe informacje zostaną zebrane w ramach randomizowanego badania fazy III - MajesTEC-3.

#### 5.4.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

- Badanie jednoramienne, bez grupy kontrolnej, I/II fazy;
- Badanie prowadzone metodą otwartej próby;
- Brak randomizacji;
- Pierwszorzędowy punkt końcowy nie dotyczył przeżycia całkowitego (OS), ani przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS);
- Pacjenci w badaniu głównym byli ogólnie sprawni (ECOG 0 lub 1), a pacjenci w podeszłym wieku byli niedostatecznie reprezentowani (pacjenci w wieku  $\geq 75$  lat stanowili 14,5% wszystkich badanych). Z udziału w badaniu wykluczono osoby z aktywnym zajęciem OUN lub z klinicznymi objawami zajęcia opon mózgowo-rdzeniowych przez MM, a także pacjentów z białaczką plazmocytową. Aktywność teklistamabu w tych rzadkich podgrupach szpiczaka mnogiego jest nieznana. Niski odsetek pacjentów z ciężkimi objawami przedmiotowymi/podmiotowymi szpiczaka mnogiego (np. niedokrwistość, niewydolność nerek, hiperkalcemia) jest zgodny z kryteriami włączenia/wyłączenia z badania, jednak budzi niepewność co do możliwości uogólnienia wyników badania rejestracyjnego na populację docelową;
- Badana populacja była młodsza niż można by się spodziewać w przypadku ciężko leczonych pacjentów z opornym/nawrotowym szpiczakiem mnogim, co wprowadza pewną niepewność co do rzeczywistej wielkości efektu w praktyce klinicznej.

#### 5.4.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

- Badanie rejestracyjne jest badaniem jednoramiennym – brak komparatora.
- Dane dotyczące OS nie są dojrzałe, ponieważ oceniono 58,8% badanych.

### 5.5 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Zidentyfikowano jedno badanie rejestracyjne dla produktu leczniczego Tecvayli 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. Było to główne badanie 64007957MMY1001 (MajesTEC-1) – jednoramiennie, otwarte, nierandomizowane, I/II fazy, którego celem była ocena skuteczności teklistamabu podawanego w zalecanej dawce.

Skuteczność leczenia w badaniu rejestracyjnym oceniano na podstawie pierwszorzędowego punktu końcowego tj.: ogólny odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie (ORR) oraz drugorzędowych punktów końcowych, w tym m.in. przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS).

Wnioskowanie o skuteczności leczenia preparatem Tecvayli na podstawie badanie rejestracyjnego, które pomimo uzyskania wysokiej oceny jakości zgodnie z narzędziem NICE dla badań jednoramiennych (7/8 pkt.), jest obarczone wysoką niepewnością z uwagi na brak komparatora, brak wyników dotyczących bezpieczeństwa długotrwałego stosowania leku oraz populacja pacjentów w badaniu była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i wieku.

## 6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

### 6.1 Ocena skuteczności klinicznej<sup>23</sup>

Podstawowe dane dotyczące skuteczności przedstawiono dla pacjentów z głównego badania rejestracyjnego MajesTEC-1, które obejmuje 40 pacjentów leczonych w fazie I i 125 pacjentów leczonych w kohorcie A w fazie 2 (n=165).

Analizy skuteczności dla pierwszorzędowych i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych u tych pacjentów oparto na dacie odcięcia danych 16.03.2022 r. Mediana czasu trwania obserwacji dla wszystkich 104 osób reagujących na leczenie wyniosła 14,1 miesiąca (zakres: 2,4 [zgon pacjenta] do 24,4 miesiąca).

Poniżej przedstawiono i omówiono wyniki dla najważniejszych punktów końcowych dla daty odcięcia danych 16.03.2022 r.

Ogólny odsetek odpowiedzi (ORR) definiowany przy pomocy sCR+CR+VGPR+PR

Pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności w badaniu był ORR określony w ocenie IRC z zastosowaniem kryteriów IMWG. Większość odpowiedzi wystąpiła szybko, na początku cyklu 2. Wiele odpowiedzi pogłębiło się z czasem, od początkowej odpowiedzi PR lub VGPR do najlepszej odpowiedzi VGPR lub lepszej. ORR (PR lub lepszy) wyniósł 63,0 % (95% CI: 55,2% - 70,4%) wśród wszystkich leczonych pacjentów (N=165). Poszczególne składowe ORR przedstawia Tabela 13.

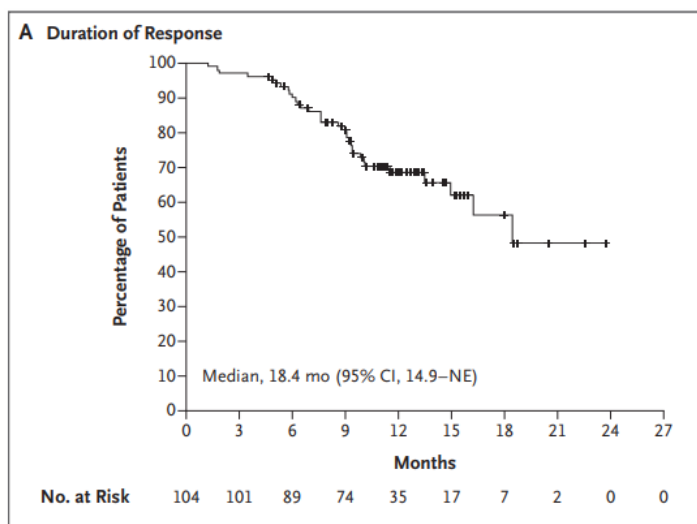
Tabela 14. Wyniki dla pierwszorzędowego punktu końcowego badania MajesTEC-1

|   | Faza II kohorta A (N=125) |               | Wszyscy leczeni (N=165) |               |
|---|---------------------------|---------------|-------------------------|---------------|
|   | n (%)                     | 95% CI        | n (%)                   | 95% CI        |
| Ogólny odsetek odpowiedzi (ORR: sCR + CR + VGPR + PR) | 78 (62,4%)                | 53,3% – 70,9% | 104 (63,0%)             | 55,2% – 70,4% |
| VGPR lub lepsza (sCR + CR + VGPR)                     | 72 (57,6%)                | 48,4% – 66,4% | 97 (58,8%)              | 50,9% – 66,4% |
| CR lub lepsza (sCR + CR)                              | 46 (36,8%)                | 28,4% – 45,9% | 65 (39,4%)              | 31,9% – 47,3% |
| Rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR)               | 39 (31,2%)                | 23,2% – 40,1% | 54 (32,7%)              | 25,6% – 40,5% |
| Odpowiedź całkowita (CR)                              | 7 (5,6%)                  | 2,3% – 11,2%  | 11 (6,7%)               | 3,4% – 11,6%  |
| Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR)               | 26 (20,8%)                | 14,1% – 29,0% | 32 (19,4%)              | 13,7% – 26,3% |
| Odpowiedź częściowa (PR)                              | 6 (4,8%)                  | 1,8% – 10,2%  | 7 (4,2%)                | 1,7% – 8,5%   |

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Tecvayli, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecvayli-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecvayli-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 12.01.2023 r.]

#### Czas trwania odpowiedzi (DoR)

Mediana DoR dla 104 respondentów wśród wszystkich leczonych pacjentów wyniosła 18,4 miesiąca (95% CI: 14,9 - NE). Mediana DoR dla 78 pacjentów z kohorty A wyniosła 14,9 miesiąca (95% CI: 14,9 – NE).



Wykres 4. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu trwania odpowiedzi (DoR) – data odcięcia 16.03.2022 r.

Źródło: Moreau P., et al., Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2022 Aug 11;387(6):495-505., Epub 2022 Jun 5.

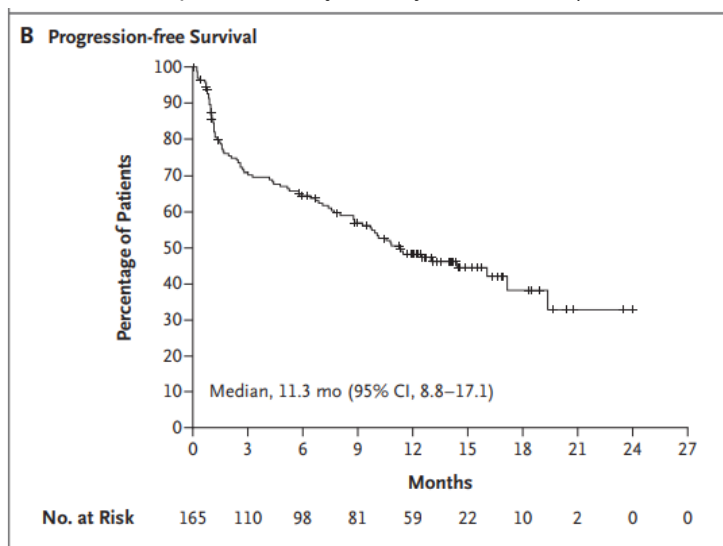
<sup>23</sup> EPAR Tecvayli, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecvayli-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecvayli-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 11.01.2023 r.]

### Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR)

Mediana czasu do pierwszej odpowiedzi (odpowiedzi częściowej - PR lub lepszej) wyniosła 1,2 miesiąca, najlepszej odpowiedzi (BR) – 3,8 miesiąca, bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (VGPR) lub lepszej – 2,1 miesiąca, odpowiedzi całkowitej (CR) lub lepszej wynosiła odpowiednio – 3,5 miesiąca.

### Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Mediana PFS wyniosła 11,3 miesiąca (95% CI: 8,8 - 17,1 miesiąca) wśród wszystkich leczonych. Szacunkowy wskaźnik PFS po 12 miesiącach wyniósł 48,3% (95% CI: 40,0% - 56,0%) wśród wszystkich leczonych.

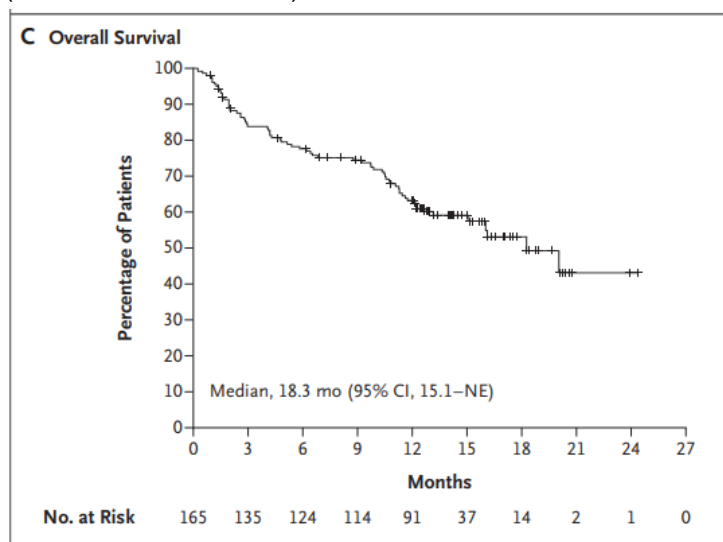


**Wykres 5. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) – data odcięcia 16.03.2022 r.**

Źródło: Moreau P., et al., Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2022 Aug 11;387(6):495-505., Epub 2022 Jun 5.

### Przeżycie całkowite (OS)

Mediana OS wyniosła 18,3 miesiąca (95% CI: 15,1 miesiąca - NE) wśród wszystkich leczonych i jeszcze nie dojrzała. Szacowany OS po 6 miesiącach wynosił 80,3% (95% CI: 72,9% - 85,9%), a po 9 miesiącach 77,2% (95% CI: 69,2% - 83,4%).



**Wykres 6. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego (OS) – data odcięcia danych 16.03.2022 r.**

Źródło: Moreau P., et al., Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2022 Aug 11;387(6):495-505., Epub 2022 Jun 5.

### Minimalna choroba resztkowa (MRD)

44 z 165 pacjentów (26,7%; 95% CI: 20,1% - 34,1%) uzyskało negatywny wynik MRD na poziomie  $10^{-5}$ . Wśród pacjentów z odpowiedzią całkowitą (CR) lub lepszą wg IRC, 30 z 65 pacjentów (46,2%; 95% CI: 33,7% - 59,0%) uzyskało negatywny wynik MRD na poziomie  $10^{-5}$ .

### Czas do następnego leczenia (TTNT)

Kolejne leczenie przeciw szpiczakowi i/lub zgon z powodu postępującej choroby zgłoszono u 51 pacjentów (34,0%), a mediana czasu do kolejnego leczenia wyniosła 12,7 miesiąca (95% CI: 10,7 - NE).

### Wyniki zgłaszane przez pacjentów

EORTC QLQ-C30: Znaczącą poprawę od wartości wyjściowej do cykli 2, 4 i 6 zgłosiło do 35,8% badanych pod względem ogólnego stanu zdrowia, do 23,9% badanych pod względem funkcjonowania fizycznego, do 68,7% badanych pod względem zmęczenia i do 78,8% badanych względem bólu.

EQ-5D-5L: Znaczącą (7-punktową) poprawę w stosunku do wartości początkowej na podstawie wizualnej skali analogowej (ang. *Visual Analogue Scale*, VAS) w cyklach 2, 4 i 6 zgłosiło odpowiednio 23,8%, 28,6% i 30,2% pacjentów.

Ogólne wrażenie pacjenta: Na początku badania 13,7% pacjentów zgłosiło, że stopień ciężkości choroby był zerowy lub łagodny; w cyklach 2, 4 i 6 odpowiednio 25,9%, 47,7% i 55,4% pacjentów zgłosiło brak lub łagodne nasilenie choroby.

### Podsumowanie

Podstawowe dane dotyczące skuteczności przedstawiono dla pacjentów z głównego badania, które obejmuje 40 pacjentów leczonych w fazie I i 125 pacjentów leczonych w kohorcie A w fazie II (w sumie n=165).

Analizy skuteczności dla pierwszorzędowych i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych u tych pacjentów oparto na dacie odcięcia 16.03.2022 r. Mediana czasu trwania obserwacji dla wszystkich 104 osób reagujących na leczenie wyniosła 14,1 miesiąca (zakres: 2,4 - 24,4 miesiąca).

Pierwszorzędowym punktem końcowym był ogólny odsetek odpowiedzi (ORR), który wyniósł 63,0 % (95% CI: 55,2% - 70,4%) wśród wszystkich leczonych pacjentów. Wśród drugorzędowych punktów końcowych oceniano m.in. przeżycie wolne od progresji (PFS) – mediana PFS - 11,3 miesiąca (95% CI: 8,8 - 17,1 miesiąca) oraz przeżycie całkowite (OS) - mediana OS - 18,3 miesiąca (95% CI: 15,1 miesiąca - NE).

## 6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

### Informacje z badania rejestracyjnego<sup>24</sup>

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu Tecvayli oceniano w badaniu MajesTEC-1, obejmującym 165 dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymywali produkt Tecvayli w zalecanym schemacie dawkowania w monoterapii. Mediana czasu trwania leczenia produktem Tecvayli wynosiła 8,5 (zakres: 0,2 do 24,4) miesiąca.

### Zdarzenia niepożądane (*adverse events*, AEs)

Wszyscy z 165 pacjentów zgłosili zdarzenie niepożądane, u 156 pacjentów (94,5%) zdarzenie było 3 lub 4 stopnia. Jednemu pacjentowi zmniejszono dawkę podczas cyklu 21 z powodu nawracającej neutropenii, a 104 pacjentów (63,0%) pominęło dawkę z powodu działań niepożądanych. Dwóch pacjentów przerwało leczenie teklistamabem z powodu zdarzeń niepożądanych tj. adenowirusowe zapalenie płuc stopnia 3. i postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia stopnia 4.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były zdarzenia hematologiczne, w tym neutropenia (u 117 pacjentów [70,9%]), niedokrwistość (u 86 pacjentów [52,1%]) i małopłytkowość (u 66 pacjentów [40,0%]). Spośród 117 pacjentów, u których rozwinęła się neutropenia, 91 otrzymało terapię czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów według uznania lekarza. Zakażenia wystąpiły u 126 pacjentów (76,4%) z czego 74 pacjentów (44,8%) miało zakażenia 3. lub 4. stopnia. Hipogammaglobulinemia wystąpiła u 123 pacjentów (74,5%), co określono na podstawie zgłoszeń zdarzeń niepożądanych i/lub analiz laboratoryjnych (poziom IgG, <500 mg na decylitr). Spośród tych pacjentów 65 otrzymało immunoglobulinę dożylnie według zaleceń lekarza. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia zgłoszono u 60 pacjentów (36,4%).

### Poważne zdarzenia niepożądane (*serious adverse events*, SAEs) i zgony

Zdarzenia neurotoksyczne, w tym zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego, zgłoszono u 24 pacjentów (14,5%). Większość zdarzeń miała stopień 1 lub 2, z wyjątkiem jednego napadu padaczkowego stopnia 4, który wystąpił u pacjenta z bakteryjnym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych podczas cyklu 7. Żaden pacjent nie przerwał leczenia z powodu zdarzeń neurotoksycznych. Ból głowy, który był najczęstszym zdarzeniem neurotoksycznym, odnotowano u 14 pacjentów (8,5%). Pięciu pacjentów miało w sumie 9 przypadków zespołu neurotoksyczności związanego z komórkami efektorowymi układu odpornościowego, wszystkie stopnia 1. lub 2. Spośród tych 9 zdarzeń 7 wystąpiło jednocześnie z zespołem uwalniania cytokin, a wszystkie 9 zdarzeń ustąpiło bez przerwania leczenia lub zmniejszenia dawki. Leczenie wspomagające przy zdarzeniach neurotoksycznych zastosowano u 14 pacjentów (8,5%). Spośród tych pacjentów 4 otrzymało leczenie wspomagające zespołu neurotoksyczności związanego z komórkami efektorowymi układu odpornościowego. Działania wspomagające obejmowały podawanie tocilizumabu (u 3 pacjentów), deksametazonu (u 3 pacjentów), lewetyracetamu (u 2 pacjentów) i gabapentyny (u 1 pacjenta).

Zespół uwalniania cytokin wystąpił u 119 pacjentów (72,1%). Większość zdarzeń wystąpiła po podaniu dawki zwiększającej w cyklu 1, przy czym u 6 pacjentów (3,6%) wystąpił zespół uwalniania cytokin w cyklu 2 lub później. Większość zdarzeń zespołu uwalniania cytokin miała stopień ciężkości 1 lub 2 i całkowicie ustąpiła, z wyjątkiem jednego zdarzenia stopnia 3, które wystąpiło u pacjenta ze współistniejącym zapaleniem płuc i ustąpiło w ciągu 2 dni. Żaden pacjent nie przerwał leczenia teklistamabem z powodu CRS. Mediana czasu do wystąpienia zespołu uwalniania cytokin wynosiła 2 dni (zakres od 1 do 6) po ostatniej dawce, a mediana czasu trwania wynosiła 2 dni (zakres od 1 do 9). Środki wspomagające leczenie zespołu uwalniania cytokin zastosowano u 110 pacjentów (66,7%), terapie obejmowały podawanie tocilizumabu (u 60 pacjentów [36,4%]), tlenu o niskim przepływie przez kaniulę do nosa (u 21 [12,7%]) i glikokortykosteroidy (u 14 [8,5%]). Pojedynczy lek wazopresyjny podano u 1 pacjenta (0,6%).

Do dnia odcięcia danych, 68 pacjentów (41,2%) zmarło. Progresja choroby była najczęstszą przyczyną zgonu (41%). Dziewiętnastu pacjentów zmarło w wyniku zdarzeń niepożądanych, w tym 12 zgonów było z powodu choroby COVID-19. Pięć zgonów uznanych zostało za związane z teklistamabem: u 1 pacjenta, który przerwał podawanie teklistamabu z powodu postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej, u 2 pacjentów, którzy zarazili się COVID-19, u 1 pacjenta z niewydolnością wątroby i u 1 pacjenta, u którego wystąpiło paciorkowcowe zapalenie płuc.

### Informacje z ChPL<sup>25</sup>

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi o dowolnym nasileniu u pacjentów były: hipogammaglobulinemia (75%), zespół uwalniania cytokin (72%), neutropenia (71%), niedokrwistość (55%), bóle mięśniowo-szkieletowe (52%), zmęczenie (41%), małopłytkowość (40%), reakcja w miejscu wstrzyknięcia (38%), zakażenie górnych dróg

oddechowych (37%), limfopenia (35%), biegunka (28%), zapalenie płuc (28%), nudności (27%), gorączka (27%), ból głowy (24%), kaszel (24%), zaparcia (21%) i ból (21%).

Ciężkie działania niepożądane zgłaszano u 65% pacjentów, którzy otrzymywali produkt Tecvayli, w tym zapalenie płuc (16%), COVID-19 (15%), zespół uwalniania cytokin (8%), posocznicę (7%), gorączkę (5%), bóle mięśniowo-szkieletowe (5%), ostre uszkodzenie nerek (4,8%), biegunkę (3,0%), zapalenie tkanki łącznej (2,4%), hipoksję (2,4%), gorączkę neutropeniczną (2,4%) i encefalopatię (2,4%).

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu Tecvayli oceniano w badaniu MajesTEC-1, obejmującym 165 dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymywali produkt Tecvayli w zalecanym schemacie dawkowania w monoterapii. Mediana czasu trwania leczenia produktem Tecvayli wynosiła 8,5 (zakres: 0,2 do 24,4) miesiąca.

Tabela 15 zawiera podsumowanie działań niepożądanych zgłaszanych u pacjentów, którzy otrzymywali produkt Tecvayli. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu Tecvayli oceniono również w populacji wszystkich leczonych (N=302), w której nie stwierdzono dodatkowych działań niepożądanych.

Działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych są wymienione poniżej według kategorii częstości. Kategorie częstości są zdefiniowane w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i nieznaną (częstość nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych).

W każdej grupie częstości występowania działania niepożądane są przedstawione w kolejności malejącej ciężkości.

**Tabela 15. Działania niepożądane u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych produktem Tecvayli w programie MajesTEC1 w dawce zalecanej w monoterapii**

| Klasyfikacja układów i narządów               | Działanie niepożądane  | Częstość (Wszystkie stopnie) | N=165<br>n (%) |                   |
|---|--|------------------------------|----------------|-------------------|
|   |  |                              | Każdy stopień  | Stopień 3. lub 4. |
| <b>Zakażenia i zarażenia</b>                  | Zapalenie płuc <sup>1</sup>  | Bardzo często                | 46 (28%)       | 32 (19%)          |
|   | Posocznica <sup>2</sup>  | Często                       | 13 (7,9%)      | 11 (6,7%)         |
|   | COVID-19 <sup>3</sup>  | Bardzo często                | 30 (18%)       | 20 (12%)          |
|   | Zakażenie górnych dróg oddechowych <sup>4</sup>                                    | Bardzo często                | 61 (37%)       | 4 (2,4%)          |
|   | Zapalenie tkanki łącznej   | Często                       | 7 (4,2%)       | 5 (3,0%)          |
| <b>Zaburzenia krwi i układu limfatycznego</b> | Neutropenia  | Bardzo często                | 117 (71%)      | 106 (64%)         |
|   | Gorączka neutropeniczna  | Często                       | 6 (3,6%)       | 5 (3,0%)          |
|   | Małopłytkowość   | Bardzo często                | 66 (40%)       | 35 (21%)          |
|   | Limfopenia   | Bardzo często                | 57 (35%)       | 54 (33%)          |
|   | Niedokrwistość <sup>5</sup>  | Bardzo często                | 90 (55%)       | 61 (37%)          |
|   | Leukopenia   | Bardzo często                | 29 (18%)       | 12 (7,3%)         |
| Hipofibrynogenemia                            | Często   | 16 (9,7%)                    | 2 (1,2%)       |                   |
| <b>Zaburzenia układu odpornościowego</b>      | Zespół uwalniania cytokin  | Bardzo często                | 119 (72%)      | 1 (0,6%)          |
|   | Hipogammaglobulinemia <sup>6</sup>   | Bardzo często                | 123 (75%)      | 3 (1,8%)          |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>    | Hiperamylazemia  | Często                       | 6 (3,6%)       | 4 (2,4%)          |
|   | Hiperkaliemia  | Często                       | 8 (4,8%)       | 2 (1,2%)          |
|   | Hiperkalcemia  | Bardzo często                | 19 (12%)       | 5 (3,0%)          |
|   | Hiponatremia   | Często                       | 13 (7,9%)      | 8 (4,8%)          |
|   | Hipokaliemia   | Bardzo często                | 23 (14%)       | 8 (4,8%)          |
|   | Hipokalcemia   | Często                       | 12 (7,3%)      | 0                 |
|   | Hipofosfatemia   | Bardzo często                | 20 (12%)       | 10 (6,1%)         |
|   | Hipoalbuminemia  | Często                       | 4 (2,4%)       | 1 (0,6%)          |
|   | Hipomagnezemia   | Bardzo często                | 22 (13%)       | 0                 |
| Zmniejszony apetyt                            | Bardzo często  | 20 (12%)                     | 1 (0,6%)       |                   |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>            | Zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego | Często                       | 5 (3,0%)       | 0                 |
|   | Encefalopatia <sup>7</sup>   | Często                       | 16 (9,7%)      | 0                 |
|   | Neuropatia obwodowa <sup>8</sup>   | Bardzo często                | 26 (16%)       | 1 (0,6%)          |

<sup>24</sup> Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ, et al. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2022;387(6):495-505.

<sup>25</sup>ChPL Tecvayli, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecvayli-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecvayli-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 02.01.2023]



| Klasyfikacja układów i narządów                                | Działanie niepożądane                                       | Częstość (Wszystkie stopnie) | N=165<br>n (%) |                   |
|--|---|------------------------------|----------------|-------------------|
|  |   |                              | Każdy stopień  | Stopień 3. lub 4. |
| Zaburzenia naczyniowe  | Ból głowy   | Bardzo często                | 39 (24%)       | 1 (0,6%)          |
|  | Krwotok <sup>9</sup>  | Bardzo często                | 20 (12%)       | 5 (3,0%)          |
|  | Nadciśnienie <sup>10</sup>                                  | Bardzo często                | 21 (13%)       | 9 (5,5%)          |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Hipoksja  | Często                       | 16 (9,7%)      | 6 (3,6%)          |
|  | Duszność <sup>11</sup>                                      | Bardzo często                | 22 (13%)       | 3 (1,8%)          |
|  | Kaszel <sup>12</sup>  | Bardzo często                | 39 (24%)       | 0                 |
| Zaburzenia żołądkowojelitowe                                   | Biegunka  | Bardzo często                | 47 (28%)       | 6 (3,6%)          |
|  | Wymioty   | Bardzo często                | 21 (13%)       | 1 (0,6%)          |
|  | Nudności  | Bardzo często                | 45 (27%)       | 1 (0,6%)          |
|  | Zaparcia  | Bardzo często                | 34 (21%)       | 0                 |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej              | Ból mięśniowo-szkieletowy <sup>13</sup>                     | Bardzo często                | 85 (52%)       | 14 (8,5%)         |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania                    | Gorączka  | Bardzo często                | 45 (27%)       | 1 (0,6%)          |
|  | Reakcja w miejscu wstrzyknięcia <sup>14</sup>               | Bardzo często                | 62 (38%)       | 1 (0,6%)          |
|  | Ból <sup>15</sup>   | Bardzo często                | 34 (21%)       | 3 (1,8%)          |
|  | Obrzęk <sup>16</sup>  | Bardzo często                | 23 (14%)       | 0                 |
|  | Zmęczenie <sup>17</sup>                                     | Bardzo często                | 67 (41%)       | 5 (3,0%)          |
| Badania diagnostyczne  | Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi                     | Często                       | 9 (5,5%)       | 0                 |
|  | Podwyższenie aktywności aminotransferaz <sup>18</sup>       | Często                       | 16 (9,7%)      | 4 (2,4%)          |
|  | Zwiększenie aktywności lipazy                               | Często                       | 10 (6,1%)      | 2 (1,2%)          |
|  | Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi        | Bardzo często                | 18 (11%)       | 3 (1,8%)          |
|  | Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy           | Często                       | 16 (9,7%)      | 5 (3,0%)          |
|  | Wydłużenie czasu częściowej trombolastyny po aktywacji      | Często                       | 13 (7,9%)      | 2 (1,2%)          |
|  | Zwiększenie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego | Często                       | 10 (6,1%)      | 2 (1,2%)          |

Zdarzenia niepożądane są kodowane przy użyciu MedDRA wersja 24.0.

Uwaga: Dane wyjściowe obejmują rozpoznanie CRS i ICANS; objawy CRS lub ICANS nie są brane pod uwagę.

<sup>1</sup> Do zapalenia płuc zalicza się zapalenie płuc wywołane przez *Enterobacter pneumoniae*, zakażenie dolnych dróg oddechowych, wirusowe zakażenie dolnych dróg oddechowych, zapalenie płuc wywołane przez *Metapneumowirus*, zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*, zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez adenowirusy, zapalenie płuc bakteryjne, zapalenie płuc wywołane przez *Klebsiella*, zapalenie płuc wywołane przez *Moraxella*, zapalenie płuc wywołane przez pneumokoki, zapalenie płuc wywołane przez *Pseudomonas*, zapalenie płuc wywołane przez wirusy syncytialne układu oddechowego, zapalenie płuc wywołane przez gronkowce oraz zapalenie płuc wywołane przez wirusy.

<sup>2</sup> Do posocznicy zalicza się bakterie, posocznice meningokokową, posocznice neutropeniczną, bakterie *Pseudomonas*, posocznice *Pseudomonas*, posocznice i bakterie gronkowcową.

<sup>3</sup> COVID-19 obejmuje COVID-19 bezobjawowy i COVID-19.

<sup>4</sup> Zakażenie górnych dróg oddechowych obejmuje zapalenie oskrzeli, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zapalenie gardła, zakażenie dróg oddechowych, zakażenie dróg oddechowych bakteryjne, nieżyt nosa, zakażenie rinowirusowe, zapalenie zatok, zapalenie tchawicy, zakażenie górnych dróg oddechowych i wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych.

<sup>5</sup> Niedokrwistość obejmuje niedokrwistość, niedobór żelaza i niedokrwistość z niedoboru żelaza.

<sup>6</sup> Hipogammaglobulinemia obejmuje pacjentów, u których po leczeniu teklistamabem wystąpiły zdarzenia niepożądane w postaci hipogammaglobulinemii, hipoglobulinemii, zmniejszenia stężenia immunoglobulin i (lub) pacjentów, u których laboratoryjne stężenie IgG wynosiło poniżej 500 mg/dl.

<sup>7</sup> Encefalopatia obejmuje stan splątania, obniżenie poziomu świadomości, letarg, zaburzenia pamięci i senność.

<sup>8</sup> Neuropatia obwodowa obejmuje dyzestezję, hipoestezję, hipoestezję ustną, neuralgię, parestezję, parestezje ustne, obwodową neuropatię czuciową i rwę kulszową.

<sup>9</sup> Krwotok obejmuje krwotok spojówkowy, krwotok z nosa, krwiak, krwiomocz, hematurię, hemoperitoneum, krwotok hemoroidalny, krwotok z dolnego odcinka przewodu pokarmowego, stolce smoliste, krwotok z jamy ustnej i krwiak podtwardówkowy.

<sup>10</sup> Nadciśnienie tętnicze obejmuje pierwotne nadciśnienie tętnicze i nadciśnienie tętnicze.

<sup>11</sup> Duszność obejmuje ostrą niewydolność oddechową, duszność i duszność wysiłkową.

<sup>12</sup> Kaszel obejmuje kaszel alergiczny, kaszel, kaszel produktywny i zespół kaszlu w górnych drogach oddechowych.

<sup>13</sup> Ból mięśniowo-szkieletowy obejmuje ból stawów, ból pleców, ból kości, mięśniowo-szkieletowy ból klatki piersiowej, ból mięśniowo-szkieletowy, ból mięśni, ból szyi i ból kończyn.

<sup>14</sup> Reakcja w miejscu wstrzyknięcia obejmuje zasinienie miejsca wstrzyknięcia, zapalenie tkanki łącznej w miejscu wstrzyknięcia, dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, krwiak w miejscu wstrzyknięcia, stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, wysypkę w miejscu wstrzyknięcia, reakcję w miejscu wstrzyknięcia i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia.

<sup>15</sup> Ból obejmuje ból ucha, ból w boku, ból w pachwinie, ból w klatce piersiowej niezwiązany z sercem, ból gardła, ból, ból szczęki, ból zęba i ból nowotworowy.

<sup>16</sup> Obrzęk obejmuje obrzęk twarzy, przeciążenie płynami, obrzęk obwodowy.

<sup>17</sup> Zmęczenie obejmuje osłabienie, zmęczenie i złe samopoczucie.

<sup>18</sup> Zwiększenie aktywności aminotransferaz obejmuje zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej.

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL lek Tecvayli jest oznaczony symbolem czarnego trójkąta. Oznacza to, że będzie dodatkowo monitorowany, co umożliwi szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie.

W ChPL zawarto również informację o wymaganiu do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania (ang. *Periodic safety update reports*, PSURs) tego produktu leczniczego. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy raport dotyczący tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

W ChPL umieszczono również informację o Planie Zarządzania Ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*, RMP), który zawiera następujące działania: podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Co więcej, uaktualniony RMP należy przedstawić na życzenie Europejskiej Komisji Leków, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

W ChPL wskazano także dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka, które informują, że w każdym państwie członkowskim, w którym produkt Tecvayli jest wprowadzany do obrotu, wszyscy pacjenci/opiekunowie, u których spodziewane jest stosowanie teklistamabu, będą mieli dostęp do Karty Pacjenta, która będzie informować i wyjaśniać pacjentom ryzyko związane z CRS. Karta Pacjenta zawiera również ostrzeżenie dla pracowników ochrony zdrowia leczących pacjenta, że pacjent otrzymuje teklistamab.

Karta Pacjenta będzie zawierać następujące kluczowe informacje:

- opis najważniejszych objawów przedmiotowych i podmiotowych CRS;
- opis, kiedy należy zwrócić się o pilną poradę do świadczeniodawcy lub szukać pomocy w nagłych wypadkach, jeśli wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe CRS;
- dane kontaktowe lekarza zlecającego leczenie.

### **Alerty dotyczące bezpieczeństwa**

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)<sup>26</sup>, na dzień 02.01.2023 r. nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Tecvayli.

Na dzień 02.01.2023 r. produkt leczniczy Tecvayli nie znajduje się w bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)<sup>27</sup>.

W bazie VigiAccess<sup>28</sup> prowadzonej przez WHO, na dzień 02.01.2023 r. odnotowano 147 przypadków działań niepożądanych leku Tecvayli u 147 osób. Najczęściej zgłaszano:

- zakażenia i infestacje (47), w tym m.in.: zapalenie płuc (8), wstrząs septyczny (5), COVID-19 (4);
- zaburzenia układu odpornościowego (34), w tym m. in.: zespół uwalniania cytokin (34);
- nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) (33), w tym m. in.: szpiczak plazmocytowy (30).

Na dzień 02.01.2023 r. lek Tecvayli nie znajduje się w bazie EudraVigilance<sup>29</sup>.

### **Podsumowanie**

- Mediana czasu obserwacji dla pierwotnej daty odcięcia danych w badaniu rejestracyjnym wyniosła 9,8 miesiąca, natomiast mediana czasu obserwacji dla zaktualizowanej daty odcięcia (tj. 16.03.2022) wyniosła 14,1 miesiąca. Mediana czasu trwania terapii wyniosła 8,5 miesiąca. W związku z tym, długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone.
- Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem leku Tecvayli były zdarzenia hematologiczne (niedokrwistość, małopłytkowość, neutropenia), hipogammaglobulinemia, zespół uwalniania cytokin, bóle mięśniowo-szkieletowe. Najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi było zapalenie płuc, COVID-19, zespół uwalniania cytokin, posocznica.
- Zgon wystąpił u 41,2% pacjentów leczonych teklistamabem, a główną jego przyczyną była progresja choroby.

<sup>26</sup> Źródło: <http://www.urpl.gov.pl/komunikaty-bezpieczenstwa> [dostęp: 02.01.2023]

<sup>27</sup> Źródło: <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f71c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp 02.01.2023]

<sup>28</sup> Źródło: <https://vigiaccess.org/> [dostęp 02.01.2023]

<sup>29</sup> Źródło: <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp 02.01.2023]

## 6.3 Podsumowanie siły interwencji

### Skuteczność

Pierwszorzędownym punktem końcowym był ogólny odsetek odpowiedzi (ORR), który wyniósł 63,0 % (95% CI: 55,2% - 70,4%) wśród wszystkich leczonych pacjentów. Wśród drugorzędowych punktów końcowych oceniano m.in. przeżycie wolne od progresji (PFS) – mediana PFS - 11,3 miesiąca (95% CI: 8,8 - 17,1 miesiąca) oraz przeżycie całkowite (OS) - mediana OS - 18,3 miesiąca (95% CI: 15,1 miesiąca - NE). Mediana czasu trwania obserwacji dla wszystkich 104 osób reagujących na leczenie wyniosła 14,1 miesiąca (zakres: 2,4 - 24,4 miesiąca).

### Bezpieczeństwo

Wszyscy z 165 pacjentów w badaniu rejestracyjnym, zgłosili zdarzenie niepożądane, u 156 pacjentów (94,5%) zdarzenie było 3 lub 4 stopnia. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były zdarzenia hematologiczne, zespół uwalniania cytokin oraz zdarzenia neurotoksyczne. Zgon wystąpił u 41,2% pacjentów leczonych teklistamabem, a główną jego przyczyną była progresja choroby. Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone.

#### Komentarz analityków:

*W ramach projektu oceny technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności na rok 2023 przedmiotem oceny Agencji w analizowanym wskazaniu są trzy leki tj.: Tecvayli (teklistamab), Carvykti (ciltakabtagen autoleucel) oraz Pepaxti (flufenamid melfalanu). Ze względu na tożsame wskazanie stanowią one technologie komparatywne. Zdecydowano się więc na zestawienie ich siły interwencji.*

*Zarówno profil bezpieczeństwa, jak i wyniki oceny skuteczności klinicznej opracowane zostały na podstawie: EPAR Tecvayli, EPAR Carvykti oraz EPAR Pepaxti.*

*Wybrane wyniki dotyczące skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa terapii ww. technologii lekowych przedstawione zostały w tabeli poniżej.*

**Tabela 16. Porównanie wybranych wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku Tecvayli, Carvykti oraz Pepaxti**

|   | Tecvayli            | Carvykti                | Pepaxti               |
|---|---------------------|-------------------------|-----------------------|
| <b>Charakterystyka badania</b>              |                     |                         |                       |
| Mediana wieku [lata]                        | 64 (33 – 84)        | 61 (43 – 78)            | 65 (35 – 86)          |
| Średnia (sd)                                | 63,9 (9,62)         | 62,0 (8,38)             | 64,7 (9,36)           |
| <b>Ocena skuteczności klinicznej</b>        |                     |                         |                       |
| Ogólny odsetek odpowiedzi, ORR [%] (95% CI) | 63% (55,2% – 70,4%) | 84,1% (76,0%- 90,3%)    | 33,8% (26,4% – 41,7%) |
| Mediana PFS [miesiące] (95% CI)             | 11,3 (8,8 – 17,1)   | 22,8 (22,8 – NE)        | 4,24 (3,42 – 4,86)    |
| Mediana OS [miesiące] (95% CI)              | 18,3 (15,1 – NE)    | nie została osiągnięta* | 11,63 (9,30 – 15,41)  |
| Mediana DoR [miesiące] (95% CI)             | 18,4 (14,9 – NE)    | 21,8 (21,8 – NE)        | 6,70 (4,40 – 8,11)    |
| <b>Ocena bezpieczeństwa</b>                 |                     |                         |                       |
| TEAEs                                       | 100%                | 100%                    | 93,8%                 |
| TEAEs ≥3                                    | 94,5%               | 100%                    | 82,5%                 |
| SAEs  | 64,8%               | 54,6%                   | 49,6%                 |
| AEs prowadzące do zgonu                     | 41,2%               | 21,6%                   | 41,7%                 |

\*Oszacowany 12-miesięczny wskaźnik OS wyniósł 87,6 % (95% CI: 79,2%-92,8%)

AEs – zdarzenia niepożądane (ang. *Adverse Events*)

SAEs – ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *Serious Adverse Events*)

TEAEs – zdarzenia niepożądane powstałe w trakcie leczenia (ang. *Treatment-emergent Adverse Events*)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT

*Mediana wieku pacjentów w badaniach rejestracyjnych dla wyżej wymienionych leków, jest niższa niż mediana wieku zachorowań (65-70 lat)<sup>30</sup>, co mogło mieć wpływ na skuteczność kliniczną substancji leczniczych zawartych w badanych produktach leczniczych.*

<sup>30</sup> EPAR Tecvayli, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecvayli-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecvayli-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 14.02.2023 r.]

Dla wszystkich trzech technologii lekowych pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności był ogólny odsetek odpowiedzi (ORR), który wyniósł odpowiednio: 63% w przypadku leku Tecvayli, 84,1% dla Carvykti oraz 26,1% w przypadku pacjentów przyjmujących lek Pepaxti. Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) wśród pacjentów przyjmujących Carvykti wyniosła 22,8 miesiąca. Natomiast mediana PFS w efekcie terapii Tecvayli była nieco ponad dwa razy krótsza i wyniosła 11,3 miesiąca. Najniższą wartość mediany PFS tj. 4,24 miesiąca otrzymano dla Pepaxti. Mediana przeżycia całkowitego (OS) najniższą wartość osiągnęła w przypadku leku Pepaxti, a dla technologii lekowej Carvykti nie została ona osiągnięta. Mediana DoR dla Tecvayli, Carvykti oraz Pepaxti wyniosła odpowiednio: 18,4, 21,8 oraz 6,7 miesiąca.

Profil bezpieczeństwa w aspekcie ogólnego występowania zdarzeń niepożądanych powstałych w trakcie leczenia (TEAEs) jest zbliżony dla wszystkich trzech ocenianych technologii. W przypadku pacjentów przyjmujących lek Carvykti 100% chorych doświadczyło TEAEs trzeciego lub wyższego stopnia. Odsetek chorych, którzy doświadczyli TEAEs  $\geq 3$  dla pozostałych dwóch leków był niższy i wyniósł odpowiednio: 94,5% dla Tecvayli oraz 82,5% dla Pepaxti. Największe różnice występują w przypadku zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu. Dla leku Tecvayli oraz Pepaxti wartości te są zbliżone i wynoszą odpowiednio: 41,2% oraz 41,7%. Natomiast w przypadku populacji chorych przyjmujących lek Carvykti zgon wystąpił u 21,6% pacjentów. Co warto zaznaczyć, główną jego przyczyną, w przypadku każdej analizowanej technologii, była progresja choroby.

Przedstawione zestawienie, ze względu na brak randomizowanego badania klinicznego porównującego leczenie teklistamabem, ciltakabtagenem autoleucelu oraz flufenamidem melfalanu, ma jedynie charakter poglądowy. Biorąc pod uwagę przedstawione dane, najdłuższą medianą PFS charakteryzował się lek Carvykti. Ponadto, mediana OS w przypadku tego leku nie została osiągnięta. Co więcej, technologia ta wykazuje się najlepszym profilem bezpieczeństwa.

## 7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

### 7.1 Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

#### 7.1.1. Założenia

- Lek jest przyjmowany zgodnie z dawkowaniem przedstawionych w ChPL: „Zalecane dawki produktu Tecvayli to 1,5 mg/kg mc., wstrzykiwane podskórnie (s.c.) raz w tygodniu, poprzedzone kolejnymi dawkami startowymi 0,06 mg/kg i 0,3 mg/kg mc.” „Pacjenci powinni być leczeni produktem Tecvayli do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.”
- Zgodnie ze schematem stopniowego zwiększania dawki produktu przedstawionym w ChPL dawka startowa 1 podawana jest w dniu 1, dawka startowa 2 – 3 dnia, natomiast pierwsza dawka podtrzymująca w dniu 5. Kolejne dawki podtrzymujące podawane są następnie co tydzień.
- Zgodnie z ChPL Tecvayli, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zespołu uwalniania cytokin, na 1 do 3 godzin przed każdą dawką produktu Tecvayli w schemacie stopniowego zwiększania dawki należy podać następujące produkty lecznicze w premedykacji:
  - kortykosteroid (doustny lub dożylny deksametazon w dawce 16 mg) - dostępny w refundacji;
  - leki przeciwhistaminowe (difenhydramina doustnie lub dożylnie w dawce 50 mg lub odpowiednik) - niedostępny w refundacji, dostępny jako m.in. OTC;
  - leki przeciwgorączkowe (paracetamol doustnie lub dożylnie w dawce 650-1000 mg lub odpowiednik) - niedostępny w refundacji, dostępny jako m.in OTC.
- W kosztach terapii uwzględniono koszt leku Tecvayli, nie uwzględniono kosztów dodatkowych takich jak np. koszty badań diagnostycznych, premedykacji, leczenia działań niepożądanych terapii, hospitalizacji. Ze względu na wysoką cenę leku, inne koszty dodatkowe stanowią niewielką część kosztów całkowitych, co ma niewielki wpływ na ocenę sumaryczną.
- Przyjęto średnią masę ciała pacjenta 70 kg.
- W celu określenia ceny produktu leczniczego Tecvayli przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych. Odnaleziono dwie ceny tj. 1 873,31 USD<sup>31</sup> oraz 5 492,48 EUR<sup>32</sup> dla opakowania 10 mg/ml oraz dwie ceny dla opakowania 90 mg/ml równe: 9 514,93 USD<sup>33</sup> oraz 17 937,45 EUR<sup>34</sup>. Po przeliczeniu

<sup>31</sup> <https://www.drugs.com/price-guide/tecvayli> [data dostępu: 02.02.2023]

<sup>32</sup> <https://pl.everyone.org/tecvayli-teclistamab-cqyv> [data dostępu: 02.02.2023]

<sup>33</sup> <https://www.drugs.com/price-guide/tecvayli> [data dostępu: 02.02.2023]

<sup>34</sup> <https://pl.everyone.org/tecvayli-teclistamab-cqyv> [data dostępu: 02.02.2023]

dostępnych cen na walutę polską do obliczeń wzięto niższe ceny leku tj. 1 873,31 USD oraz 9 514,93 USD.

- Za koszt mg substancji czynnej przyjęto średnią cenę mg substancji czynnej wyliczonej na podstawie cen dwóch dostępnych postaci produktu tj. opakowania 10 mg/ml i 90 mg/ml.
- Oszacowano koszt terapii roczny oraz dla wartości oczekiwanej czasu do progresji w horyzoncie dożywnotnim.
- Do przeliczenia ceny leku z waluty lokalnej, czyli dolarów amerykańskich (USD) na złoty polski (PLN) użyto średniego kursu NBP z dnia 26.01.2023.

### 7.1.2. Dane wejściowe

- Zgodnie z pozyskanymi danymi, cena jednego opakowania produktu Tecvayli 10 mg/ml po przeliczeniu na złoty polski wynosi 8 121,55 PLN, natomiast opakowania 90 mg/ml – 41 251,03 PLN.
- Wyznaczona wartość oczekiwana PFS w horyzoncie dożywnotnim dla teklistamabu wyniosła 16,3 miesiąca (95% CI: 12,7; 20,3) tj. 1,36 roku (95% CI: 1,06; 1,70).

Tabela 17. Dane wejściowe

| Założenie                            | Wartość          |                  |                     | Źródło  |
|--------------------------------------|------------------|------------------|---------------------|---|
|                                      | Dawka startowa 1 | Dawka startowa 2 | Dawka podtrzymująca |   |
| Średni kurs NBP za 1 USD [PLN]       | 4,3354           |                  |                     | <a href="https://www.nbp.pl/home.aspx?f=kursy/kursya.html">https://www.nbp.pl/home.aspx?f=kursy/kursya.html</a> |
| Dawka zalecana na podanie [mg/kg mc] | 0,06             | 0,3              | 1,5                 | ChPL Tecvayli   |
| Liczba podań w cyklu leczenia [szt.] | 1                | 1                | 1                   | ChPL Tecvayli   |
| Liczba cykli w roku                  | 1                | 1                | 52                  | ChPL Tecvayli   |
| Cena za 1 mg [PLN]                   | 270,17           |                  |                     | <a href="https://www.drugs.com/price-guide/tecvayli">https://www.drugs.com/price-guide/tecvayli</a>             |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

### 7.1.3. Wyniki

Poniżej zaprezentowano oszacowanie rocznych kosztów terapii oraz koszty leczenia w oszacowanym czasie trwania PFS lekiem Tecvayli, zgodnie z dawkowaniem leków opisanym w ChPL.

Tabela 18. Oszacowanie kosztów rocznych oraz oczekiwanego PFS

| Schemat leczenia    | Dawka na 1 podanie [mg] | Cykl [dni] | Liczba podań w cyklu | Liczba cykli w roku | Dawka roczna [mg] | Cena za mg [PLN] | Roczny koszt terapii [PLN] | Koszt terapii w czasie trwania PFS [PLN] |
|---------------------|-------------------------|------------|----------------------|---------------------|-------------------|------------------|----------------------------|--|
| A                   | B                       | C          | D                    | E=CxD               | F=BxE             | G                | H=FxG                      | I=1,36H                                  |
| Dawka startowa 1    | 4,2                     | 1*         | 1                    | 1                   | 4,2               | 270,17           | 1 481 917,03               | 2 012 937,31                             |
| Dawka startowa 2    | 21,0                    | 1*         | 1                    | 1                   | 21,0              |                  |                            |  |
| Dawka podtrzymująca | 105,0                   | 7          | 1                    | 52                  | 5460,0            |                  |                            |  |

\*podanie jednorazowe w ramach schematu stopniowego zwiększania dawki

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Oszacowany roczny koszt terapii jednego pacjenta produktem leczniczym Tecvayli wyniósł prawie 1,5 mln PLN, natomiast koszt leczenia w wyznaczonym czasie trwania PFS wyniósł ponad 2 mln PLN.

## 7.2. Model farmakoekonomiczny

### 7.2.1. Założenia

#### Założenia dotyczące części klinicznej:

- W związku z brakiem komparatora przyjęto założenie, że terapia ta stanowi ostatnią linię leczenia. W grupie hipotetycznego komparatora nieleczonych choroba postępuje w sposób ciągły, czyli PFS wynosi 0. Założono, że okres PFS w grupie leku badanego oznacza czas wstrzymania postępu choroby, co stanowi wartość zysku zdrowotnego. Wobec braku danych przyjęto, że jakość życia w okresie PFS nie jest obniżona w stosunku do populacji generalnej. Przyjęto założenie, że po okresie wstrzymania choroby progresja u osób leczonych przebiega w analogiczny sposób, jak u osób nieleczonych (założenie to jest na korzyść interwencji – stan pacjenta w kolejnych liniach leczenia pogarsza się i należy liczyć się z szybszym przebiegiem choroby).
- Założono, że w grupie hipotetycznego komparatora nie następuje zatrzymanie choroby – PFS=0 i LY=0.
- Przy takich założeniach PFS=LYG.
- Wartość oczekiwaną czasu do progresji estymowano z wykorzystaniem danych dotyczących wartości PFS w kilku punktach czasowych i przy założeniu rozkładu Weibulla.
- Parametry rozkładu Weibulla ( $\alpha$ ,  $\beta$ ) wyznaczono metodą minimalizacji sumy kwadratów błędów (przy pomocy dodatku do programu Microsoft Excel – Solver). Na ich podstawie oszacowano wartość oczekiwaną PFS w horyzoncie dożywotnym, którą przyjęto za korzyść zdrowotną wyrażoną w LY.

#### Założenia dotyczące części ekonomicznej:

- Zgodnie z ChPL Tecvayli założono, że lek będzie przyjmowany jako terapia ciągła, trwająca do progresji choroby.
- Założono, że lek będzie przyjmowany zgodnie z zalecaną dawką 1,5 mg/kg mc., wstrzykiwane podskórnie (s.c.) raz w tygodniu, poprzedzone kolejnymi dawkami startowymi 0,06 mg/kg i 0,3 mg/kg mc.”
- Koszty leku oszacowano zgodnie z metodologią opisaną w rozdziale „Oszacowanie kosztów terapii i komparatora”. Cena produktu leczniczego Tecvayli pochodzi ze źródeł internetowych<sup>35</sup>.
- Nie uwzględniano innych kosztów dodatkowych, takich jak np. koszty badań diagnostycznych, premedykacji, koszty leczenia działań niepożądanych terapii, koszty hospitalizacji. Ze względu na wysoką cenę leku, inne koszty dodatkowe stanowią niewielką część kosztów całkowitych, co ma niewielki wpływ na ocenę sumaryczną.

#### Założenia dla analizy wrażliwości:

- Zakres niepewności przyjęto na podstawie podanych w badaniu wartości 95% przedziału ufności dla wartości PFS w poszczególnych punktach czasowych.
- W ramach analizy wrażliwości oszacowano minimalny i maksymalny koszt terapii, z uwzględnieniem +/- 20% ceny podstawowej ocenianej technologii.

### 7.2.2. Dane wejściowe

Tabela 19. Dane wejściowe

| Założenie                            | Wartość          |                  |                     | Źródło   |
|--------------------------------------|------------------|------------------|---------------------|--|
|                                      | Dawka startowa 1 | Dawka startowa 2 | Dawka podtrzymująca |  |
| Dawka zalecana na podanie [mg/kg mc] | 0,06             | 0,3              | 1,5                 | ChPL Tecvayli  |
| Dawka na jedno podanie [mg]          | 4,2              | 21,0             | 105,0               | Oszacowanie własne na podstawie danych z ChPL Tecvayli |
| Cykl leczenia [dn]                   | 1*               | 1*               | 7                   | ChPL Tecvayli  |
| Liczba podań w cyklu leczenia [szt.] | 1                | 1                | 1                   | ChPL Tecvayli  |
| Liczba cykli w roku                  | 1                | 1                | 52                  | ChPL Tecvayli  |
| Dawka roczna [mg]                    | 4,2              | 21,0             | 5460,0              | Oszacowanie własne na podstawie danych z ChPL Tecvayli |

<sup>35</sup> <https://www.drugs.com/price-guide/tecvayli> [data dostępu: 02.02.2023]

| Założenie                         | Wartość          |                  |                     | Źródło  |
|-----------------------------------|------------------|------------------|---------------------|---|
|                                   | Dawka startowa 1 | Dawka startowa 2 | Dawka podtrzymująca |   |
| Cena za 1 mg [PLN]                | 270,17           |                  |                     | <a href="https://www.drugs.com/price-guide/tecvayli">https://www.drugs.com/price-guide/tecvayli</a> |
| Próg opłacalności (3 x PKB) [PLN] | 175 926          |                  |                     | GUS   |

\*podanie jednorazowe w ramach schematu stopniowego zwiększania dawki

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

### 7.2.3. Wyniki

W poniższej tabeli (Tabela 21) oszacowano wielkość efektu zdrowotnego uzyskanego wskutek zastosowania ocenianej technologii przy powyższych założeniach na korzyść interwencji.

**Tabela 20. Oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny**

| Wariant                              | Interwencja [LY] | Hipotetyczny komparator [LY] | LYG         |
|--------------------------------------|------------------|------------------------------|-------------|
| Optymistyczny (górną granicą 95% CI) | 1,70             | 0                            | 1,70        |
| <b>Oczekiwany</b>                    | <b>1,36</b>      | <b>0</b>                     | <b>1,36</b> |
| Pesymistyczny (dolną granicą 95% CI) | 1,06             | 0                            | 1,06        |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Poniżej zaprezentowano oszacowanie rocznych kosztów terapii lekiem Tecvayli, w wariantach +/- 20% ceny podstawowej ocenianej technologii oraz kosztów uzyskania spodziewanego efektu zdrowotnego, odpowiadającemu oszacowanej wartości oczekiwanej PFS zgodnie z powyższymi założeniami.

**Tabela 21. Oszacowanie rocznych kosztów terapii**

| Wariant                                 | Interwencja [PLN]   | Hipotetyczny komparator [PLN] | Różnica kosztów [PLN] |
|---|---------------------|-------------------------------|-----------------------|
| Minimalny (-20% podstawowej ceny leku)  | 1 185 534 zł        | 0                             | 1 185 534 zł          |
| <b>Średni (cena podstawowa leku)</b>    | <b>1 481 917 zł</b> | <b>0</b>                      | <b>1 481 917 zł</b>   |
| Maksymalny (+20% podstawowej ceny leku) | 1 778 300 zł        | 0                             | 1 778 300 zł          |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

**Tabela 22. Oszacowanie kosztów uzyskania spodziewanego efektu zdrowotnego (odpowiadającemu oszacowanej wartości oczekiwanej PFS= 1,37 lat)**

| Wariant                                  | Interwencja [PLN] | Hipotetyczny komparator [PLN] | Różnica kosztów [PLN] |
|--|-------------------|-------------------------------|-----------------------|
| Minimalny (-20% podstawowej ceny leku)   | 1 610 592         | 0                             | 1 610 592             |
| <b>Oczekiwany (cena podstawowa leku)</b> | <b>2 013 240</b>  | <b>0</b>                      | <b>2 013 240</b>      |
| Maksymalny (+20% podstawowej ceny leku)  | 2 415 888         | 0                             | 2 415 888             |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Poniższa tabela przedstawia oszacowanie inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów i jego porównanie z aktualnym progmem efektywności kosztów, wynoszącym 175 926 PLN<sup>36</sup>.

<sup>36</sup> Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 28 października 2022 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2018–2020 w Monitorze Polskim (M.P. 2022 poz. 1039) (<https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WMP20220001039/O/M20221039.pdf>) [dostęp: 02.02.2023], zgodnie z którym wartość produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2018–2020 w Polsce określona została na kwotę 58 642 zł, wobec czego wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 175 926 zł (3\*58 642 zł) do czasu ogłoszenia kolejnego obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego w przedmiotowym zakresie.

**Tabela 23. Oszacowanie inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów**

| Współczynnik efektywności kosztów dla stałego efektu zdrowotnego (wartość oczekiwana PFS=LYG) przy zmianie kosztów |                  |             | Współczynnik efektywności kosztów dla stałego kosztu (oczekiwany koszt) przy zmianie efektów zdrowotnych (wartość oczekiwana PFS=LYG) |                  |             |                            |                                  |
|--|------------------|-------------|---|------------------|-------------|----------------------------|----------------------------------|
| Horyzont dożywni   | ICER [PLN/LYG]   | ICER/próg   | Horyzont dożywni  | ICER [PLN/LYG]   | ICER/próg   | Korzyść zdrowotna za 3 PKB | % ceny leku – efektywne kosztowo |
| Dla minimalnego kosztu   | 1 185 534        | 6,74        | Dla optymistycznego LYG   | 1 187 636        | 6,75        | -                          | -                                |
| <b>Dla oczekiwanego kosztu</b>   | <b>1 481 917</b> | <b>8,42</b> | <b>Dla oczekiwanego LYG</b>   | <b>1 481 917</b> | <b>8,42</b> | <b>0,1187</b>              | <b>11,87%</b>                    |
| Dla maksymalnego kosztu  | 1 778 300        | 10,11       | Dla pesymistycznego LYG   | 1 902 916        | 10,82       | -                          | -                                |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

#### Podsumowanie:

Przy założeniu, że okres PFS w grupie interwencji oznacza czas wstrzymania postępu choroby, co stanowi wartość zysku zdrowotnego, a w grupie hipotetycznego komparatora nieleczonych choroba postępuje w sposób ciągły, czyli PFS wynosi 0, przyjęto, że oszacowana oczekiwana wartość PFS dla ocenianej technologii jest równa LYG.

W związku z powyższym oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia w horyzoncie dożywnim wyniósł:

- w wariancie oczekiwanym: 1,36 LYG;
- w wariancie optymistycznym: 1,70 LYG (górną granicą 95% CI);
- w wariancie pesymistycznym: 1,06 LYG (dolną granicą 95% CI).

Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER w horyzoncie dożywnim wyniósł ok. 1,5 mln PLN/LYG, przekraczając próg opłacalności kosztowej prawie 9 razy (11,97% ceny efektywne kosztowo).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono dla różnych wariantów inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów. ICER zależny od zmiany kosztów dla stałego oczekiwanego efektu zdrowotnego mieścił się w zakresie ok. 1,2 – 1,8 mln PLN/LYG w horyzoncie dożywnim i przekraczał aktualny próg efektywności kosztowej o ok. 7 – 10 razy.

ICER zależny od zmiany efektów zdrowotnych przy założeniu stałego oczekiwanego kosztu mieścił się w zakresie ok. 1,2 mln – 1,9 mln PLN/LYG w horyzoncie dożywnim (próg przekroczony ok. 7 – 11 razy).

Oszacowane wartości ICER wielokrotnie przekraczają próg refundacyjny, wskazując na zbyt wysoką cenę w stosunku do oferowanych, w dodatku niepewnych, korzyści zdrowotnych.

Nieemożliwe jest porównanie otrzymanych wyników z wynikami analiz farmakoeconomicznych przeprowadzonych przez inne agencje ze względu na ich brak lub nieodnalezienie.

#### *Komentarz analityków:*

*W ramach oceny technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności na rok 2023, w analogicznym wskazaniu jak opisywany w niniejszym raporcie lek Tecvayli, ocenie podlegają dwie inne technologie lekowe tj.: Carvykti oraz Pepaxti. Ze względu na tożsamy wskazanie stanowią one technologie komparatywne. Z tego względu zdecydowano się na zestawienie danych otrzymanych w ramach analiz ekonomicznych wszystkich trzech leków.*

*Wyżej wymienione leki porównano z lekiem ocenianym w ramach oceny technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności na rok 2022, tj. Abecma. Wskazanie Abecma jest tożsamy ze wskazaniem dla leków Tecvayli, CARVYKTI oraz Pepaxti.*



**Tabela 24. Zestawienie oszacowanych kosztów dla leku Tecvyli, Carvykti oraz Pepaxti**

|   | Tecvyli      | Carvykti     | Pepaxti | Abecma |
|---|--------------|--------------|---------|--------|
| Koszt za 1 mg [PLN]   | 270,17       | *            |         | **     |
| Dawka roczna [mg]   | 5485,2       |              | 520     |        |
| Oszacowany średni roczny koszt terapii [PLN]                  | 1 481 917,03 | 2 128 241,00 |         |        |
| Wartość oczekiwana PFS [lata]                                 | 1,37         | 1,92         | 0,39    | ***    |
| Oszacowany średni koszt terapii w horyzoncie dożywności [PLN] | 2 013 240    | 2 128 241    |         | ***    |
| Oczekiwany ICER w horyzoncie dożywności [PLN/LYG]             | 1 481 917    | 2 128 241    |         | ***    |
| Oczekiwany ICER/próg w horyzoncie dożywności                  | 8,42         | 11,40        |         | ***    |

\* Dawka docelowa wynosi  $0,75 \times 10^6$  CAR-dodatnich żywności limfocytów T na kg masy ciała (nie przekraczając  $1,0 \times 10^8$  CAR-dodatnich żywności limfocytów T).

\*\* Dawka docelowa wynosi  $420 \times 10^6$  żywności limfocytów T z ekspresją receptora CAR, przy czym zakres wynosi 260 do  $500 \times 10^6$  żywności limfocytów T z ekspresją receptora CAR.

\*\*\* brak danych

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Oszacowane zyskane lata życia (ang. *life years gained, LYG*) wynoszą odpowiednio: 1,37 dla leku Tecvyli, 1,92 dla leku Carvykti oraz 0,39 w przypadku leku Pepaxti. Obliczony na podstawie dostępnych cen leków średni roczny koszt terapii dla ocenianych technologii wynosi ok. 1,5 mln PLN dla leku Tecvyli, ok. 2 mln PLN w przypadku leku Carvykti oraz [redacted] dla leku Pepaxti. Oszacowany średni koszt terapii w horyzoncie dożywności dla leku Carvykti oraz Tecvali wynosi ok. 2 mln PLN, natomiast dla leku Pepaxti [redacted].

Oszacowany koszt leku Abecma to [redacted]. Ze względu na brak wartości oczekiwanej PFS, nie oszacowano średniego kosztu terapii w horyzoncie dożywności, ICER oraz ICER/próg.

W ramach programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na szpiczaka mnogiego (ICD-20: C90.0)” dostępnych jest 9 schematów, jednak odstąpiono od ich analizy kosztowej, ze względu na brak schematu rekomendowanego w tożsamym wskazaniu co lek Tecvyli.

### 7.3. Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoeconomicznej Tecvyli w przedmiotowym wskazaniu, przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 02.01.2023 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.2.

W wyniku zastosowanej strategii w bazie informacji Medline (przez PubMed) nie odnaleziono publikacji spełniających zdefiniowane warunki wyszukiwania.

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

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <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>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

W wyniku przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA nie odnaleziono analiz ekonomicznych.

Podsumowanie:

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

#### 7.4. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

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

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <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>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 02.01.2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Tecvayli, teclistamab. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 25. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Tecvayli**

| Organizacja, rok, kraj/region/zasięg, link  | Wskazanie  | Wynik oceny          | Treść i uzasadnienie  |
|---|--|----------------------|---|
| <b>National Institute for Health and Care Excellence, NICE, 2022, Wielka Brytania,</b><br><a href="https://www.nice.org.uk/guidance/nddevelopment/gid-ta10968">https://www.nice.org.uk/guidance/nddevelopment/gid-ta10968</a><br>[dostęp: 02.01.2023]   | W leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego po 3 terapiach.<br><br><i>For treating relapsed or refractory multiple myeloma after 3 therapies.</i>   | W trakcie.           | Nie podano przewidywanej daty publikacji.   |
| <b>The All Wales Medicines Strategy Group, AWMSG, 2022, Walia,</b><br><a href="https://awtc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/teclistamab-tecvayli/">https://awtc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/teclistamab-tecvayli/</a><br>[dostęp: 02.01.2023] | Monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, u których wykazano progresję choroby podczas ostatniej terapii<br><br><i>Monotherapy for the treatment of adult patients with relapsed and refractory multiple myeloma, who have received at least three prior therapies, including an immunomodulatory agent, a proteasome inhibitor, and an anti-CD38 antibody and have demonstrated disease progression on the last therapy</i> | Odstąpiono od oceny. | Odstąpiono od oceny ze względu na prowadzoną ocenę przez NICE.<br><i>Excluded due to NICE appraisal</i> |

| Organizacja, rok, kraj/region/zasięg, link  | Wskazanie   | Wynik oceny                 | Treść i uzasadnienie  |
|---|---|-----------------------------|---|
| <p><b>National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE, 2022, Irlandia,</b><br/> <a href="https://www.ncpe.ie/drugs/teclista/mab-tecvayli-hta-id-22064/">https://www.ncpe.ie/drugs/teclista/mab-tecvayli-hta-id-22064/</a><br/> [dostęp: 02.01.2023]</p>   | <p>Monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, u których wykazano progresję choroby ostatnia terapia.</p> <p><i>Monotherapy for the treatment of adult patients with relapsed and refractory multiple myeloma, who have received at least three prior therapies, including an immunomodulatory agent, a proteasome inhibitor, and an anti-CD38 antibody and have demonstrated disease progression on the last therapy.</i></p>  | <p>W trakcie.</p>           | <p>Nie podano przewidywanej daty publikacji.</p>  |
| <p><b>Haute Autorité de Santé, HAS, 2022, Francja,</b><br/> <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-09/tecvayli-teclistamab_ap103_decision_et_a_vis_ct.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-09/tecvayli-teclistamab_ap103_decision_et_a_vis_ct.pdf</a><br/> [dostęp: 02.01.2023]</p> | <p>W monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym środek immunologiczny – modulator, inhibitora proteasome i przeciwciała anti-CD38, u którego doszło do progresji choroby podczas ostatniego leczenia, kiedy wyczerpano wszystkie możliwości terapeutyczne (z wyłączeniem terapii komórkowych), za radą multidyscyplinarnego spotkania konsultacyjnego (fr. RCP).</p> <p><i>En monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immuno-modulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement, lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées (hors thérapies cellulaires), sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).</i></p> | <p>Pozytywna warunkowa.</p> | <p>Komitet ds. Przejrzystości (fr. CT) uznał, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Wskazanie, o którym mowa we wniosku, stanowi poważną, rzadką chorobę powodującą niesprawność. Szpiczak może być odpowiedzialny za bolesną chorobę kości, prawdopodobnie związaną z hiperkalcemią lub uciskowymi powikłaniami neurologicznymi (uszkodzenie rdzenia kręgowego lub kości ogonowej). Liczbę przypadków zachorowań na szpiczaka mnogiego we Francji oszacowano na 5442 pacjentów w 2018 roku.</li> <li>- Nie ma odpowiedniego leczenia, ponieważ komparatory są objęte ograniczoną dostępnością, niedostępnością lub podlegają zasadzie indywidualnego dostępu.</li> <li>- Ponieważ choroba jest ciężka, rzadka i powodująca niepełnosprawność, a nie ma odpowiedniego leczenia, nie można opóźnić wdrożenia leczenia.</li> <li>- Zakłada się, że ten lek jest innowacyjny. Jest to nowa metoda leczenia, która prawdopodobnie przyniesie pacjentom istotną zmianę pod względem skuteczności w wybranym wskazaniu, pomimo profilu bezpieczeństwa charakteryzującego się wysoką hematotoksycznością, występowaniem zespołu uwalniania cytokin (CRS), który w większości przypadków ma niski stopień, ryzykiem infekcyjnym (zakażenia atypowymi zarazkami) oraz neurotoksycznością. Lek zaspokaja niedostatecznie zaspokojoną potrzebę medyczną i posiada odpowiedni plan rozwoju.</li> </ul> <p><i>La commission de la transparence (CT) a considéré que:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante. Le myélome peut être responsable d'une maladie osseuse douloureuse, éventuellement associée à une hypercalcémie ou des complications neurologiques compressives (atteinte de la moelle épinière ou de la queue de cheval). Le nombre de cas incidents de myélome</i></li> </ul> |

| Organizacja, rok, kraj/region/zasięg, link  | Wskazanie   | Wynik oceny       | Treść i uzasadnienie  |
|---|---|-------------------|---|
|   |   |                   | <p><i>multiple en France a été estimé à 5 442 patients en 2018.</i></p> <p><i>- Il n'existe pas de traitement approprié puisque les comparateurs font l'objet d'une accessibilité limitée, sont indisponibles ou font l'objet d'accès compassionnel.</i></p> <p><i>- Dans la mesure où la maladie est grave, rare et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.</i></p> <p><i>- Ce médicament est présumé innovant. Il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge qui est susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité dans l'indication retenue, malgré un profil de tolérance marqué par une forte hématotoxicité, la survenue d'un syndrome de relargage des cytokines (SRC), de faible grade dans la majorité des cas, un risque infectieux (infections à des germes atypiques) et une neurotoxicité. Le médicament comble un besoin médical insuffisamment couvert et il dispose d'un plan de développement adapté.</i></p> <p>Ten zastrzeżony produkt leczniczy należy do kategorii produktów leczniczych wydawanych na receptę z ograniczeniami, na warunkach przewidzianych w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu.</p> <p><i>Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription restreinte, dans les conditions prévues par son autorisation de mise sur le marché.</i></p> <p>Niniejsze zezwolenie jest uzależnione od przestrzegania protokołu dotyczącego stosowania terapeutycznego i gromadzenia danych.</p> <p><i>La présente autorisation est subordonnée au respect du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données.</i></p> <p>Niniejsze zezwolenie jest ważne przez okres jednego roku od daty ogłoszenia. Może zostać odnowione na warunkach przewidzianych w kodeksie zdrowia publicznego.</p> <p><i>La présente autorisation est valable pour une durée de 1 an à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues du code de la santé publique.</i></p> |
| <p><b>Zorginstituut Nederland, 2022, Niderlandy,</b><br/> <a href="https://www.horizonscangeneesmiddelen.nl/nieuws/advies-over-sluisplaatsing-tecvayli-en-tecartus">https://www.horizonscangeneesmiddelen.nl/nieuws/advies-over-sluisplaatsing-tecvayli-en-tecartus</a><br/> [dostęp: 02.01.2023]</p> | <p>W monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anty-CD38, i u których wykazano progresję choroby podczas ostatniej terapii.</p> <p><i>Als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met</i></p> | <p>W trakcie.</p> | <p>Lek Tecvayli znajduje się na liście leków do przeglądu w ramach blokady dla drogich leków (nl. <i>sluis voor dure geneesmiddelen</i>).</p> <p>W blokadzie umieszczane są tylko leki lub zabiegi o wysokiej cenie lub wysokim ryzyku finansowym. Lek kwalifikuje się do blokady, jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Koszty leku stosowanego w leczeniu jednego lub więcej nowych wskazań w Niderlandach przekraczają 40 mln</li> </ul>   |

| Organizacja,<br>rok, kraj/region/zasięg, link  | Wskazanie   | Wynik oceny       | Treść i uzasadnienie  |
|--|---|-------------------|---|
|  | <i>recidiverende en refractaire multipel myeloom, die ten minste drie eerdere therapieën hebben gekregen, waaronder een immunomodulerend middel, een proteasoomremmer en een anti-CD38-antilichaam en die bij de laatste therapie ziekteprogressie hebben aangetoond.</i> |                   | <p>EUR rocznie. W tym przypadku wszystkie nowe wskazania są umieszczane w blokadzie.</p> <p>- Koszty leku dla nowego wskazania na jednego pacjenta wynoszą co najmniej 50 000 EUR rocznie i wynoszą łącznie co najmniej 10 mln EUR. W tym przypadku tylko nowe wskazanie jest umieszczane w blokadzie.</p> <p>W ramach blokady mowa ty ko o kosztach leku. Pozostałe koszty leczenia, takie jak pobyt w szpitalu, zostaną zwrócone przez ubezpieczyciela zdrowotnego.</p> <p><i>Alleen geneesmiddelen of behandelingen met een hoge prijs of groot financieel risico worden in de sluis geplaatst. Een middel komt in aanmerking voor de pakketsluis als:</i></p> <p>- <i>De kosten voor een geneesmiddel voor de behandeling van 1 of meerdere nieuwe indicaties in heel Nederland meer dan € 40 miljoen per jaar zijn. In dit geval worden alle nieuwe indicaties in de sluis geplaatst.</i></p> <p>- <i>De kosten van het geneesmiddel voor een nieuwe indicatie per patiënt jaarlijks € 50.000 of meer zijn en in totaal € 10 miljoen of meer per jaar bedragen. In dit geval wordt alleen de nieuwe indicatie in de sluis geplaatst.</i></p> <p><i>Alleen de verstrekking van het geneesmiddel gaat in de sluis. De overige onderdelen van de behandeling, zoals opname in het ziekenhuis, zal de zorgverzekeraar vergoeden.</i></p> |
| <p><b>Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, 2022, Szwecja,</b><br/> <a href="https://www.tlv.se/lakemedelsforetag/klin-klakemedelsuppdraget/pagaende-halsoekonomiska-bedomningar.html?query=tecvayli">https://www.tlv.se/lakemedelsforetag/klin-klakemedelsuppdraget/pagaende-halsoekonomiska-bedomningar.html?query=tecvayli</a><br/> [dostęp: 02.01.2023]</p> | <p>W leczeniu szpiczaka mnogiego.<br/> <i>Vid behandling av multipelt Myelom.</i></p>   | <p>W trakcie.</p> | <p>Nie podano przewidywanej daty publikacji.</p>  |

Zródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie stron internetowych podanych w powyższej tabeli.

#### Podsumowanie:

Francuski HAS w warunkowo pozytywnej rekomendacji określił warunki objęcia refundacją ocenianą technologię lekową, jak również zdefiniował czas przyznania pozwolenia na refundację. Jednocześnie stwierdził, że oceniany lek jest innowacyjny i zaspokaja niezaspokojoną potrzebę zdrowotną. Dodatkowo cztery odnalezione postępowania refundacyjne są w trakcie procedowania. W jednym (walijskim) odstąpiono od oceny ze względu na trwającą ocenę NICE.

### 7.5. Podsumowanie oceny ekonomicznej

Przeprowadzone analizy wskazują, że roczny koszt terapii lekiem Tecvayli dla jednego pacjenta wyniósłby prawie 1,5 mln PLN, a koszt leczenia w oszacowanej wartości oczekiwanej PFS wyniósłby ponad 2 mln PLN.

Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER w horyzoncie dożywotnym wyniósł ok. 1,5 mln PLN/LYG, przekraczając próg opłacalności kosztowej prawie 9 razy (11,97% ceny efektywne kosztowo).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono dla różnych wariantów inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów. W ramach analizy wrażliwości testowano warianty minimalne i maksymalne z uwzględnieniem +/- 20% rocznego kosztu ocenianej technologii.

ICER zależny od zmiany kosztów dla stałego oczekiwanego efektu zdrowotnego w horyzoncie dożywotnim mieścił się w zakresie ok. 1,2 – 1,8 mln PLN/LYG i przekraczał aktualny próg efektywności kosztowej o ok. 7 – 10 razy.

ICER zależny od zmiany efektów zdrowotnych przy założeniu stałego oczekiwanego kosztu mieścił się w zakresie ok. 1,2 mln – 1,9 mln PLN/LYG w horyzoncie dożywotnim (próg przekroczone ok. 7 – 11 razy).

W wyniku wyszukiwania analiz farmakoekonomicznych zagranicznych agencji i organizacji HTA nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla leku Tecvayli.

W wyniku wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla ocenianej technologii lekowej odnaleziono 4 informacje o aktualnie procedowanych postępowaniach refundacyjnych (Wielka Brytania, Irlandia, Niemcy oraz Szwecja). Francuski HAS wydał warunkowo pozytywną rekomendację dotyczącą ocenianej technologii lekowej na okres jednego roku z możliwością odnowienia zezwolenia. W przypadku walijskiego AWMSG odstąpiono od oceny ze względu na trwającą ocenę NICE.

Niepewności dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii oraz wysoka cena produktu wpływają na nieefektywność kosztową terapii. Aby terapia była opłacalna konieczna jest redukcja ceny leku.

## 8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

### 8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

- Badanie jednoramienne, otwarte, bez grupy kontrolnej, I/II fazy.
- Pierwszorzędowy punkt końcowy nie dotyczył przeżycia całkowitego (OS), ani przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS).
- Brak długoterminowych danych dotyczących całkowitego przeżycia i przeżycia wolnego od progresji, oraz czasu trwania odpowiedzi na leczenie, a dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone.
- Brak wyników dotyczących jakości życia w publikacji naukowej.
- Populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i wieku, co wiąże się z niepewnością związaną z uważaniem jej za grupę reprezentatywną dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistych.

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

- Badanie nie było prowadzone w Polsce.
- 81,2% uczestników badania stanowiły osoby rasy białej.
- Odsetek zrekrutowanych kobiet i mężczyzn do badania wynosił odpowiednio 41,8% i 58,2%.

### 8.3. Niepewność dodatkowych danych

- Możliwe przeszacowanie docelowej populacji (wyliczenia należy traktować jako górną granicę oszacowania populacji docelowej).

### 8.4. Niepewność założeń modelu ekonomicznego

- Badanie rejestracyjne 64007957MMY1001 (MajesTEC-1) jest badaniem jednoramiennym, nie dostarczającym danych porównawczych do oceny korzyści wynikających z zastosowania leku.
- Koszt terapii lekiem Tecvayli w czasie trwania PFS oszacowano na 2 013 240 PLN. Oszacowane koszty roczne na jednego pacjenta przekraczają wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ponad 8 razy.

### 8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

Nie dotyczy

### 8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

Wymienione ograniczenia w znacznym stopniu mogą wpływać na niepewności oszacowań skuteczności klinicznej, umożliwiając jednocześnie zastosowanie stworzonego przez Agencję modelu farmakoekonomicznego.

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

### **9.1. Populacja docelowa**

Osoby dorosłe 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.

### **9.2. Wskaźniki oceny efektywności**

- Ogólny odsetek odpowiedzi (ORR) tj. odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w postaci rygorystycznej odpowiedzi całkowitej (sCR), odpowiedzi całkowitej (CR), bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (VGPR) lub odpowiedzi częściowej (PR).
- Śmiertelność – przeżycie całkowite (OS) tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
- Przeżycie bez progresji choroby (PFS) tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
- Czas trwania odpowiedzi (DoR) tj. czas od daty pierwszej odpowiedzi częściowej (PR) do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
- Jakość życia tj. wyniki zgłaszane przez pacjentów - zmiany w stosunku do wartości wyjściowych w ogólnej jakości życia, objawach i funkcjonowaniu.

### **9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne**

Dla wszystkich leczonych pacjentów:

- Odsetek pacjentów z potwierdzoną sCR + CR + VGPR + PR (ORR) – 63,0% leczonych.
- Odsetek pacjentów z potwierdzoną sCR (ORR) – 32,7% leczonych.
- Odsetek pacjentów z potwierdzoną CR (ORR) – 6,7% leczonych.
- Odsetek pacjentów z potwierdzoną VGPR (ORR) – 19,4% leczonych.
- Odsetek pacjentów z potwierdzoną PR (ORR) – 4,2% leczonych.
- Mediana OS – 18,3 miesiąca.
- Mediana PFS – 11,3 miesiąca.
- Mediana DoR – 18,4 miesiąca.



## 10. PIŚMIENNICTWO

| Badania pierwotne i wtórne   |   |
|--|---|
| Girgis S. et al.   | Translational Modeling Predicts Efficacious Therapeutic Dosing Range of Teclistamab for Multiple Myeloma, Targeted Oncology (2022) 17:433–439   |
| Moreau P. et al.   | Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2022 Aug 11;387(6):495-505.   |
| Usmani S. et al.   | Teclistamab, a B-cell maturation antigen × CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (MajesTEC-1): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1 study, Lancet 2021; 398: 665–74   |
| Rekomendacje kliniczne i finansowe   |   |
| The All Wales Medicines Strategy Group, AWMSG, 2022, Walia                     | <a href="https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/teclistamab-tecvayli/">https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/teclistamab-tecvayli/</a>   |
| EHA-ESMO, 2021   | <a href="https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2820%2943169-2">https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2820%2943169-2</a>   |
| Haute Autorité de Santé, HAS, 2022, Francja                                    | Décision n°2022.0294/DC/SEM du 8 septembre 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité TECVAYLI (teclistamab)<br><a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-09/tecvayli-teclistamab_ap103_decision_et_avis_ct.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-09/tecvayli-teclistamab_ap103_decision_et_avis_ct.pdf</a>  |
| IMWG, 2021   | P. Moreau et al., Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group, The Lancet Oncology (2021) 22:3, e105-e118<br><a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204520307567/">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204520307567/</a>  |
| KRN  | <a href="http://onkologia.org.pl/">http://onkologia.org.pl/</a>   |
| National Institute for Health and Care Excellence, NICE, 2022, Wielka Brytania | <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10968">https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10968</a>   |
| NCCN, 2022   | NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Multiple Myeloma Version 3.2023 – December 8, 2022<br><a href="https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf">https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf</a>  |
| National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE, 2022, Irlandia                    | <a href="https://www.ncpe.ie/drugs/teclistamab-tecvayli-hta-id-22064/">https://www.ncpe.ie/drugs/teclistamab-tecvayli-hta-id-22064/</a>   |
| PGSz, 2022   | <a href="https://hematoonkologia.pl/polska-grupa-szpiczakowa/zalecenia/id/5749-zalecenia-polskiej-grupy-szpiczakowej-dotyczace-rozpoznawania-i-leczenia-szpiczaka-plazmocytowego-oraz-innych-dyskrazji-plazmocytowych-na-rok-2022-23-dostepne-on-line">https://hematoonkologia.pl/polska-grupa-szpiczakowa/zalecenia/id/5749-zalecenia-polskiej-grupy-szpiczakowej-dotyczace-rozpoznawania-i-leczenia-szpiczaka-plazmocytowego-oraz-innych-dyskrazji-plazmocytowych-na-rok-2022-23-dostepne-on-line</a> |
| PTOK, 2020   | Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, tom 2, rozdział 2.9, str. 310-340<br><a href="http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.9.%20Szpiczak_plazmocytowy_200520.pdf">http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.9.%20Szpiczak_plazmocytowy_200520.pdf</a>   |
| Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, 2022, Szwecja                     | <a href="https://www.tlv.se/lakemedelsforetag/kliriklakemedelsuppdraget/pagaende-halsoekonomiska-bedomningar.html?query=tecvayli">https://www.tlv.se/lakemedelsforetag/kliriklakemedelsuppdraget/pagaende-halsoekonomiska-bedomningar.html?query=tecvayli</a>   |
| Zorginstituut Nederland, 2022, Niderlandy                                      | Advies over sluisplaatsing Tecvayli en Tecartus, 16.09.2022<br><a href="https://www.horizonscangeneesmiddelen.nl/nieuws/advies-over-sluisplaatsing-tecvayli-en-tecartus">https://www.horizonscangeneesmiddelen.nl/nieuws/advies-over-sluisplaatsing-tecvayli-en-tecartus</a>  |
| Pozostałe publikacje   |   |
| AOTMiT, AWA 2022   | Wniosek o objęcie refundacją leku Emluciti (elotuzumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytowego (ICD-10: C90.0)” Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4231.28.2022<br><a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/044/AWA/2022%2008%2003%20AWA%20OT.4231.28.2022%20Emluciti%20BIP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/044/AWA/2022%2008%2003%20AWA%20OT.4231.28.2022%20Emluciti%20BIP.pdf</a>                                 |
| AOTMiT, TLI 2020   | Blenrep (belantamab mafodotin) we wskazaniu: szpiczak mnogi u pacjentów po co najmniej czterech liniach leczenia (ICD-10 C90.0) Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 004/2020<br><a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2020_004.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2020_004.pdf</a>  |
| AOTMiT ORP nr 25/2022  | <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2022/ORP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2022/ORP.pdf</a>   |
| AOTMiT ORP nr 35/2021  | <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/ORP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/ORP.pdf</a>   |
| BioMedTracker  | <a href="https://www.biomedtracker.com/">https://www.biomedtracker.com/</a>   |

|   |   |
|---|---|
| <b>ClinicalTrials</b>                                   | <a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a><br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03145181">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03145181</a><br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04557098">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04557098</a><br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05243797?term=teclistamab&amp;cond=Myeloma+Multiple&amp;draw=2&amp;rank=1">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05243797?term=teclistamab&amp;cond=Myeloma+Multiple&amp;draw=2&amp;rank=1</a><br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05552222?term=teclistamab&amp;cond=Myeloma+Multiple&amp;draw=2&amp;rank=2">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05552222?term=teclistamab&amp;cond=Myeloma+Multiple&amp;draw=2&amp;rank=2</a><br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05083169?term=teclistamab&amp;cond=Myeloma+Multiple&amp;draw=2&amp;rank=4">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05083169?term=teclistamab&amp;cond=Myeloma+Multiple&amp;draw=2&amp;rank=4</a><br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05572229?term=teclistamab&amp;cond=Myeloma+Multiple&amp;draw=2&amp;rank=5">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05572229?term=teclistamab&amp;cond=Myeloma+Multiple&amp;draw=2&amp;rank=5</a><br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05572515?term=teclistamab&amp;cond=Myeloma+Multiple&amp;draw=2&amp;rank=6">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05572515?term=teclistamab&amp;cond=Myeloma+Multiple&amp;draw=2&amp;rank=6</a><br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04722146?term=teclistamab&amp;cond=Myeloma+Multiple&amp;draw=2&amp;rank=7">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04722146?term=teclistamab&amp;cond=Myeloma+Multiple&amp;draw=2&amp;rank=7</a><br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04586426?term=teclistamab&amp;cond=Myeloma+Multiple&amp;draw=2&amp;rank=8">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04586426?term=teclistamab&amp;cond=Myeloma+Multiple&amp;draw=2&amp;rank=8</a><br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05338775?term=teclistamab&amp;cond=Myeloma+Multiple&amp;draw=2&amp;rank=9">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05338775?term=teclistamab&amp;cond=Myeloma+Multiple&amp;draw=2&amp;rank=9</a><br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05469893?term=teclistamab&amp;cond=Myeloma+Multiple&amp;draw=2&amp;rank=10">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05469893?term=teclistamab&amp;cond=Myeloma+Multiple&amp;draw=2&amp;rank=10</a><br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04557098?term=teclistamab&amp;cond=Myeloma+Multiple&amp;draw=2&amp;rank=12">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04557098?term=teclistamab&amp;cond=Myeloma+Multiple&amp;draw=2&amp;rank=12</a><br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04108195?term=teclistamab&amp;cond=Myeloma+Multiple&amp;draw=2&amp;rank=13">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04108195?term=teclistamab&amp;cond=Myeloma+Multiple&amp;draw=2&amp;rank=13</a><br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03145181?term=teclistamab&amp;cond=Myeloma+Multiple&amp;draw=2&amp;rank=14">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03145181?term=teclistamab&amp;cond=Myeloma+Multiple&amp;draw=2&amp;rank=14</a><br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04696809?term=teclistamab&amp;cond=Myeloma+Multiple&amp;draw=2&amp;rank=15">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04696809?term=teclistamab&amp;cond=Myeloma+Multiple&amp;draw=2&amp;rank=15</a><br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05231629?term=teclistamab&amp;cond=Myeloma+Multiple&amp;draw=2&amp;rank=16">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05231629?term=teclistamab&amp;cond=Myeloma+Multiple&amp;draw=2&amp;rank=16</a> |
| <b>Drugs</b>  | <a href="https://www.drugs.com/price-guide/tecvayli">https://www.drugs.com/price-guide/tecvayli</a>   |
| <b>EMA, Assessment report, Carvykti</b>                 | <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/carvykti-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/carvykti-epar-public-assessment-report_en.pdf</a>   |
| <b>EMA, Assessment report, Tacvayli</b>                 | <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecvayli-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecvayli-epar-public-assessment-report_en.pdf</a>   |
| <b>EMA, Assessment report, Pepaxti</b>                  | <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pepaxti-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pepaxti-epar-public-assessment-report_en.pdf</a>   |
| <b>EMA, ChPL, Tacvayli</b>                              | <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecvayli-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecvayli-epar-product-information_pl.pdf</a>   |
| <b>EudraVigilance</b>                                   | <a href="https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html">https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html</a>   |
| <b>Everyone.org</b>                                     | <a href="https://pl.everyone.org/tecvayli-teclistamab-cqyv">https://pl.everyone.org/tecvayli-teclistamab-cqyv</a>   |
| <b>FAERS</b>  | <a href="https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis">https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis</a>   |
| <b>Global Burden of Disease (GBD)</b>                   | <a href="https://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2019-disability-weights">https://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2019-disability-weights</a><br><a href="https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/">https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/</a>  |
| <b>Globocan</b>   | <a href="https://gco.iarc.fr/">https://gco.iarc.fr/</a>   |
| <b>Ghanem B., Shu L.</b>                                | The <i>Economic Burden of CAR T Cell Therapies Ciltacabtagene Autoleucel and Idecabtagene Vicleucel for the Treatment of Adult Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma in the US</i> , wrzesień 2022, <a href="https://doi.org/10.1007/s40259-022-00557-3">https://doi.org/10.1007/s40259-022-00557-3</a>   |
| <b>Gajewski P. (red)</b>                                | <i>Interna Szczeklika</i> , Medycyna Praktyczna, Kraków 2018, s.1843.   |
| <b>Interna Szczeklika</b>                               | <a href="https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.15">https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.15</a> .   |
| <b>NBP</b>  | <a href="https://www.nbp.pl/home.aspx?f=kursy/kursya.html">https://www.nbp.pl/home.aspx?f=kursy/kursya.html</a>   |
| <b>Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21.12.2022</b> | <a href="https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-minister-zdrowia-z-dnia-21-grudnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r">https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-minister-zdrowia-z-dnia-21-grudnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r</a>   |
| <b>URPL</b>   | <a href="http://www.urpl.gov.pl/komunikaty-bezpieczenstwa">http://www.urpl.gov.pl/komunikaty-bezpieczenstwa</a>   |
| <b>VigiAccess</b>                                       | <a href="https://vigiaccess.org/">https://vigiaccess.org/</a>   |

## 11. ZAŁĄCZNIKI

### 11.1. EPAR Tecvayli – wybrane fragmenty

#### Disease or condition

Claimed therapeutic indication Teclistamab as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory multiple myeloma who have received at least three prior therapies including a proteasome inhibitor, an immunomodulatory agent and an anti-CD38 monoclonal antibody.

#### Epidemiology

Multiple Myeloma (MM) is a rare and incurable plasma cell neoplasm which typically affects adults mostly over 60 years of age. The median age at diagnosis is 65–70 years; MM is very rare in patients younger than 40 years old (2% of cases).

MM accounts for 1%-1.8% of all cancers and is the second most common haematological malignancy (after non-Hodgkin's lymphoma [NHL]) with an estimated incidence in Europe of 4.5-6/100 000/year, with approximately 176,404 new MM cases and 117,077 deaths due to MM anticipated in 2020 worldwide (The Global Cancer Observatory 2020).

Multiple Myeloma is characterised by the increased proliferation of malignant monoclonal plasma cells in the bone marrow, with the subsequent bone marrow failure due to replacement of normal bone marrow haematopoiesis, the over-production of monoclonal immunoglobulins (M-protein, either intact immunoglobulins and/or free light chains [FLC]) which could be detected in the serum or urine, and finally the presence of systemic symptoms named as CRAB (hyperCalcemia, Renal impairment, Anaemia and Bone lesions). Increased susceptibility to infections (immunoparesis) and neurological complications are also present (Palumbo 2011).

Based on karyotype, MM is classified as non-hyperdiploid and hyperdiploid, with the latter accounting for 50% to 60% of cases and characterised by trisomies in odd-numbered chromosomes. MM has a heterogeneous progression pathway, with multiple relapses over time, whereby several MM cell subclones coexist at baseline and compete for dominance over time, leading to the evolution of drugresistance clones [Laubach, 2014].

Drug resistance to prior regimens in patients with relapsed/refractory (RR) MM is due to continuous changes in the disease biology, in which a higher proportion of malignant cells are expressing a more aggressive, highly proliferative phenotype over time (Anderson, 2008).

#### Clinical presentation, diagnosis and stage/prognosis

Multiple myeloma, a malignant disorder of the plasma cells characterised by uncontrolled and progressive proliferation of a plasma cell clone, and accounts for approximately 10% of haematological malignancies (Rodriguez-Abreu 2007; Rajkumar 2011). The proliferation of the malignant clonal plasma cells leads to subsequent replacement of normal bone marrow haematopoietic precursors and overproduction of monoclonal paraproteins (M-proteins). Characteristic hallmarks of multiple myeloma include osteolytic lesions, anaemia, increased susceptibility to infections, hypercalcemia, renal insufficiency or failure, and neurological complications (Palumbo 2011). Profound intra-tumoral heterogeneity is observed throughout the disease course but is especially problematic after multiple lines of treatment. The coexistence of different tumour subclones displaying different drug sensitivities contributes to both progression of disease and development of drug resistance (Barlogie 2014).

The criteria for diagnosis of MM as defined by the International Myeloma Working Group (IMWG), requires 10% clonal BM plasma cells or biopsy proven bony or extra-medullary plasmacytoma and evidence of end organ damage that can be attributed to the underlying plasma cell proliferative disorder, or biomarkers of malignancy (60% clonal BM plasma cells or involved/uninvolved serum-free light chain ratio >100 or > 1 focal lesion on magnetic resonance imaging studies).

The course of MM is characterised by a period of disease control after initial therapy followed by progression, typically with subsequently shorter periods of response and relapse with each successive therapy (Moreau, 2017). The treatment of MM has notably progressed with the availability of new drugs and its combinations, such way that survival of patients with newly diagnosed MM has increased from approximately 3 years in the years 1985 to 1998 (Kyle 2003) to 6 to 10 years (Moreau 2015) along the last 15 years. Despite the significant improvement in patients' survival over the past 20 years, only 10%-15% of patients achieve or exceed expected survival compared with the matched general population.

The estimated 5-year survival rate for patients with multiple myeloma is approximately 54% (Cancer.net 2020). With each successive relapse, symptoms return, quality of life worsens, and the chance and duration of response typically decreases. Therefore, there remains a significant and critical unmet need for new therapeutic options directed at alternative mechanisms of action that can better control the disease; provide deeper, more sustained responses; and yield better long-term outcomes including maintenance of HRQoL.

Despite advance in therapy, MM remains incurable. Although autologous stem cell transplant (ASCT) has extended survival in newly diagnosed MM, practically all patients eventually relapse, and with each successive relapse, the chance of response and duration of response typically decreases and ultimately the disease becomes refractory and results in cumulative end organ damage (e.g., renal, cytopenias, infections and bone complications).

### **Management**

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

The choice of therapy in the relapse setting depends on several parameters such as age, performance status, comorbidities, the type, efficacy and tolerance of the previous treatment, the number of prior treatment lines, the available remaining treatment options, the interval since the last therapy and the type of relapse (i.e. clinical versus biochemical relapse; in the case of biochemical relapse, treatment can be delayed). Despite multiple therapeutic options, MM remains incurable. All patients eventually relapse and become refractory to existing treatments. Median OS in patients who have received at least three prior MM lines of therapy and are refractory to both an IMiD and a PI is only 13 months (Kumar 2017). The reported ORR for approved therapies for the population of heavily pre-treated and refractory patients with MM, is approximately 30%. (Tabela 19)

**Tabela 26. Comparison of Efficacy of Therapies for the Treatment of Heavily Pre-treated Relapsed or Refractory Multiple Myeloma**

| Approved Therapies                                       |                        |   |  |                               |
|--|------------------------|---|--|-------------------------------|
| Regimen  | ORR                    | Median PFS (months)   | Median DoR (months)  | Study Name and Reference      |
| Pomalidomide/low dose dexamethasone <sup>a</sup> (n=302) | 31% (POM + LoDex)      | 4.0 (POM + LoDex)   | 7.0 (POM + LoDex)  | Study MM-003; San Miguel 2013 |
| Carfilzomib <sup>a</sup> (n=157)                         | 19.1%                  | 3.7   | 7.2  | FOCUS; Hajek 2017             |
| Daratumumab (n=106)                                      | 29.2%                  | 3.7   | 7.4  | SIRIUS; Lonial 2016           |
| Selinexor/dexamethasone (n=122)                          | 26.2%                  | 3.7   | 4.4  | STORM; Chari 2019             |
| Belantamab mafodotin-blmf (n=97)                         | 32% (2.5 mg/kg cohort) | 2.8 (2.5 mg/kg cohort)  | 11.0 (2.5 mg/kg cohort)  | DREAMM-2 Lonial 2020          |
| Therapies Pending Approval                               |                        |   |  |                               |
| Regimen  | ORR                    | Median PFS (months)   | Median DoR (months)  | Study Name and Reference      |
| Idecabtagene vicleucel <sup>b</sup> (n=128) (bb2121)     | 73%                    | 8.8 (150 × 10 <sup>6</sup> to 450 × 10 <sup>6</sup> CAR+ T cells)                   | 10.7 (150 × 10 <sup>6</sup> to 450 × 10 <sup>6</sup> CAR+ T cells) | KarMMa Munshi 2021            |
| Orvacabtagene autoleucel <sup>c</sup> (n=100)            | 91%                    | Not reached (450 × 10 <sup>6</sup> cell and 600 × 10 <sup>6</sup> cell dose groups) | -  | EVOLVE Mailankody 2020        |
|  |                        | 9.3 months (300 × 10 <sup>6</sup> cell dose group)                                  |  |                               |

DoR= duration of response; ORR=overall response rate; PFS=progression-free survival; CI = confidence interval

<sup>a</sup> Randomized study; data presented for experimental arm of the study

<sup>b</sup> On 26 March 2021, idecabtagene vicleucel received FDA approval for the treatment of adult patients with relapsed or refractory multiple myeloma who have received at least 4 prior lines of therapies including an IMiD, a PI, and an anti-CD38 monoclonal antibody.

<sup>c</sup> As of February 2021, the orvacabtagene autoleucel program is no longer being developed by the sponsor (Juno Therapeutics, a Bristol-Myers Squibb company). (Securities and Exchange Commission 2021)

In a recently published chart review, investigators from 14 academic institutions analysed 275 patients to determine the efficacy of subsequent treatments after disease progression on an anti-CD38 monoclonal antibody treatment (Gandhi 2019). This multi-centre, retrospective, observational study investigated the natural history and outcomes of patients with MM refractory to CD38 monoclonal antibodies (MAMMOTH study). Patients were heavily pre-treated with a median of 4 prior lines of therapy (range: 1-16). Regardless of the particular salvage regimen chosen, the observed efficacy of the next treatment after progression on PI, IMiD, and anti-CD38 monoclonal antibody therapy was dismal.

The median OS for the entire cohort was 8.6 months (95% [CI]: 7.5-9.9), ranging from 5.6 months for penta-refractory patients (refractory to anti-CD38 antibody, 2 PIs, and 2 IMiDs) to 11.2 months for patients not simultaneously refractory to an IMiD and PI. Among patients who received ≥1 subsequent treatment after becoming refractory to anti-CD38 antibody therapy (90% of patients in the study), the response rate averaged 31%, with a median PFS and median OS of 3.4 months and 9.3 months, respectively. The median OS for patients who received no further treatment was 1.3 months. The results of the MAMMOTH study were derived from real-world data and support the lack of options for patients who had prior exposure to a PI, IMiD, and anti-CD38 monoclonal antibody therapy. Despite new therapeutic achievements with novel mechanisms of action, MM remains an incurable disease in which all patients eventually relapse. There remains an unmet medical need for new treatment options beyond the current classes of anti-myeloma therapy.

B-cell maturation antigen, also known as CD269 and TNFRSF17, is a 20 kilodalton, type III membrane protein that is part of the tumour necrosis receptor superfamily. BCMA is predominantly expressed in B-lineage cells and plays a critical role in B-cell maturation and subsequent differentiation into plasma cells (Tai 2015). B-cell maturation antigen binds 2 ligands that induce B cell proliferation: a proliferation-inducing ligand ([APRIL]; CD256) and B-cell activating factor (BAFF; CD257) (Avery 2003; Darce 2007; Patel 2004). Binding of BCMA monomers to the APRIL trimer triggers activation and phosphorylation of p38MAPK, ELK, and NF-κB through intracellular tumour necrosis factor receptor associated factor molecules leading to pro-survival gene regulation (Bossen 2006; Hsi 2008; Korde 2011). Comparative studies have shown a lack of BCMA in most normal tissues and absence of expression on CD34-positive haematopoietic stem cells (Carpenter 2013; Kimberley 2009). This

selective expression and the biological importance for the proliferation and survival of myeloma cells makes BCMA a promising target for the treatment of MM.

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

Chimeric antigen receptor T (CAR-T) cell therapy uses modified autologous T cells that are activated in a major histocompatibility complex independent manner upon binding to their target resulting in the lysis of the targeted cells. Immunotherapy using CAR-T technology to target the BCMA receptor has emerged as a highly promising therapy for patients with advanced MM who have exhausted available therapies such as PI, IMiD, and CD38 monoclonal antibodies.

Early data for idecabtagene vicleucel, a BCMA-directed CAR-T immunotherapy, indicated that BCMA CAR-T therapy could lead to an ORR of approximately 85%, a complete response (CR) rate of 45%, and median PFS of 11.8 months (Raje 2019). Of the 128 subjects who were infused with idecabtagene vicleucel, the ORR was 73.4% for all doses tested and 82% for subjects treated with 450 x 10<sup>6</sup> CAR-positive T cells or higher. The rate of CR/sCR was 31%. The median PFS was 8.6 months. Eightyfour percent of the subjects experienced cytokine release syndrome that was generally mild (Munshi 2020). Most recently, data for idecabtagene vicleucel showed an ORR of approximately 73%, CR rate of 33%, a median PFS of 8.8 months, a median DoR of 10.7 months, and a median OS of 19.4 months (Munshi 2021). On 18 August 2021, idecabtagene vicleucel received EMA conditional approval for the treatment of adult patients with relapsed and refractory multiple myeloma who have received at least three prior therapies, including an immunomodulatory agent, a proteasome inhibitor and an anti-CD38 antibody and have demonstrated disease progression on the last therapy. On 25 May 2022 another BCMA-directed CAR-T immunotherapy ciltacabtagene autoleucel received EMA conditional approval for the same therapeutic indication, based on an ORR of 84.1% in the leukapheresed population and a median DoR of 21.8 months (95%CI 21.8, NE).

Overall, there is an unmet medical need for more treatment options capable of achieving deep and durable responses that afford the opportunity for treatment-free intervals and improved quality of life (QoL) for patients with RR MM who have received ≥ 3 prior therapies, including an immunomodulatory agent, a PI, and an anti-CD38 mAb.

## 11.2. Strategie wyszukiwania

**Tabela 27. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Tecvayli w bazie Cochrane Library [data ostatniego wyszukiwania: 05.01.2023 r.]**

| Nr | Kwerenda   | Liczba rekordów |
|----|--|-----------------|
| #1 | tecvayli   | 0               |
| #2 | teclistamab  | 11              |
| #3 | #1 OR #2   | 11              |
| #4 | multiple myeloma OR plasma-cell myeloma OR plasma cell myeloma OR plasmacell myeloma | 6 404           |
| #5 | relapse* OR refractory   | 59 280          |
| #6 | #3 AND #4 AND #5   | 6               |

Źródło: opracowanie własne AOTMiT.

**Tabela 28. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Tecvayli w bazie Medline via PubMed [data ostatniego wyszukiwania: 05.01.2023 r.]**

| Nr | Kwerenda   | Liczba rekordów |
|----|--|-----------------|
| #1 | "randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized" OR "placebo" OR "clinical trials as topic" OR "randomly" OR "trial" | 1 330 025       |
| #2 | tecvayli   | 1               |
| #3 | teclistamab  | 6               |

| Nr | Kwerenda   | Liczba rekordów |
|----|--|-----------------|
| #4 | #2 OR #3   | 6               |
| #5 | multiple myeloma OR plasma-cell myeloma OR plasma cell myeloma OR plasmacell myeloma | 12 517          |
| #6 | relapse* OR refractory   | 89 637          |
| #7 | #1 AND #4 AND #5 AND #6  | 4               |

Źródło: opracowanie własne AOTMiT.

**Tabela 29. Strategia wyszukiwania doniesień dla leku Tecvayli w bazie Embase via Ovid [data ostatniego wyszukiwania: 05.01.2023 r.]**

| Nr  | Kwerenda   | Liczba rekordów |
|-----|--|-----------------|
| #1  | random.af.   | 2 133 130       |
| #2  | randomized controlled trial.af.  | 1 002 271       |
| #3  | controlled clinical trial.af.  | 496 047         |
| #4  | placebo.af.  | 510 048         |
| #5  | clinical trials.af.  | 487 622         |
| #6  | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5   | 2 829 582       |
| #7  | tecvayli.af.   | 4               |
| #8  | teclistamab.af.  | 137             |
| #9  | #7 OR #8   | 137             |
| #10 | (multiple myeloma OR plasma-cell myeloma OR plasma cell myeloma OR plasmacell myeloma).af. | 102 121         |
| #11 | (relapse* OR refractory).af.   | 600 985         |
| #12 | #6 AND #8 AND #9 AND #10   | 41              |

Źródło: opracowanie własne AOTMiT.

**Tabela 30. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed dla leku Tecvayli [data ostatniego wyszukiwania: 02.01.2023 r.]**

| Nr | Kwerenda  | Liczba rekordów |
|----|---|-----------------|
| #1 | ((tecvayli) OR (teclistamab)) AND (english[Filter])   | 18              |
| #2 | (((((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)) AND (english[Filter]) | 1 529 372       |
| #3 | #1 AND #2   | 0               |

Źródło: opracowanie własne AOTMiT.

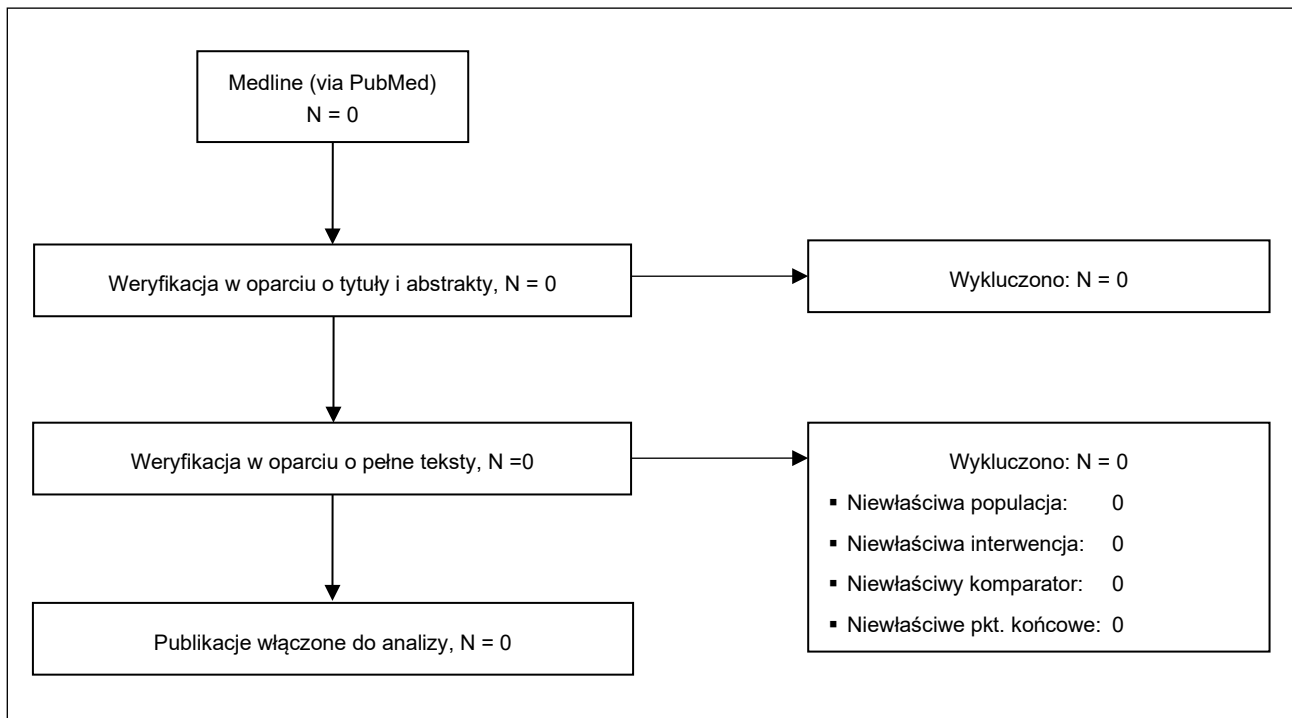
### 11.3. Diagramy selekcji publikacji



**Rysunek 1. Diagram selekcji publikacji dla doniesień naukowych dla leku Tecvayli**

Źródło: opracowanie własne AOTMiT.





**Rysunek 2. Diagram selekcji publikacji dla analiz ekonomicznych dla leku Tecvayli**

Źródło: opracowanie własne AOTMiT.