



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Lynozyfic (linwoseltamab)
we wskazaniu:**

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy zostali poddani co najmniej 3 wcześniejszym terapiom, w tym terapii inhibitorem proteasomu, lekiem immunomodulującym i przeciwciałem monoklonalnym anty-CD38 i u których stwierdzono progresję choroby podczas ostatniej terapii

Opracowanie analityczne

Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego na rok 2026

Nr: OTLI.425.1.2025.4
Data ukończenia: 20.02.2026

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy – nie dotyczy.

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a – 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy – nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (t.j. Dz. U. 2022 r., poz. 902 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (t.j. Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców – nie dotyczy.

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a – 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

¹ podstawa prawna zakreślenia danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

² podstawa prawna zakreślenia w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

Wykaz wybranych skrótów

ALT	aminotransferaza alaninowa (ang. <i>alanine transaminase</i>)
ALP	fosfataza alkaliczna (ang. <i>alkaline phosphatase</i>)
APRIL	ligand indukujący proliferację (ang. <i>a proliferation-inducing ligand</i>)
ASCT	autologiczny przeszczep komórek macierzystych (ang. <i>autologous stem cell transplantation</i>)
AST	aminotransferaza asparaginianowa (ang. <i>aspartate transaminase</i>)
BAFF	czynnik aktywujący komórki B (ang. <i>B cell activating factor</i>)
BCMA	antygen dojrzewania limfocytów B (ang. <i>b-cell maturation antigen</i>)
BiTE	przeciwciała bispecyficzne angażujące limfocyty T (ang. <i>bispecific t-cell engager</i>)
BOR	najlepsza odpowiedź całkowita (ang. <i>best overall response</i>)
bsAb	przeciwciało bispecyficzne (ang. <i>bispecific antibody</i>)
CAR-T	(ang. <i>chimeric antigen receptor T cells</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CR	odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i>)
CRS	zespół uwalniania cytokin (ang. <i>cytokine release syndrome</i>)
DOR	czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>)
DS	objawy choroby (ang. <i>disease symptoms</i>)
ECOG	(ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EMP	plazmocytoza pozaszpikowa (ang. <i>extramedullary plasmacytoma</i>)
EORTC QLQ-C30	(ang. <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30</i>)
EORTC QLQ-MY20	(ang. <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Multiple Myeloma module 20</i>)
EPAR	(ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>)
EQ-5D-3L	kwestionariusz EuroQoL-5 Dimensions-5 Levels (ang. <i>European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version</i>)
FAERS	(ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FLC	wolne łańcuchy lekkie (ang. <i>free light chain</i>)
G-BA	(niem. <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i>)
GGN	górna granica normy
GHS	globalny stan zdrowia (ang. <i>global health status</i>)
HRQoL	jakość życia zależna od zdrowia (ang. <i>Health-Related Quality of Life</i>)
ICANS	neurotoksyczność związana z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ang. <i>immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome</i>)
IMiD	lek immunomodulujący (ang. <i>immunomodulatory imide drug</i>)

IMWG	Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Szpiczaka (ang. <i>International Myeloma Working Group</i>)
IQWiG	(niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>)
IRC	Niezależna Komisja Oceniająca (ang. <i>Independent Review Committee</i>)
ISS	Międzynarodowy System Klasyfikacji (ang. <i>International Staging System</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LS	metoda najmniejszych kwadratów (ang. <i>least squares</i>)
mAb	przeciwciało monoklonalne (ang. <i>monoclonal antibody</i>)
MHC	główny kompleks zgodności tkankowej (ang. <i>major histocompatibility complex</i>)
MM	szpiczak mnogi (ang. <i>multiple myeloma</i>)
MRD	minimalna choroba resztkowa (ang. <i>minimal residual disease</i>)
NCCN	(ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NE	brak możliwości oceny (ang. <i>not evaluable</i>)
NR	nie osiągnięto (ang. <i>not reached</i>)
ORR	odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PD	progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i>)
PF	funkcjonowanie fizyczne (ang. <i>physical functioning</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PGSz	Polska Grupa Szpiczakowa
PI	inhibitor proteasomu (ang. <i>proteasome inhibitor</i>)
PR	odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i>)
PROs	wyniki raportowane przez pacjentów (ang. <i>patient reported outcomes</i>)
PSURs	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>periodic safety update reports</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RRMM	nawrotowy i oporny na leczenie szpiczak mnogi (ang. <i>relapse/refractory multiple myeloma</i>)
QoL	jakość życia (ang. <i>quality-of-life</i>)
SAE	ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>)
sBCMA	rozpuszczalna forma BCMA (ang. <i>soluble BCMA</i>)
sCR	rygorystyczna odpowiedź całkowita (ang. <i>stringent complete response</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
TEAE	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse event</i>)
TCE	potrójna ekspozycja (ang. <i>triple-class exposed</i>)
TCR	oporny na trzy klasy leków (ang. <i>tripe-class refractory</i>)
TNFR	receptor czynnika martwicy nowotworów (ang. <i>tumour necrosis factor receptor</i>)
TRTEAE	zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia związane z badanym leczeniem (ang. <i>treatment-related treatment-emergent adverse events</i>)
TSE	skutki uboczne leczenia (ang. <i>treatment side effects</i>)

URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VGPR	bardzo dobra odpowiedź częściowa (ang. <i>very good partial response</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
Podsumowanie	8
1. Przedmiot analizy	9
1.1. Informacje podstawowe	9
1.2. Szczegółowe warunki stosowania.....	10
1.2.1. Przeciwwskazania	10
1.2.2. Diagnostyka	10
1.2.2.1. Diagnostyka przy kwalifikacji	10
1.2.2.2. Monitorowanie.....	11
1.3. Podsumowanie przedmiotu analizy.....	11
2. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	12
2.1. Problem zdrowotny.....	12
2.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	13
2.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT	14
2.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	14
2.5. Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	15
3. Wielkość populacji docelowej.....	16
3.1. Szacowanie wielkości populacji	16
3.1.1. Opis metodyki	16
3.1.2. Wyniki oszacowań	17
3.2. Podsumowanie szacowania populacji.....	18
4. Dowody naukowe	19
4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	19
4.2. Opis badań	20
4.2.1. Opis komparatora	22
4.2.2. Opis punktów końcowych	22
4.3. Kryteria populacji docelowej.....	23
4.4. Ocena jakości badań.....	23
4.5. Podsumowanie materiału dowodowego.....	23
5. Ocena siły interwencji.....	24
5.1. Ocena skuteczności klinicznej	24
5.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania	26
5.3. Ograniczenia analizy klinicznej	27
5.4. Podsumowanie siły interwencji	28
6. Ocena wpływu na budżet.....	30
6.1. Oszacowanie kosztów interwencji i komparatora	30

6.1.1.	Założenia	30
6.1.2.	Wyniki	31
6.2.	Wpływ na budżet Funduszu Medycznego.....	33
6.2.1.	Założenia	33
6.2.2.	Wyniki	34
6.3.	Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	34
6.4.	Ograniczenia oceny wpływu na budżet.....	35
6.5.	Podsumowanie oceny wpływu na budżet	35
7.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	37
8.	Źródła.....	38
9.	Załączniki.....	40
9.1.	Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	40
9.2.	Strategia wyszukiwania	42
9.3.	Diagram selekcji publikacji	44
9.4.	Kryteria populacji docelowej.....	46
9.5.	Ocena jakości badań.....	48
9.6.	Strategia wyszukiwania HTA.....	48
9.7.	Diagram selekcji publikacji HTA.....	49

Podsumowanie

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna
 - Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne w przedmiotowym wskazaniu obejmują m.in. terapię z wykorzystaniem przeciwciał bispecyficznych (teklistamab, elranatamab, talkwetamab) czy CAR-T (idekabtagen wikleucel, ciltakabtagen autoleucel).
 - W Polsce aktualnie refundowane opcje terapeutyczne dla pacjentów w przedmiotowym wskazaniu (i stanowiące komparatory dla leku Lynozyfic) obejmują chemioterapię oraz 7 schematów terapeutycznych (skojarzenia) i 3 przeciwciała bispecyficzne w monoterapii, dostępne w ramach programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozy (ICD-10: C90.0)”.
2. Siła interwencji (na podstawie badania LINKER-MM1 – wszyscy pacjenci otrzymujący interwencję w dawce 200 mg w fazie 1 i 2)
 - Skuteczność:
 - przeżycie całkowite: mediana OS – 31,4 mies.; szacowany OS po 12 mies. – 75,3%;
 - jakość życia: ogólna średnia LS poprawy (>104 tygodnie) była klinicznie znacząca dla bólu (-10,2) i miała nominalne znaczenie statystyczne dla GHS/QoL (7,0), PF (4,5), zmęczenia (-7,4) i EQ-5D-3L VAS (8,0); kohorta 2: brak informacji o istotności statystycznej; zaobserwowane średnie zmiany w stosunku do punktu wyjściowego w badanych skalach, zgodnie z informacją zawartą w EPAR mogą świadczyć o poprawie (dodatnia zmiana w skalach GHS/QoL i PF oraz ujemna w skalach zmęczenia, bólu, DS i TSE);
 - przeżycie wolne od progresji: mediana PFS – nie osiągnięta; szacowany PFS po 12 mies. – 70,0%, po 24 mies. – 55,0%;
 - odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR): 70,9%;
 - czas trwania odpowiedzi: mediana DOR – 29,4 mies.; szacowany DOR po 12 mies. – 80,9%, po 24 mies. 61,0%;
 - ujemny wskaźnik minimalnej choroby resztkowej (MRD): 41,4%.
 - Bezpieczeństwo:
 - TEAEs stopnia ≥ 3 . wystąpiły u 84,6% pacjentów;
 - SAEs zaistniałe w trakcie leczenia odnotowano u 73,5% pacjentów;
 - TEAEs prowadzące do zgonu wystąpiły u 12,0% badanych;
 - najczęściej zgłaszane TEAEs to: CRS (46,2%), niedokrwistość (38,5%) oraz kaszel (35,9%).
3. Jakość dowodów naukowych
 - Badanie I/II fazy.
 - Badanie jednoramienne.
 - Ocena jakości badania wg narzędzia NICE dla badań jednoramiennych: 7/8 pkt.
 - Do głównych ograniczeń badania należy:
 - brak komparatora;
 - krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu (mediana czasu obserwacji wynosiła ok. 14,1 miesiąca w kohorcie 2 i 14,3 miesiąca dla wszystkich pacjentów z dawką 200 mg);
 - OS i PFS były drugorzędowymi punktami końcowymi;
 - niepewność związana z interpretacją jakości życia – ograniczone wyniki;
 - niejednorodność populacji włączonej do badania między kohortami.
4. Wielkość populacji docelowej
 - Nowe przypadki rocznie: 80 (wartość zaokrąglona).
 - Szacowana populacja w pierwszym roku (2026): 50.
 - Szacowana populacja w drugim roku (2027): 130.

1. Przedmiot analizy

1.1. Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Lynozyfic 5 mg linwoseltamabu/2,5 ml – koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji GTIN: brak Lynozyfic 200 mg linwoseltamabu /10 ml – koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji GTIN: brak																																
Substancja czynna	linwoseltamab																																
Oceniane wskazanie	Produkt leczniczy Lynozyfic jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy zostali poddani co najmniej 3 wcześniejszym terapiom, w tym terapii inhibitorem proteasomu, lekiem immunomodulującym i przeciwciałem monoklonalnym anti-CD38 i u których stwierdzono progresję choroby podczas ostatniej terapii. ICD-10: C90.0 ICD-11: 2A83.1, XH4XA9 Kod ORPHA: 29073																																
Pozostałe zarejestrowane wskazania	Brak																																
Dawkowanie	Dawki zalecane przy stopniowym zwiększaniu dawki leczniczej, pełną dawkę leczniczą i częstotliwość podawania produktu przedstawiono w poniższej tabeli. Każdą dawkę należy podawać tylko jeżeli poprzednia dawka jest tolerowana. Tabela 1. Schemat dawkowania produktu leczniczego Lynozyfic <table><tr><th>Harmonogram dawkowania</th><th>Dzień^a</th><th colspan="2">Dawka produktu leczniczego Lynozyfic</th></tr><tr><td rowspan="3">Schemat stopniowego zwiększania dawki</td><td>Tydzień 1, dzień 1</td><td>Dawka lecznicza 1 w ramach stopniowego zwiększania dawki</td><td>5 mg</td></tr><tr><td>Tydzień 2, dzień 1</td><td>Dawka lecznicza 2 w ramach stopniowego zwiększania dawki</td><td>25 mg</td></tr><tr><td>Tydzień 3, dzień 1</td><td>Pierwsza pełna dawka w ramach leczenia</td><td>200 mg</td></tr><tr><td>Schemat dawkowania raz w tygodniu</td><td>Tydzień 4 do tygodnia 13 dla 10 dawek leczenia</td><td>Pełne dawki w ramach leczenia</td><td>200 mg</td></tr><tr><td>Schemat dawkowania co 2 tygodnie</td><td>Tydzień 14, a następnie co 2 tygodnie</td><td>Pełne dawki w ramach leczenia</td><td>200 mg</td></tr><tr><td colspan="4">Pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 17 dawek 200 mg i potwierdzono u nich bardzo dobrą odpowiedź częściową (VGPR) lub lepszą, zgodnie z kryteriami międzynarodowej grupy roboczej ds. szpiczaka (IMWG) w lub po tygodniu 24.^b</td></tr><tr><td>Schemat dawkowania co 4 tygodnie</td><td>W tygodniu 24 lub później, a następnie co 4 tygodnie</td><td>Dawki w ramach leczenia</td><td>200 mg</td></tr></table> ^a Dawki cotygodniowe powinny być podawane w odstępie co najmniej 5 dni. ^b Pacjenci, którzy nie osiągnęli odpowiedzi VGPR lub lepszej w tygodniu 24, powinni nadal otrzymywać produkt leczniczy LYNOZYFIC co 2 tygodnie			Harmonogram dawkowania	Dzień ^a	Dawka produktu leczniczego Lynozyfic		Schemat stopniowego zwiększania dawki	Tydzień 1, dzień 1	Dawka lecznicza 1 w ramach stopniowego zwiększania dawki	5 mg	Tydzień 2, dzień 1	Dawka lecznicza 2 w ramach stopniowego zwiększania dawki	25 mg	Tydzień 3, dzień 1	Pierwsza pełna dawka w ramach leczenia	200 mg	Schemat dawkowania raz w tygodniu	Tydzień 4 do tygodnia 13 dla 10 dawek leczenia	Pełne dawki w ramach leczenia	200 mg	Schemat dawkowania co 2 tygodnie	Tydzień 14, a następnie co 2 tygodnie	Pełne dawki w ramach leczenia	200 mg	Pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 17 dawek 200 mg i potwierdzono u nich bardzo dobrą odpowiedź częściową (VGPR) lub lepszą, zgodnie z kryteriami międzynarodowej grupy roboczej ds. szpiczaka (IMWG) w lub po tygodniu 24.^b				Schemat dawkowania co 4 tygodnie	W tygodniu 24 lub później, a następnie co 4 tygodnie	Dawki w ramach leczenia	200 mg
Harmonogram dawkowania	Dzień ^a	Dawka produktu leczniczego Lynozyfic																															
Schemat stopniowego zwiększania dawki	Tydzień 1, dzień 1	Dawka lecznicza 1 w ramach stopniowego zwiększania dawki	5 mg																														
	Tydzień 2, dzień 1	Dawka lecznicza 2 w ramach stopniowego zwiększania dawki	25 mg																														
	Tydzień 3, dzień 1	Pierwsza pełna dawka w ramach leczenia	200 mg																														
Schemat dawkowania raz w tygodniu	Tydzień 4 do tygodnia 13 dla 10 dawek leczenia	Pełne dawki w ramach leczenia	200 mg																														
Schemat dawkowania co 2 tygodnie	Tydzień 14, a następnie co 2 tygodnie	Pełne dawki w ramach leczenia	200 mg																														
Pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 17 dawek 200 mg i potwierdzono u nich bardzo dobrą odpowiedź częściową (VGPR) lub lepszą, zgodnie z kryteriami międzynarodowej grupy roboczej ds. szpiczaka (IMWG) w lub po tygodniu 24.^b																																	
Schemat dawkowania co 4 tygodnie	W tygodniu 24 lub później, a następnie co 4 tygodnie	Dawki w ramach leczenia	200 mg																														
Droga podania	Dożylnie																																
Mechanizm działania	Linwoseltamab jest dwuswoistym ludzkim przeciwciałem klasy IgG4, które wiąże się z CD3, antygenem limfocytów T związanym z kompleksem receptora limfocytów T i antygenem dojrzewania komórek B (ang. <i>b-cell maturation antigen</i> , BCMA), ulegającym ekspresji na powierzchni złośliwych komórek szpiczaka mnogiego typu B, a także późnych stadiów limfocytów B i komórek plazmatycznych. Jednoczesne związanie obu ramion linwoseltamabu skutkuje utworzeniem synapsy pomiędzy limfocytym T a komórką wykazującą ekspresję BCMA, co skutkuje aktywacją limfocytów T i wytworzeniem poliklonalnej cytotoksycznej odpowiedzi limfocytów T, co prowadzi do ukierunkowanej lizy komórek docelowych, w tym złośliwych limfocytów linii B szpiczaka mnogiego. Efekt ten występuje bez względu na swoistość receptora limfocytów T. Nie zależy też od cząsteczek głównego kompleksu zgodności tkankowej (ang. <i>major histocompatibility complex</i> , MHC) klasy I znajdujących się na powierzchni komórek prezentujących antygen.																																
Grupa ATC	Kod jeszcze nie przydzielony																																
Status leku sierocego	NIE																																

Warunki dopuszczenia do obrotu	Produkt poddany dodatkowemu monitorowaniu. Podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany do przedłożenia okresowego raportu o bezpieczeństwie produktu leczniczego (ang. <i>periodic safety update report</i> , PSUR) 6 miesięcy od dopuszczenia do obrotu.
Data dopuszczenia do obrotu	23.04.2025 r. EU/1/25/1917/001 – 1 fiol. 2,5 ml EU/1/25/1917/002 – 1 fiol. 10 ml
Podmiot odpowiedzialny	Regeneron Ireland DAC One Warrington Place Dublin 2 D02 HH27 Irlandia

Źródło: EPAR, Assessment report Lynozyfic https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lynozyfic-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 22.07.2025], ChPL Lynozyfic https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/lynozyfic-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 22.07.2025].

Linwoseltamab jest dwuswoistym ludzkim przeciwciałem klasy IgG4, które wiąże się z CD3, antygenem limfocytów T związanym z kompleksem receptora limfocytów T i antygenem dojrzewania komórek B (ang. *b-cell maturation antigen*, BCMA), ulegającym ekspresji na powierzchni złośliwych komórek szpiczaka mnogiego typu B, a także późnych stadiów limfocytów B i komórek plazmatycznych. Skutkuje to aktywacją limfocytów T i wytworzeniem poliklonalnej cytotoksycznej odpowiedzi limfocytów T, co prowadzi do ukierunkowanej lizy komórek docelowych, w tym złośliwych limfocytów linii B szpiczaka mnogiego. Aktualnie w Polsce w ramach programu lekowego B.54. dostępne są dwa leki (teklistamab, elranatamab) o zbliżonym mechanizmie działania do ocenianej technologii oraz jeden (talkwetamab) o podobnym działaniu lecz odmiennym mechanizmie.

1.2. Szczegółowe warunki stosowania

1.2.1. Przeciwwskazania

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Lynozyfic przeciwwskazaniem są:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (histrydyna, histrydyny chlorowodorek jednowodny, sacharoza, polisorbit 80, woda do wstrzykiwań);
- ciąża;
- karmienie piersią w trakcie oraz przez co najmniej 5 miesięcy po okresie stosowania produktu leczniczego Lynozyfic;
- czynne zakażenie;
- stosowanie szczepionek żywych w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem leczenia oraz w jego trakcie.

1.2.2. Diagnostyka

1.2.2.1. Diagnostyka przy kwalifikacji

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL i EPAR Lynozyfic diagnostyka przy kwalifikacji pacjentów powinna obejmować:

- test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;
- pełną morfologię krwi;
- badania w kierunku czynnego zakażenia;
- oznaczenie stężenia immunoglobulin (Ig);
- próby wątrobowe (bilirubina całkowita, ALT, AST, ALP);
- klirens kreatyniny;
- badanie echokardiograficzne lub MUGA;
- badanie obrazowe TK, MRI lub FDG PET/TK (ocena plazmacytomy);
- oznaczenie stężenia białka M w surowicy i w moczu lub FLC w surowicy.

1.2.2.2. Monitorowanie

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Lynozytic, pacjentów podczas leczenia linvoseltamabem należy monitorować pod kątem:

- wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych zespołu uwalniania cytokin (ang. *cytokine release syndrome*, CRS);
- wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych zespołu neurotoksyczności związanego z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ang. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS);
- wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia (przed i w trakcie leczenia produktem leczniczym);
- zmian stężenia immunoglobulin (Ig);
- nieprawidłowych wyników morfologii krwi (okresowo podczas leczenia);
- objawów zakażeń (pacjenci z neutropenią);
- wystąpienia działań niepożądanych wywołanych toksycznością lub zmianą stężenia produktów leczniczych będących substratami enzymów CYP (np. cyklosporyny, fenytoiny, syrolimusu i warfaryny).

1.3. Podsumowanie przedmiotu analizy

Produkt leczniczy Lynozytic jest zarejestrowany we wskazaniu do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy zostali poddani co najmniej 3 wcześniejszym terapiom, w tym terapii inhibitorem proteasomu, lekiem immunomodulującym i przeciwciałem monoklonalnym anti-CD38 i u których stwierdzono progresję choroby podczas ostatniej terapii.

Linvoseltamab jest dwuswoistym ludzkim przeciwciałem klasy IgG4, które wiąże się z CD3, antygenem limfocytów T związanym z kompleksem receptora limfocytów T i antygenem dojrzewania komórek B (ang. *b-cell maturation antigen*, BCMA), ulegającym ekspresji na powierzchni złośliwych komórek szpiczaka mnogiego typu B, a także późnych stadiów limfocytów B i komórek plazmatycznych. Skutkuje to aktywacją limfocytów T i wytworzeniem poliklonalnej cytotoksycznej odpowiedzi limfocytów T, co prowadzi do ukierunkowanej lizy komórek docelowych, w tym złośliwych limfocytów linii B szpiczaka mnogiego. Aktualnie w Polsce w ramach programu lekowego B.54. dostępne są trzy leki (teklistamab, elranatamab, talkwetamab) o zbliżonym mechanizmie działania do ocenianej technologii.

Lynozytic jest oznaczony symbolem czarnego trójkąta, czyli podlega dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu. Badania wymagane do diagnostyki i monitorowania leczenia są aktualnie refundowane w Polsce, a ich koszt nie wpływa w istotny sposób na całkowity koszt terapii.

2. 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.

2.1. Problem zdrowotny³

ICD-10:

C90.0 – Szpiczak mnogi

ICD-11:

2A83.1 – Szpiczak komórek plazmatycznych

XH4XA9 – Szpiczak komórek plazmatycznych

Kod ORPHA:

29073 – Szpiczak mnogi

Szpiczak mnogi (ang. *multiple myeloma*, MM) jest przewlekłą i nieuleczalną chorobą nowotworową charakteryzującą się proliferacją nowotworowych komórek plazmatycznych w szpiku kostnym. MM stanowi około 1-2% wszystkich nowotworów i jest jedną z najczęstszych form nowotworów hematologicznych. Surowy wskaźnik rocznej zapadalności w Europie wynosi około 5,44-6,0/100 000 osób. Średni wiek w momencie rozpoznania wynosi od 65 do 74 lat, a znaczna część pacjentów z MM to osoby starsze. Z powodu obniżonego poziomu normalnych immunoglobulin (immunopareza) i upośledzonej funkcji limfocytów/komórek plazmatycznych pacjenci z MM są bardziej narażeni na ciężkie/zagrażające życiu infekcje.

Antygen dojrzewania limfocytów B (ang. *b-cell maturation antigen*, BCMA) to receptor należący do rodziny receptorów czynnika martwicy nowotworów (ang. *tumour necrosis factor receptor*, TNFR), który wiąże czynnik aktywujący komórki B (ang. *B cell activating factor*, BAFF) i ligand indukujący proliferację (ang. *a proliferation-inducing ligand*, APRIL). Występuje na dojrzałych komórkach B i jest kluczowy dla przeżycia komórek plazmatycznych w szpiku kostnym. Może być usuwany z powierzchni komórki przez γ -sekretazę, co zwiększa poziom rozpuszczalnej formy BCMA (ang. *soluble BCMA*, sBCMA). W szpiczaku mnogim BCMA jest nadmiernie aktywny, co sprzyja rozwojowi choroby poprzez aktywację szlaku NF- κ B i genów odpowiedzialnych za wzrost nowotworu, angiogenezę, adhezję oraz immunosupresję. BCMA stanowi cel terapii nowotworowych, w tym CAR-T i bispecyficznych przeciwciał CD3/BCMA.

Najistotniejsze czynniki związanych z rokowaniem i odpowiedzią na leczenie opornego/nawrotowego MM to m.in. zaawansowanie choroby, wiek, liczba wcześniejszych terapii czy nieoptymalna odpowiedź. Do oceny rokowania posługuje się Międzynarodowy System Klasyfikacji (ang. *International Staging System*, ISS), który uwzględnia poziom beta-2 mikroglobuliny i albuminy, oraz jego zmodyfikowaną wersję R-ISS.

MM charakteryzuje się przewlekłym przebiegiem z nawrotami i remisjami oraz postępującym wzrostem oporności na substancje czynne. Nowe metody leczenia wprowadzone w ciągu ostatnich 20 lat poprawiły oczekiwaną długość życia pacjentów z MM, a szacowana 5-letnia przeżywalność przekracza obecnie 50%. Pacjenci z opornym szpiczakiem mnogim oporni na trzy klasy leków (ang. *triple-class refractory*, TCR) (choroba nie reaguje na co najmniej jeden IMiD, PI i przeciwciało anty-CD38) mają ograniczone rokowania, choć najnowsze dane wskazują na medianę przeżycia 25,5 miesiąca. Dostępne w UE nowoczesne terapie dla pacjentów z potrójną ekspozycją (ang. *triple-class exposed*, TCE) to m.in. CAR-T (idekabtagen wikleucel i ciltakabtagen autoleucel) oraz bispecyficzne przeciwciała (elranatamab, talquetamab i teclistamab), które celują w komórki MM. Inne opcje terapeutyczne to selineksor (inhibitor eksportyny XPO1) z deksametazonem oraz melfalan flufenamid (lek alkilujący sprzężony z peptydem) z deksametazonem.

³ EPAR, Assessment report Lynozofic https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lynofic-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 22.07.2025].

2.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 22.07.2025 r., a zaktualizowano w dniu 03.02.2026 r. Odnaleziono cztery dokumenty wytycznych. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej ma na celu zidentyfikowanie zalecanych interwencji w ocenianym wskazaniu, tj. leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy zostali poddani co najmniej 3 wcześniejszym terapiom, w tym terapii inhibitorem proteasomu, lekiem immunomodulującym i przeciwciałem monoklonalnym anti-CD38 i u których stwierdzono progresję choroby podczas ostatniej terapii. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 9.1.

Podsumowanie

Substancja czynna linwoseltamab jest zalecana w ocenianym wskazaniu wg amerykańskich wytycznych z 2026 r. (NCCN 2026, kat. 2A, ASCO 2026). Pozostałe dokumenty wytycznych zostały opublikowane przed datą dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Lynozofic na terenie Unii Europejskiej.

Wytyczne polskie, europejskie i amerykańskie (PGSz 2025, ESMO 2021 i NCCN 2026 ver. 5.2026) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy zostali poddani co najmniej 3 wcześniejszym terapiom, w tym terapii inhibitorem proteasomu, lekiem immunomodulującym i przeciwciałem monoklonalnym anti-CD38 i u których stwierdzono progresję choroby podczas ostatniej terapii zalecają m.in. terapię z wykorzystaniem przeciwciał bispecyficznych – teklistamab, elranatamab, talkwetamab oraz CAR-T – idekabtagen wicleucel, ciltakabtagen autoleucel (brak kat. PGSz 2025; kat. 2A wg NCCN 2026) oraz selineksoru z deksametazonem (brak kat. PGSz 2025; kat. IIB wg ESMO 2021; kat. 2A wg NCCN 2026).

Wytyczne NCCN w ocenianym wskazaniu wśród innych zalecanych schematów wymieniają terapię cyklofosfamidem w dużych dawkach, daratumumabem, a także belantamabem mafodotin, bendamustyną w monoterapii i w skojarzeniach (+ bortezomib/deksametazon; + karfilzomib/deksametazon; + lenalidomid/deksametazon) oraz talkwetamabem w połączeniu z teklistamabem.

Wytyczne ASCO 2026 zalecają terapię potrójną lub terapię przekierowującą komórki T kwalifikującym się pacjentom z nawrotowym/opornym szpiczakiem mnogim (Jakość dowodów: wysoka; Siła rekomendacji: silna). Jeśli pacjent nie może otrzymać terapii potrójnej lub terapii komórkami CAR-T, uzasadnione jest zastosowanie terapii podwójnej. Pacjentom spełniającym kryteria kwalifikacyjne należy zaproponować stosowanie przeciwciał bispecyficznych (elranatamab, linwoseltamab, teklistamab, talkwetamab), które stanowią rozsądną opcję u pacjentów, u których inne opcje nie są możliwe lub zostały wyczerpane. Ponadto, jeśli autologiczny przeszczep komórek macierzystych (ang. *autologous stem cell transplantation*, ASCT) nie był wcześniej wykonywany, może być zaproponowany kwalifikującym się pacjentom z nawrotowym MM (Jakość dowodów: niska; Siła rekomendacji: warunkowa). Powtórny ASCT nie należy proponować w przypadku nawrotowego szpiczaka mnogiego, chyba że pacjent doświadczył długiej remisji (Jakość dowodów: niska; Siła rekomendacji: warunkowa).

Ponadto wytyczne europejskie (ESMO 2021) zalecają dla pacjentów po trzech liniach leczenia terapię belantamabem mafodotin (kategoria 2B).

Komentarz analityków

Dnia 23.02.2024 Komisja Europejska wydała decyzję o nieodnowieniu warunkowego pozwolenia na dopuszczenie produktu Blenrep (belantamab mafodotin) do obrotu na terenie UE. 23.07.2025 r. Blenrep został ponownie dopuszczony do obrotu na terenie UE we wskazaniach do stosowania:

- w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem u pacjentów, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden schemat leczenia;
- w połączeniu z pomalidomidem i deksametazonem u pacjentów, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden schemat leczenia zawierający lenalidomid.

Wnioski

Według wytycznych leczenie pacjentów w ocenianym wskazaniu obejmuje m.in. terapię z wykorzystaniem przeciwciał bispecyficznych (teklistamab, elranatamab, talkwetamab), CAR-T (idekabtagen wikleucel, ciltakabtagen autoleucel), selineksoru z deksametazonem czy bendamustyny w monoterapii i w skojarzeniach.

2.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Produkt leczniczy Lynozofic i substancja czynna linwoseltamab nie były wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT.

2.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR:
 - CAR-T (idekabtagen wikleucel, ciltakabtagen autoleucel);
 - przeciwciała bispecyficzne: elranatamabu, talkwetamab, teklistamab;
 - selineksor (inhibitor XPO1) + deksametazon;
 - melfalan flufenamid (lek alkilujący sprzężony z peptydem) + deksametazon;
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych:
 - terapia CAR-T (idekabtagen wikleucel, ciltakabtagen autoleucel);
 - przeciwciała bispecyficzne: elranatamab, **linwoseltamab**, teklistamab; talkwetamab
 - daratumumab;
 - bendamustyna;
 - terapie skojarzeniowe: selineksor z deksametazonem, bendamustyna + bortezomib/deksametazon; bendamustyna + karfilzomib/deksametazon, bendamustyna + lenalidomid/deksametazon; talkwetamab + teklistamab;
 - autologiczny przeszczep komórek macierzystych;
- wg badań klinicznych włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego: brak.

Spośród opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18.12.2025 r.⁴ we wskazaniu: do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy zostali poddani co najmniej 3 wcześniejszym terapiom, w tym terapii inhibitorem proteasomu, lekiem immunomodulującym i przeciwciałem monoklonalnym anti-CD38 i u których stwierdzono progresję choroby podczas ostatniej terapii, refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej: brak;
- w ramach programu lekowego: B.54. „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)”:
 - daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVd);
 - daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (DRd);
 - karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem (Kd);
 - karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (KRd);
 - iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (IRd);
 - elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (EloPd);
 - izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (IsaPd);
 - teklistamab w monoterapii (Tec);
 - elranatamab w monoterapii (Elra);
 - talkwetamab w monoterapii (Tal).
- w ramach chemioterapii:
 - bendamustyna;

⁴ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2026-r> [dostęp: 03.02.2026].

- bleomycyna;
- bortezomib;
- cisplatyna;
- cyklofosfamid;
- cytarabina;
- dakarbazyna;
- doksorubicyna;
- doksorubicyna liposomalna
- epirubicyna;
- etopozyd;
- ifosfamid;
- karboplatyna;
- lenalidomid;
- melfalan;
- pleryksafor;
- pomalidomid;
- winkrystyna.

2.5. Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Szpiczak mnogi (ang. *multiple myeloma*, MM) jest przewlekłą i nieuleczalną chorobą nowotworową charakteryzującą się proliferacją nowotworowych komórek plazmatycznych w szpiku kostnym. MM stanowi około 1-2% wszystkich nowotworów i jest jedną z najczęstszych form nowotworów hematologicznych.

Najistotniejsze czynniki związanych z rokowaniem i odpowiedzią na leczenie opornego/nawrotowego MM to m.in. zaawansowanie choroby, wiek, liczba wcześniejszych terapii czy nieoptymalna odpowiedź. MM charakteryzuje się przewlekłym przebiegiem z nawrotami i remisjami oraz postępującym wzrostem oporności na substancje czynne. Nowe metody leczenia wprowadzone w ciągu ostatnich 20 lat poprawiły oczekiwaną długość życia pacjentów z MM, a szacowana 5-letnia przeżywalność przekracza obecnie 50%.

Dostępne w UE nowoczesne terapie dla pacjentów z potrójną ekspozycją to m.in. CAR-T (idekabtagen wikleucel i ciltakabtagen autoleucel) oraz bispecyficzne przeciwciała (elranatamab, talkwetamab i teklistamab), które celują w komórki MM. Inne opcje terapeutyczne to selineksor (inhibitor eksportyny XPO1) z deksametazonem oraz melfalan flufenamid (lek alkilujący sprzężony z peptydem) z deksametazonem.

Według wytycznych leczenie pacjentów w ocenianym wskazaniu obejmuje m.in. terapię z wykorzystaniem przeciwciał bispecyficznych (teklistamab, elranatamab, talkwetamab), CAR-T (idekabtagen wikleucel, ciltakabtagen autoleucel), selineksoru z deksametazonem czy bendamustyny w monoterapii i w skojarzeniach.

Produkt leczniczy Lynozofic i substancja czynna linwoseltamab nie były wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT.

W Polsce aktualnie refundowane opcje terapeutyczne dla pacjentów w przedmiotowym wskazaniu obejmują chemioterapię oraz 7 schematów terapeutycznych (skojarzenia) i 3 przeciwciała bispecyficzne w monoterapii, dostępne w ramach programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na szpiczaka plazmacytowego (ICD-10: C90.0)”.

Biorąc pod uwagę dostępne opcje terapeutyczne w Polsce oraz aktualne zalecenia dotyczące leczenia pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy zostali poddani co najmniej 3 wcześniejszym terapiom, w tym terapii inhibitorem proteasomu, lekiem immunomodulującym i przeciwciałem monoklonalnym anty-CD38 i u których stwierdzono progresję choroby podczas ostatniej terapii, komparator dla leku Lynozofic stanowi elranatamab, talkwetamab, teklistamab, chemioterapia oraz 7 schematów terapeutycznych dostępnych w ramach PL B.54.

3. Wielkość populacji docelowej

3.1. Szacowanie wielkości populacji

3.1.1. Opis metodyki

Produkt leczniczy Lynozofic jest zarejestrowany w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy zostali poddani co najmniej 3 wcześniejszym terapiom, w tym terapii inhibitorem proteasomu, lekiem immunomodulującym i przeciwciałem monoklonalnym anty-CD38 i u których stwierdzono progresję choroby podczas ostatniej terapii.

Wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie zachorowalności na nowotwór złośliwy szpiczak mnogi (ICD-10: C90) w latach 2017-2022 zaczerpniętych z KRN (Krajowego Rejestru Nowotworów). Dane dotyczyły osób w wieku ≥ 20 lat. Zachorowalność na szpiczaka mnogiego w latach 2026-2030 prognozowano przy pomocy trendu liniowego na podstawie danych pozyskanych z KRN.

Tabela 2. Zachorowania na szpiczaka mnogiego w latach 2017-2022

Rok	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Liczba chorych	1723	1745	1843	1559	1815	1986

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie KRN: <http://onkologia.org.pl/> [dostęp: 25.07.2025].

Tabela 3. Prognozowana zapadalność na szpiczaka mnogiego w latach: 2026, 2027, 2028, 2029, 2030

Rok	2026	2027	2028	2029	2030
Liczba chorych	2072	2111	2150	2188	2227

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie KRN: <http://onkologia.org.pl/> [dostęp: 25.07.2025].

W celu oszacowania nowych przypadków rocznie zgodnie z ocenianym wskazaniem przyjęto założenie, że około 40% pacjentów nie otrzymało odpowiedzi po zastosowaniu wielu linii leczenia⁵, w tym inhibitora proteasomu, leku immunomodulującego oraz przeciwciała anty-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 7 schematów terapeutycznych (skojarzenia) i 3 przeciwciała bispecyficzne w monoterapii dostępne dla pacjentów z nawrotowym i opornym MM. Pozostali pacjenci mogą przyjmować schematy jako kolejne linie leczenia. Na podstawie tych informacji, liczbę pacjentów po kilku liniach leczenia podzielono na 11 zakładając, że część chorych weźmie udział w jednym z 10 programów lekowych, a 1/11 pacjentów przyjmie lek Lynozofic.

Komentarz analityków

W ramach programu lekowego B.54. dostępne są trzy przeciwciała dostępne od 4 linii (tak jak Lynzofic), 5 schematów dostępnych od 2 linii oraz 2 schematy od 3 linii. Ponadto leki refundowane w schematach w skojarzeniach należą do inhibitorów proteasomu, leków immunomodulujących lub przeciwciał anty-CD38. W związku z powyższym, szacowanie populacji przy podziale rynku na wszystkie dostępne terapie może być niedokładne.

Tabela 4. Prognozowane zachorowania na MM na rok zgodnie ocenianym wskazaniem w latach 2026-2030 (zapadalność)

Rok	2026	2027	2028	2029	2030	Średnia
Liczba chorych	829	844	860	875	891	860

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

⁵ Ghanem B., Shi L., The 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, BioDrugs 2022; 36: 773–780 <https://doi.org/10.1007/s40259-022-00557-3> [dostęp: 28.07.2025].

Tabela 5. Prognozowana liczba nowych pacjentów z MM na rok zgodnie z ocenianym wskazaniem, która przyjmie lek Lynozytic (po uwzględnieniu pozostałych schematów)

Rok	2026	2027	2028	2029	2030	Średnia
Liczba chorych	75	77	78	80	81	78

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

W celu porównania oszacowań własnych, poniżej przedstawiono dane dotyczące liczby pacjentów leczonych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0) poszczególnymi lekami w latach 2020-2025 (data dostępu: 05.08.2025 r.). Zgodnie z danymi żaden pacjent nie otrzymał jeszcze elranatamabu i talkwetamabu refundowanych od kwietnia 2025 r.

Tabela 6. Liczba pacjentów leczonych poszczególnymi lekami w latach 2020-2025

	2020	2021	2022	2023	2024	2025*
Wszyscy pacjenci	2481	2692	3401			2416
Liczba pacjentów leczonych poszczególnymi lekami						
Teklistamab	-	-	-	-	-	117
Lenalidomid	1950	1998	2452	2795	3573	2625
Pomalidomid	409	356	379	481	517	
Daratumumab (podskórnie)	-	-	-	1517	3002	2138
Daratumumab (pozajelitowo)	278	382	467	60	5	-
Karfilizomib	144	266	461	426	447	290
Iksazomib	-	29	59	95	93	46
Izatuksymab	-	-	-	11	67	36
Elotuzumab	-	-	-	217	262	105

* Obejmuje okres do początku roku 2025 do daty dostępu

Źródło: Zintegrowany Model Analityczny CeZ (data dostępu: 05.08.2025).

Biorąc pod uwagę tożsame wskazania do stosowania linwoseltamabu, teklistamabu, elranatamabu i talkwetamabu założono, że populacje dla tych technologii będą zbliżone. Od początku 2025 r. do początku sierpnia 117 pacjentów było leczonych teklistamabem. W związku z powyższym, założono, że do końca roku 2025 co miesiąc będzie włączana do leczenia taka sama liczba pacjentów jak do sierpnia. Zgodnie z tym założeniem, w pierwszym roku refundacji teklistamabem będzie leczonych ok. 200 pacjentów. Uwzględniając podział rynku na powyższe 4 substancje przyjęto, że szacowana populacja w pierwszym roku refundacji Lynozytic wyniesie 50 osób. W ramach analizy scenariuszy przyjęto +/-20% populacji wyjściowej jako wariant minimalny i maksymalny.

Tabela 7. Szacowana wielkość populacji docelowej dla leku Lynozytic

Wariant	I rok	II rok
Minimalny (-20%)	40	104
Optymalny	50	130
Maksymalny (+20%)	60	156

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Komentarz analityków

Zgodnie z nowszymi danymi (data dostępu 13.01.2026 r.) do września 2025 r. w ramach programu lekowego B.54. talkwetamabem było leczonych 41 pacjentów, a elranatamabem 23 pacjentów. Ponadto w okresie 10.2024 r. – 09.2025 r. 201 pacjentów było leczonych teklistamabem. Powyższe dane nie wpływają na przedstawione wyżej oszacowania.

3.1.2. Wyniki oszacowań

Nowe przypadki rocznie: 80 (75–80; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

Szacowana populacja w pierwszym roku: 50 (40-60; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

Szacowana populacja w drugim roku: 130 (100-160; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

3.2. Podsumowanie szacowania populacji

Roczna liczba nowych przypadków MM zgodnie ze wskazaniem oszacowana została na 80 (75–80) osób rocznie.

Lek stosowany jest, dopóki obserwowana jest korzyść kliniczna. W związku z tym należy spodziewać się kumulacji pacjentów w kolejnym roku. Szacuje się, że w pierwszym roku populacja docelowa wyniesie ok. 50 (40-60) osób. W trakcie drugiego roku populacja docelowa wyniesie ok. 130 (100-160) osób.

Założono, że wszyscy pacjenci teoretycznie kwalifikujący się do leczenia otrzymają ocenianą technologię – wyniki są przeszacowane i stanowią wariant maksymalny.

4. Dowody naukowe

4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących Lynozylfic (linwoseltamab) we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy zostali poddani co najmniej 3 wcześniejszym terapiom, w tym terapii inhibitorem proteasomu, lekiem immunomodulującym i przeciwciałem monoklonalnym anty-CD38 i u których stwierdzono progresję choroby podczas ostatniej terapii, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 29.07.2025 r., a zaktualizowano w dniu 03.02.2026 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 9.2 Strategii wyszukiwania. 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 ograniczano względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 8. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	dorośli pacjenci z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy zostali poddani co najmniej 3 wcześniejszym terapiom, w tym terapii inhibitorem proteasomu, lekiem immunomodulującym i przeciwciałem monoklonalnym anty-CD38 i u których stwierdzono progresję choroby podczas ostatniej terapii	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	linwoseltamab	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień pierwotnych o najwyższym poziomie wiarygodności	
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, brak publikacji pełnotekstowych, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

4.2. Opis badań

W ramach przeglądu systematycznego do analizy włączono 1 publikację⁶, odnoszącą się do głównego badania rejestracyjnego leku Lynozyfic. W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badania rejestracyjnego produktu leczniczego Lynozyfic.

Tabela 9. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
LINKER-MM1 (NCT03761108; Badanie 1826) Typ badania: Interwencyjne Źródło finansowania: Regeneron Pharmaceuticals	Badanie: • I/II fazy; • jednoramienne; • otwartej próby; • wieloośrodkowe (Belgia, Hiszpania, Japonia, Korea Południowa, Niemcy, Stany Zjednoczone, Wielka Brytania). Hipoteza: Hipoteza zakłada, że leczenie linvoseltamabem wykazuje ORR >31% przy docelowej zalecanej dawce fazy 2 u pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim. Okres obserwacji: • Data odcięcia danych: 06.01.2024 r. (zaktualizowana data) • Mediana czasu obserwacji - o kohorta 1: 7,4 miesiąca. - o kohorta 2: 14,1 miesiąca;	Do badania włączono dorosłych pacjentów z MM, u których wystąpił postęp choroby po co najmniej 3 poprzednich liniach leczenia, w tym PI, IMiD i przeciwciałem anty-CD38 lub którzy byli potrójnie oporni. Uczestnicy musieli mieć stan sprawności według skali <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG) ≤1 i oczekiwaną długość życia co najmniej 6 miesięcy. Dla każdej kohorty fazy 2 wymagana była próba 104 pacjentów, aby zapewnić co najmniej 80% mocy do odrzucenia hipotezy zerowej o ORR ≤31%, w oparciu o dokładny test, przy 1-stronnym poziomie istotności 0,025, jeśli prawdziwy ORR wynosi 45%. Łącznie planowana wielkość próby w fazie 2 wynosiła około 208 pacjentów. Charakterystyka pacjentów w badaniu: kohorta 1: • kobiety stanowiły 46,2%, a mężczyźni 53,8%; • średnia wieku wyniosła 65,5 lat (mediana 65,0 lat); • rasa biała stanowiła 72,1%; • średnie BMI (kg/m²) wyniosło 27,7 (mediana 26,8); • średnia masa ciała wyniosła 110 kg (44,2; 171 kg); • stan sprawności ECOG: - o 0: 34,6%;	Interwencja: linvoseltamab Kohorta 1: schemat dawkowania 5/25/50 mg. Pacjenci, u których nastąpiła progresja choroby podczas leczenia i którzy nadal spełniali odpowiednie kryteria kwalifikacyjne do badania, mogli zwiększyć dawkę do 200 mg i kontynuować terapię w ramach badania. Kohorta 2: schemat dawkowania 5/25/200 mg. Jeśli pacjent otrzymywał 200 mg linvoseltamabu przez co najmniej 24 tygodnie i osiągnął odpowiedź VGPR lub lepszą, częstotliwość podawania badanego leku w dawce 200 mg zmniejszano z co 2 tygodnie do co 4 tygodnie. Pacjenci, którzy nie osiągnęli co najmniej bardzo dobrą odpowiedź częściową (ang. <i>very good partial response</i>, VGPR), kontynuowali leczenie zgodnie z harmonogramem. Komparator: brak.	Pierwszorzędowy: • odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>, ORR) według Niezależnej Komisji Oceniającej (ang. <i>Independent Review Committee</i>, IRC) zgodnie z kryteriami Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka (ang. <i>International Myeloma Working Group</i>, IMWG) oddzielnie w kohorcie 1 i 2. Pozostałe (wybrane): • przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS); • ocena wpływu linvoseltamabu na jakość życia zależną od zdrowia (ang. <i>Health-Related Quality of Life</i>, HRQoL) na podstawie wyników raportowanych przez pacjentów (narzędzia: EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20 i EQ-5D-3L); • przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival</i>, PFS) mierzone zgodnie z kryteriami IMWG i ocenione przez badacza; • czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>, DOR) mierzony zgodnie z kryteriami IMWG i oceniony przez badacza; • ujemny wskaźnik minimalnej choroby resztkowej (ang. <i>minimal residual disease</i>, MRD) mierzony zgodnie z kryteriami IMWG; • ocena bezpieczeństwa stosowania linvoseltamabu.

⁶ Bumma N., et.al., Linvoseltamab for Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma, Journal of Clinical Oncology 2024: 42 (22) <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.24.01008> [dostęp: 29.07.2025].

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
	wszyscy pacjenci 200 mg (faza 1 i 2): 14,3 miesiąca.	1: 64,4%; 2: 1,0%. <u>kohorta 2:</u> - kobiety stanowiły 41,9%, a mężczyźni 58,1%; - średnia wieku wyniosła 67,6 lat (mediana 71,0 lat); - rasa biała stanowiła 70,5%; - średnie BMI (kg/m²) wyniosło 28,1 (mediana 28,1); - stan sprawności ECOG: 0: 27,6%; 1: 72,4%; 2: 0; <u>wszyscy pacjenci 200 mg (faza 1 i 2):</u> - kobiety stanowiły 45,3%, a mężczyźni 54,7%; - średnia wieku wyniosła 67,3 lat (mediana 70 lat); - rasa biała stanowiła 70,9%; - średnie BMI (kg/m²) wyniosło 27,7 (mediana 27,9); - stan sprawności ECOG: 0: 28,2%; 1: 71,8%; 2: 0. <u>Liczba pacjentów:</u> 2 faza badania: - kohorta 1 (50 mg): n=104; - kohorta 2 (200 mg): n=105; - łączna liczba pacjentów, którzy otrzymywali dawkę 200 mg (faza 1 i 2): n=117.		

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Lynozyfic https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lynozyfic-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 24.07.2025], <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03761108?term=LINKER-MM1%20&rank=1&a=34> [dostęp: 24.07.2025].

4.2.1. Opis komparatora

W badaniu rejestracyjnym nie zastosowano komparatora.

4.2.2. Opis punktów końcowych

Badanie LINKER-MM1:

Punkty końcowe odnoszące się do:

- śmiertelności:
 - przeżycie całkowite (OS) – mierzone od rozpoczęcia leczenia do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. OS oceniano w ostatnim dniu, w którym udokumentowano, że pacjent żyje;
- przeżycia wolnego od progresji:
 - przeżycie wolne od progresji (PFS) – zdefiniowane jako czas od rozpoczęcia leczenia do pierwszej daty progresji choroby (ang. *progressive disease*, PD) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej. PFS oceniano w momencie ostatniej odpowiedniej oceny guza w dniu lub przed datą odcięcia danych;
- jakości życia:
 - ocena wpływu linwoseltamabu na HRQoL na podstawie wyników raportowanych przez pacjentów (narzędzia: EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20 i EQ-5D-3L);
- wyleczenia:
 - brak;
- zastępczych punktów końcowych:
 - odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) według IRC zgodnie z kryteriami IMWG oddzielnie w kohorcie 1 i 2 – zdefiniowany jako liczba pacjentów z odpowiedzią podzielona przez liczbę pacjentów w odpowiednim zestawie analitycznym. Pacjent z odpowiedzią na leczenie to pacjent z najlepszą całkowitą odpowiedzią (ang. *best overall response*, BOR) obejmującą częściową odpowiedź (ang. *partial response*, PR) lub lepszą. ORR obejmuje pacjentów z PR, bardzo dobrym PR (ang. *very good partial response*, VGPR), całkowitą odpowiedzią (ang. *complete response*, CR) lub rygorystyczną CR (ang. *stringent complete response*, sCR) – **pierwszorzędowy punkt końcowy**;
 - czas trwania odpowiedzi (DOR) mierzony zgodnie z kryteriami IMWG i oceniony przez badacza – zdefiniowano dla pacjentów z odpowiedzią (pacjenci z BOR sCR, CR, VGPR lub PR) jako czas od daty pierwszej udokumentowanej odpowiedzi do pierwszej daty PD lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co wystąpiło wcześniej;
 - ujemny wskaźnik minimalnej choroby resztkowej (MRD) mierzony zgodnie z kryteriami IMWG – zdefiniowano jako odsetek pacjentów, którzy osiągnęli ujemny MRD (tj. osiągnęli próg co najmniej 1×10^{-5} komórek);
- bezpieczeństwa:
 - ocena bezpieczeństwa stosowania linwoseltamabu.

Komentarz analityków

Zgodnie z informacją zawartą w EPAR Lynozofic⁷ ORR jest uważany za akceptowalny punkt końcowy do pomiaru aktywności przeciw MM w niekontrolowanych badaniach eksploracyjnych, ponieważ spontaniczna regresja nowotworu jest mało prawdopodobna w zaawansowanych przypadkach nawrotu i może stanowić wystarczającą podstawę dowodową do uzasadnienia wczesnego dostępu w zaawansowanych przypadkach nawrotowego i opornego na leczenie szpiczaka mnogiego (ang. *relapse/refractory multiple myeloma*, RRMM). MM jest chorobą przewlekłą, a ocena korzyści klinicznych wymaga również wykazania istotnej poprawy w zakresie odpowiednich punktów końcowych czasu do zdarzenia (np. OS, PFS, patrz np. EMA/CHMP/205/95 Rev.6).

Interpretacja punktów końcowych czasu do zdarzenia w badaniach jednoramiennych nie jest prosta, głównie dlatego, że niemierzalne/nieznane zmienne, które mogą mieć wpływ na czas przeżycia, można kontrolować

⁷ EPAR, Assessment report Lynozofic https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lynozyfic-epar-public-assessment-report_en.pdf str. 84-85 [dostęp: 06.08.2025].

jedynie poprzez randomizację. Jednakże w celu potwierdzenia korzyści klinicznych oczekuje się kompleksowych danych dotyczących istotnej poprawy w punktach końcowych czasu do zdarzenia w warunkach po zatwierdzeniu.

W badaniu 1826 wybrano drugorzędowe punkty końcowe (tj. ORR określony przez badacza, DOR i PFS przez IRC, OS, wskaźnik ujemności MRD) w celu dalszej charakterystyki skuteczności linvoseltamabu w docelowym wskazaniu i uznano je za ogólnie standardowe i akceptowalne. W szczególności miary głębokości odpowiedzi (np. wskaźnik ujemności MRD) i czasu trwania odpowiedzi (DOR) są uważane za kluczowe drugorzędowe punkty końcowe, które dodatkowo potwierdzają korzyści kliniczne w późnych etapach nawrotu MM.

4.3. Kryteria populacji docelowej

Zestawienie kryteriów populacji docelowej na podstawie badania rejestracyjnego oraz ChPL Lynozytic przedstawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 1.1.

Podsumowanie

Kryteria włączenia oraz wykluczenia w badaniu rejestracyjnym są szerzej opisane niż w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Te kryteria, które zostały uwzględnione w ChPL częściowo pokrywają się z kryteriami wymienionymi w badaniu rejestracyjnym. ChPL Lynozytic nie odnosi się do stanu sprawności pacjentów czy określonych wyników badań laboratoryjnych m.in. w przypadku określenia prawidłowej pracy układu krwiotwórczego i wątroby. Co więcej, w ChPL brak jest odniesień do kryteriów wykluczenia z badania, które dotyczą m.in. chorób towarzyszących czy wcześniejszej historii leczenia MM.

4.4. Ocena jakości badań

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.

Ocenę jakości głównego badania rejestracyjnego **LINKER-MM1** przedstawiono w załączniku 1.1.

Wnioski

Przeprowadzono ocenę jakości badania rejestracyjnego z wykorzystaniem skali NICE dla badań jednoramiennych i oceniono je na 7/8 punktów. Punkt odjęto za brak informacji czy rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny.

4.5. Podsumowanie materiału dowodowego

Ocenę efektywności klinicznej ocenianej technologii przeprowadzono w oparciu o badania stanowiące podstawę wnioskowania na rzecz procedury dopuszczenia do obrotu przez EMA:

- LINKER-MM1 (badanie rejestracyjne) – wieloośrodkowe, jednoramienne badanie I/II fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo profilaktycznego zastosowania linvoseltamabu (w dawce 50 lub 200 mg co 2 tygodnie) u dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy zostali poddani co najmniej 3 wcześniejszym terapiom, w tym terapii inhibitorem proteasomu, lekiem immunomodulującym i przeciwciałem monoklonalnym anti-CD38 i u których stwierdzono progresję choroby podczas ostatniej terapii.

Ponadto przeprowadzono przegląd systematyczny ukierunkowany na identyfikację badań pierwotnych o najwyższym poziomie wiarygodności, w wyniku którego nie zidentyfikowano badań z randomizacją, natomiast odnaleziono dodatkowe źródła informacji:

- publikacja Bumma 2024, opisująca wyniki badania rejestracyjnego LINKER-MM1.

Wiarygodność badania rejestracyjnego LINKER-MM1 oceniono (wg narzędzia NICE dla badań jednoramiennych) na 7/8 pkt.

5. Ocena siły interwencji

5.1. Ocena skuteczności klinicznej

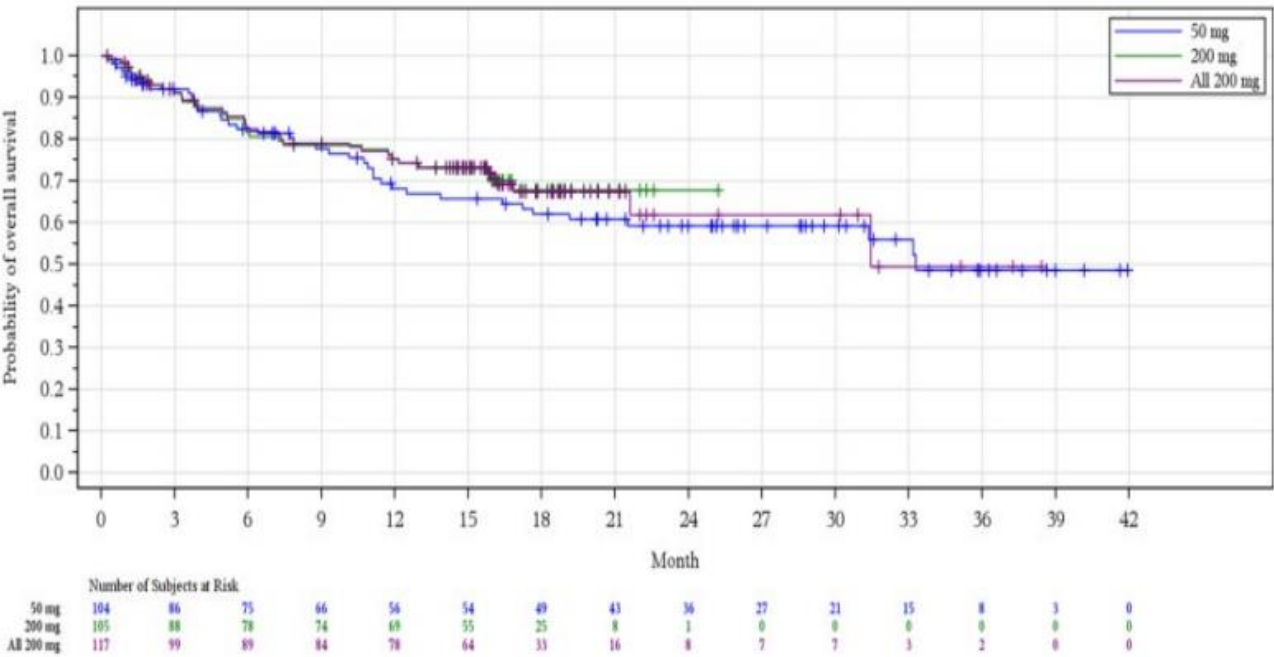
Analizę skuteczności wykonano w oparciu o wyniki jednoramiennego badania rejestracyjnego 1/2 fazy – LINKER-MM1.

W momencie zaktualizowanego punktu odcięcia danych (06.01.2024 r.) mediana czasu trwania obserwacji wynosiła w kohorcie 2 (dawka 200 mg) 14,1 miesiąca, a dla wszystkich pacjentów otrzymujących linvoseltamab w dawce 200 mg (faza 1 i 2) 14,3 miesiąca. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki wybranych punktów końcowych.

Tabela 10. Najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności linvoseltamabu w badaniu LINKER-MM1 (data odcięcia danych: 06.01.2024 r.)

Parametr	Kohorta 2, n=105	Wszyscy pacjenci 200 mg, n=117
Przeżycie całkowite (OS)		
Mediana OS	NR (95% CI: NE; NE)	31,4 (95% CI: 21,6; NE)
Szacowany wskaźnik OS po 1 roku	75,3% (95% CI: 65,4; 82,7)	75,3% (95% CI: 66,0; 82,3)
Przeżycie wolne od progresji (PFS)*		
Mediana PFS	19,8 (16,2; NE)	NR (95% CI: 17,3; NE)**
Szacowany wskaźnik PFS po 1 roku	70,6% (95% CI: 60,0; 78,9)	70,0% (95% CI: 60,1; 78,0)
Szacowany wskaźnik PFS po 2 latach	NE (95% CI: NE; NE)	55,0% (95% CI: 41,3; 66,7)
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR)*		
ORR (sCR+CR+VGPR+PR)	69,5% (95% CI: 59,8; 78,1)	70,9% (95% CI: 61,8; 79,0)
VGPR lub lepsza (sCR+CR+VGPR)	62,9% (95% CI: 52,9; 72,1)	63,2% (95% CI: 53,8; 72,0)
CR lub lepsza (sCR+CR)	48,6% (95% CI: 38,7; 58,5)	49,6% (95% CI: 40,2; 59,0)
Czas trwania odpowiedzi (DOR)*		
Mediana DOR	NR (95% CI: 16,6; NE)	29,4 (95% CI: 19,2; NE)
Szacowany wskaźnik DOR po 1 roku	81,0% (95% CI: 69,5; 88,5)	80,9% (95% CI: 70,3; 88,0)
Szacowany wskaźnik DOR po 2 latach	NE (95% CI: NE; NE)	61,0% (95% CI: 43,9; 74,3)
Ujemny wskaźnik minimalnej choroby resztkowej (MRD)	n=51	n=58
Ujemny MRD***	37,3% (95% CI: 24,1; 51,9)	41,4% (95% CI: 28,6; 55,1)

* oszacowane przez IRC
** mediana PFS oszacowana przez badacza wyniosła 19,8 (95% CI: 15,2; NE) miesiąca
*** wynik oszacowany przy pomocy testu clonoSEQ lub Euroflow; pacjenci z odpowiedzią CR lub lepszą
bd – brak danych; CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); NE – brak możliwości oceny (ang. *not evaluable*); NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)
Źródło: EPAR Lynozyfic https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lynozyfic-epar-public-assessment-report_en.pdf; Bumma N., et.al., Linvoseltamab for Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma, Journal of Clinical Oncology 2024: 42 (22) <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.24.01008> [dostęp: 29.07.2025].



Rysunek 1. Krzywa Kaplana-Meiera całkowitego czasu przeżycia – faza 2 (50 mg i 200 mg) oraz wszyscy pacjenci otrzymujący dawkę 200 mg

Data odcięcia: 06.01.2024 r.
Źródło: EPAR Lynozyfic https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lynozyfic-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 29.07.2025].

Ocena wyników raportowanych przez pacjentów (ang. *patient reported outcomes*, PROs) została przeprowadzona z wykorzystaniem kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-MY20. Średnie zmiany metodą najmniejszych kwadratów w stosunku do wartości wyjściowych dla badanych wyników PROs w kohorcie 2 przedstawiono w poniższej tabeli (data odcięcia danych: 08.09.2023 r.).

Tabela 11. Łączna średnia zmiana LS w EORTC QLQ-C30 (GHS/QoL, PF, zmęczenie, ból) i EORTC QLQ-MY20 (DS i TSE) – kohorta 2

Kohorta 2*	Średni wynik początkowy (SD)	Łączna średnia zmiana LS** (95% CI)
EORTC QLQ-C30		
GHS/QoL	62,33 (20,117)	4,9 (2,5; 7,4)
PF	71,75 (22,154)	2,9 (0,5; 5,3)
Zmęczenie	37,40 (26,045)	-5,7 (-8,4; -2,9)
Ból	39,77 (30,365)	-10,2 (-13,9; -6,5)
EORTC QLQ-MY20		
DS	30,17 (22,063)	-5,8 (-8,7; -2,9)
TSE	17,92 (14,180)	-3,2 (-5,0; -1,4)

* skale GHS/QoL, PF, ból i zmęczenie – 76 tygodni danych; skale DS i TSE – 68 tygodni danych
** Dodatkowo średnie zmiany LS oznaczają poprawę w stosunku do wartości wyjściowych w skalach GHS/QoL i PF, a ujemne średnie zmiany LS oznaczają poprawę w skalach zmęczenia, bólu, DS i TSE; szacunki średniej zmiany LS w stosunku do wartości wyjściowej odpowiadają pacjentom z wartością wyjściową i co najmniej jednym wynikiem po wartości wyjściowej
CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); DS – objawy choroby (ang. *disease symptoms*); EORTC QLQ-C30 – *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30*; EORTC QLQ-MY20 – *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Multiple Myeloma module 20*; GHS – globalny stan zdrowia (ang. *global health status*); LS – metoda najmniejszych kwadratów (ang. *least squares*); PF – funkcjonowanie fizyczne (ang. *physical functioning*); QoL – jakość życia (ang. *quality-of-life*); SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); TSE – skutki uboczne leczenia (ang. *treatment side effects*).
Źródło: EPAR Lynozyfic https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lynozyfic-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 30.07.2025].

Komentarz analityków

Zgodnie z publikacją Banerjee 2024⁸ dla poszczególnych skal kwestionariusza EORTC QLQ-C30 minimalna istotna różnica dla pacjentów z RRMM wynosi: GHS – 4; PF – 5; Zmęczenie – 5; Ból – 6 punktów.

Zgodnie z publikacją Sully 2019⁹ dla poszczególnych skal kwestionariusza EORTC QLQ-MY20 minimalna istotna różnica dla pacjentów z RRMM wynosi: DS – 10; TSE – 10 punktów.

Zgodnie z Hoffman 2025¹⁰ zmiany 10-punktowe (QLQ-C30) i 12-punktowe (skala wizualna analogowa EQ-5D-3L VAS) uznano za istotne klinicznie. Średnie zmiany LS u wszystkich pacjentów, którzy otrzymywali dawkę 200 mg (n=117) wykazały trwałą poprawę w trakcie trwania leczenia w skali QLQ-C30, w tym GHS/QoL, z klinicznie znaczącą poprawą m.ni. w tygodniu 100 (W100) (11,9) i W104 (10,1) oraz EQ-5D-3L VAS z klinicznie istotną poprawą w W72 (12,2) i W92 (13,8).

Poprawa w zakresie bólu była istotna w większości punktów czasowych (m.in. W100: –12,7; W104: –11,8). Średnie zmiany LS od punktu wyjściowego osiągnęły nominalną istotność statystyczną (tj. 95% CI zmiany nie przekroczyło 0) w większości tygodni po W12 dla GHS/QoL, W20 dla PF, W16 dla zmęczenia, W8 dla bólu i W20 dla EQ-5D-3L VAS. Ogólna średnia LS poprawy (>104 tygodnie) była klinicznie znacząca dla bólu (–10,2) i miała nominalne znaczenie statystyczne dla GHS/QoL (7,0), PF (4,5), zmęczenia (–7,4) i EQ-5D-3L VAS (8,0).

5.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona na podstawie danych z 2 fazy badania rejestracyjnego oraz dla wszystkich pacjentów, którym podano pełną dawkę 200 mg w fazie 1 (n=12) i fazie 2 (n=105), co daje łącznie 117 pacjentów, określanych jako podzbiór „Wszyscy pacjenci 200 mg” zestawu analizy bezpieczeństwa.

W momencie odcięcia danych (08.09.2023 r.) leczenie było kontynuowane u 45,3% pacjentów. Łącznie 54,7% wszystkich pacjentów otrzymujących dawkę 200 mg przerwało leczenie. Najczęstszą przyczyną przerwania leczenia był postęp choroby (31,6%).

Tabela 12. Najważniejsze wyniki dotyczące bezpieczeństwa linwoseltamabu w badaniu LINKER-MM1 (data odcięcia danych: 08.09.2023 r./06.01.2024 r.)

Parametr	Kohorta 2, n=105	Wszyscy pacjenci 200 mg, n=117
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs)	100%	100%
TEAEs stopnia ≥3.	83,8%	84,6%
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia związane z badanym leczeniem (TRTEAEs)	86,7%	86,3%
SAEs zaistniałe w trakcie leczenia	73,3%	73,5%
TEAEs prowadzące do przerwania leczenia	16,2%/18,8%*	16,2%
TEAEs prowadzące do wstrzymania/opóźnienia dawki	73,4%	73,5%
TEAEs prowadzące do zgonu	13,3%	12,0%
Najczęściej zgłaszane TEAEs		
CRS	46,7%/46,2%*	46,2%
niedokrwistość	37,1%/38,5%*	38,5%
kaszel	34,3%/36,8%*	35,9%

* Wartość po / pochodzi z publikacji Bumma 2024 (data odcięcia: 06.01.2024 r.)
TEAE – zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse event*)
TRTEAE – zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia związane z badanym leczeniem (ang. *treatment-related treatment-emergent adverse events*)
SAE – ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse event*)

⁸ Banerjee R., et.al., Health Related Quality of Life (HRQoL) in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM): A Systematic Literature Review (SLR) and Meta-Analysis, Blood 2024, 144: 4721–4722 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497124074792> [dostęp: 19.08.2025].
⁹ Sully K., et.al., Estimation of minimally important differences and responder definitions for EORTC QLQ-MY20 scores in multiple myeloma patients, Eur J Haematol. 2019;103:500–509 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/ejh.13316> [dostęp: 05.01.2026].
¹⁰ Hoffman J., et.al., Patient-Reported Quality of Life with Linvoseltamab in Triple-Class Exposed Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: 2-year Results from the LINKER-MM1 Phase 1/2 Clinical Trial, Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia 2025, 25: S116 [https://www.clinical-lymphoma-myeloma-leukemia.com/article/S2152-2650\(25\)03586-4/fulltext](https://www.clinical-lymphoma-myeloma-leukemia.com/article/S2152-2650(25)03586-4/fulltext) [dostęp: 04.02.2026].

Źródło: EPAR Lynozofic https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lynofic-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 04.08.2025], Bumba N., et.al., Linvoseltamab for Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma, Journal of Clinical Oncology 2024; 42 (22) <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.24.01008> [dostęp: 06.08.2025].

Alerty dotyczące bezpieczeństwa

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)¹¹, na dzień 03.02.2026 r. nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Lynozofic.

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)¹² na dzień 03.02.2026 r. odnotowano informację na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Lynozofic. Zidentyfikowano 12 przypadków działań niepożądanych, z czego 6 dotyczyło ciężkich przypadków (w tym 2 zgony). Najwięcej powikłań dotyczyło:

- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (7 przypadków), w tym: nieskuteczność leku (2) oraz śmierć (2);
- nieprawidłowych wyników badań (4 przypadki), w tym: podwyższony poziom enzymów wątrobowych (1) oraz nieprawidłowa hemoglobina (1);
- zaburzeń wzroku (1 przypadek), w tym: niedowidzenie (1).

W bazie EudraVigilance¹³ do dnia 03.02.2026 r. odnotowano 11 przypadków działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem leku Lynozofic i najczęściej dotyczyły one:

- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (6 przypadków), w tym: ból (3) oraz osłabienie (1);
- zaburzeń układu immunologicznego (3 przypadki), w tym: CRS (2) oraz osłabiona odpowiedź immunologiczna (1);
- infekcji i zakażeń (2 przypadki), w tym: zapalenie płuc wywołane przez COVID-19 (1) oraz infekcja wirusowa (1).

W bazie VigiAccess¹⁴ prowadzonej przez WHO, w dniu 03.02.2026 r. odnotowano 20 przypadków działań niepożądanych leku Lynozofic (linvoseltamab). Najwięcej powikłań dotyczyło:

- zaburzeń układu immunologicznego (7 przypadków), w tym: CRS (6) oraz osłabiona odpowiedź immunologiczna (1);
- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (6 przypadków), w tym: nieskuteczność leku (2) oraz gorączka (2);
- infekcji i zakażeń (5 przypadków), w tym: infekcja (2) oraz sepsa wywołana przez bakterie *Corynebacterium* (1).

5.3. Ograniczenia analizy klinicznej

- Badanie I/II fazy.
- Badanie jednoramienne – brak komparatora.
- Krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu (mediana czasu obserwacji wynosiła ok. 14,1 miesiąca w kohorcie 2 i 14,3 miesiąca dla wszystkich pacjentów z dawką 200 mg) nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.
- Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS) były drugorzędowymi punktami końcowymi.
- Niepewność związana z interpretacją jakości życia – przy pomocy kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-MY20 dokonano oceny jakości życia tylko dla kohorty 2, przedstawiono ograniczone wyniki dla skali EQ-5D-3L VAS.
- Populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem wcześniejszej historii leczenia MM i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistych.
- Niejednorodność populacji włączonej do badania między kohortami (m.in. wiek, BMI, ECOG).

¹¹ <https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-bezpieczenstwa3> [dostęp: 03.02.2026].

¹² <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 03.02.2026].

¹³ <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 03.02.2026].

¹⁴ <https://vigiaccess.org/> [dostęp: 03.02.2026].

5.4. Podsumowanie siły interwencji

Podsumowanie z oceny skuteczności

Skuteczność leku Lynozyfic oceniano w oparciu o wyniki jednoramiennego badania rejestracyjnego LINKER-MM1 fazy 1/2. Mediana czasu trwania obserwacji wynosiła 14,3 miesiąca dla wszystkich pacjentów otrzymujących dawkę 200 mg.

Mediana OS dla wszystkich pacjentów otrzymujących dawkę 200 mg wyniosła 31,4 miesiąca (nie została osiągnięta dla kohorty 2). Szacowane prawdopodobieństwo przeżycia w 12. miesiącu zarówno dla wszystkich pacjentów otrzymujących dawkę 200 mg jak i w kohorcie 2 wyniosło 75,3%.

Ocena wyników raportowanych przez pacjentów została przeprowadzona z wykorzystaniem kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-MY20 (tylko kohorta 2). Zaobserwowane średnie zmiany w stosunku do punktu wyjściowego w badanych skalach, zgodnie z informacją zawartą w EPAR mogą świadczyć o poprawie (dodatnia zmiana w skalach GHS/QoL i PF oraz ujemna w skalach zmęczenia, bólu, DS i TSE). U wszystkich pacjentów, którzy otrzymali dawkę 200 mg ogólna średnia LS poprawy (>104 tygodnie) była klinicznie znacząca dla bólu (-10,2) i miała nominalne znaczenie statystyczne dla GHS/QoL (7,0), PF (4,5), zmęczenia (-7,4) i EQ-5D-3L VAS (8,0).

Mediana PFS nie została osiągnięta dla puli wszystkich pacjentów 200 mg, a w kohorcie 2 wyniosła 9,3 miesiąca. Prawdopodobieństwo braku zdarzenia PFS (bez progresji choroby lub zgonu) po 12 miesiącach było podobne dla kohorty 2 i dla puli wszystkich pacjentów 200 mg (70,6% i 70,0%).

Wśród wszystkich pacjentów leczonych dawką 200 mg ORR wyniósł 71%, przy czym 63% pacjentów osiągnęło ≥VGPR, a 50% osiągnęło całkowitą odpowiedź (CR).

Dla kohorty 2 spełnione zostały z góry określone kryteria odrzucenia hipotezy zerowej. Wśród pacjentów otrzymujących dawkę 200 mg, którzy osiągnęli ≥CR (n = 58) odsetek pacjentów z ujemnym wynikiem MRD (próg 10⁻⁵) według testu EuroFlow lub clonoSEQ wyniósł 41,4%.

Mediana DOR w puli wszystkich pacjentów 200 mg wyniosła 29,4 miesiąca i nie została osiągnięta w kohorcie 2. Szacowane prawdopodobieństwo DOR w 12. miesiącu dla wszystkich pacjentów otrzymujących dawkę 200 mg wyniosło 80,9% i nie zostało osiągnięte w kohorcie 2.

Komentarz analityków

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie wybranych wyników skuteczności ocenianej interwencji oraz wybranych komparatorów, które zaczerpnięto z EPAR Lynozyfic¹⁵, publikacji Tomasson 2024¹⁶, Analizy Weryfikacyjnej Agencji do zlecenia 161/2024¹⁷ i do zlecenia 101/2023¹⁸.

Tabela 13. Wybrane wyniki związane ze skutecznością leczenia linwoseltamabem i wybranymi komparatorami

Punkt końcowy	Parametry	Linwoseltamab	Elranatamab	Talkwetamab		Teklistamab
Badanie		LINKER-MM1	MAGNETISMM-3	MonumenTAL-1		MajesTEC-1
				0,4 mg/kg QW	0,8 mg/kg Q2W	
Liczba pacjentów		117	123	143	145	165
OS	Mediana okresu obserwacji [mies.]	14,3	28,4	18,8	12,7	23
	Mediana [mies.] (95% CI)	31,4 (21,6; NE)	24,6 (13,4; NE)	NR (bd; bd)	NR (bd; bd)	22 (15,0; NE)
	12-miesięczne przeżycie	75,3 (66,0; 82,3)	56,7 (47,4; 65,1)*	bd	bd	bd

¹⁵ EPAR Lynozyfic https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lynozyfic-epar-public-assessment-report_en.pdf str. 81-82 [dostęp: 31.07.2025].

¹⁶ Tomasson M.H., et al., Long-term survival and safety of elranatamab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: Update from the MagnetisMM-3 study, HemaSphere 2024, 8:e136 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hem3.136> [dostęp: 31.07.2025].

¹⁷ Analiza Weryfikacyjna Agencji do zlecenia https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/161/AWA/161_AWA_OT.423.1.55.2024_Talvey_BIP_REOPTR.pdf 161/2024 [dostęp: 31.07.2025].

¹⁸ Analiza Weryfikacyjna Agencji do zlecenia https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/101/AWA/101_AWA_OT.423.1.34.2023_Tecvayli_BIP_REOPTR2.pdf 101/2023 [dostęp: 31.07.2025].

Punkt końcowy	Parametry	Linwoseltamab	Elranatamab	Talkwetamab		Teklistamab
Badanie		LINKER-MM1	MAGNETISMM-3	MonumenTAL-1		MajesTEC-1
				0,4 mg/kg QW	0,8 mg/kg Q2W	
	całkowite [%] (95% CI)					
PFS	Mediana okresu obserwacji [mies.]	14,3	28,4	18,8	12,7	23
	Mediana [mies.] (95% CI)	NR (17,3; NE)	17,2 (9,8; NE)	7,5 (5,7; 9,4)	14,2 (9,6; NE)	11 (9,0; 16,0)
	12-miesięczne przeżycie wolne od progresji [%] (95% CI)	70,0 (60,1; 78,0)	50,9 (40,9; 60,0)*	bd	bd	bd
ORR	Mediana okresu obserwacji [mies.]	14,3	28,4	18,8	12,7	23
	ORR [%] (95% CI)	70,9 (61,8; 79,0)	61,0 (51,8; 69,6)	74,1 (66,1; 81,1)	71,7 (63,7; 78,9)	63
	CR lub lepszy [%] (95% CI)	46,2 (36,9; 55,6)	37,4	33,6	38,7	45

bd – brak danych; NE – brak możliwości oceny (ang. not evaluable); NR – nie osiągnięto (ang. not reached)

* 15-miesięczny OS (mediana okresu obserwacji: 15,2 miesiąca)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Ze względu na różne mediany okresu trwania obserwacji nie można jednoznacznie wnioskować o wyższości żadnej z technologii. Ponadto należy również podkreślić, że elranatamab i teklistamab mają podobny mechanizm działania do linwoseltamabu (BCMAxCD3) natomiast talkwetamab ma odmienny mechanizm (GPC5DxCD3).

Podsumowanie z oceny bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo leku Lynozofic oceniano na podstawie danych z badania rejestracyjnego LINKER-MM1 fazy 1/2. Dane dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono dla kohorty 2 w fazie 2 oraz dla wszystkich pacjentów przyjmujących linwoseltamab w dawce 200 mg (faza 1 i 2).

TEAEs stopnia ≥ 3 . wystąpiły u 84,6% badanych w puli wszystkich pacjentów 200 mg, oraz u 83,8% w kohorcie 2.

Najczęściej zgłaszanymi TEAEs były CRS i niedokrwistość, które odnotowano u tej samej liczby badanych w całej puli 200 mg i w kohorcie 2 (odpowiednio 46,2% i 38,5%). TEAEs prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 16,2% wszystkich pacjentów przyjmujących dawkę 200 mg i u 18,8% pacjentów z kohorty 2. Wstrzymanie lub opóźnienie dawki z powodu zdarzeń niepożądanych odnotowano u podobnej ilości pacjentów w puli wszystkich pacjentów otrzymujących dawkę 200 mg i w kohorcie 2 (73,5% i 73,4%).

SAEs zgłoszono u 73,5% pacjentów zarówno w puli wszystkich pacjentów 200 mg jak i w kohorcie 2. TEAEs prowadzące do zgonu wystąpiły u 12,0% badanych przyjmujących dawkę 200 mg, a także u 13,3% pacjentów z kohorty 2.

Na podstawie wyżej przedstawionych wyników główne niepewności dotyczące działań niepożądanych odnoszą się do częstości występowania CRS i niedokrwistości.

6. Ocena wpływu na budżet

6.1. Oszacowanie kosztów interwencji i komparatora

6.1.1. Założenia

- Oszacowanie wykonano zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL Lynozofic: „Dawki zalecane przy stopniowym zwiększaniu dawki leczniczej, pełną dawkę leczniczą i częstotliwość podawania produktu przedstawiono w poniższej tabeli. Każdą dawkę należy podawać tylko jeżeli poprzednia dawka jest tolerowana”. Pacjenci, którzy nie osiągnęli odpowiedzi VGPR lub lepszej w tygodniu 24., powinni nadal otrzymywać produkt leczniczy LYNOZYFIC co 2 tygodnie. Leczenie należy kontynuować do momentu wystąpienia progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności.

Tabela 14. Schemat dawkowania produktu leczniczego Lynozofic

Harmonogram dawkowania	Dzień	Dawka produktu leczniczego Lynozofic	
Schemat stopniowego zwiększania dawki	Tydzień 1, dzień 1	Dawka lecznicza 1 w ramach stopniowego zwiększania dawki	5 mg
	Tydzień 2, dzień 1	Dawka lecznicza 2 w ramach stopniowego zwiększania dawki	25 mg
	Tydzień 3, dzień 1	Pierwsza pełna dawka w ramach leczenia	200 mg
Schemat dawkowania raz w tygodniu	Tydzień 4 do tygodnia 13 dla 10 dawek leczenia	Pełne dawki w ramach leczenia	200 mg
Schemat dawkowania co 2 tygodnie	Tydzień 14, a następnie co 2 tygodnie	Pełne dawki w ramach leczenia	200 mg
Pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 17 dawek 200 mg i potwierdzono u nich bardzo dobrą odpowiedź częściową (VGPR) lub lepszą, zgodnie z kryteriami międzynarodowej grupy roboczej ds. szpiczaka (IMWG) w lub po tygodniu 24.			
Schemat dawkowania co 4 tygodnie	W tygodniu 24 lub później, a następnie co 4 tygodnie	Dawki w ramach leczenia	200 mg

- Do obliczenia kosztów terapii nie uwzględniono kosztów dodatkowych (w tym premedykacji), a jedynie koszt leku.
- Oszacowano roczny koszt terapii lekiem Lynozofic.
- W badaniu rejestracyjnym mediana PFS nie została osiągnięta dla puli wszystkich pacjentów 200 mg, w kohorcie 1 wyniosła 9,3 miesiąca i 19,8 w kohorcie 2.
- Cenę leku Lynozofic zaczerpnięto ze strony drugs.com¹⁹.
- Do przeliczenia ceny leku z waluty lokalnej, czyli USD na złote polskie, użyto średniego kursu NBP z dnia 04.02.2026 r.²⁰

Tabela 15. Dane wejściowe dla interwencji

Założenie	Wartość	Źródło
Średni kurs NBP za 1 USD [PLN]	3,5755	Tabela nr 023/A/NBP/2026 z dnia 2026-02-04
Dawka zalecana leku Lynozofic na podanie [mg]	5/25/200	ChPL Lynozofic
Cena linwoseltamabu za 1 mg [PLN]	328,44	drugs.com

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

¹⁹ <https://www.drugs.com/price-guide/lynozyfic> [dostęp: 01.12.2025].

²⁰ <https://nbp.pl/statystyka-i-sprawozdawczosc/kursy/tabela-a/> [dostęp: 04.02.2026].

6.1.2. Wyniki

Tabela 16. Oszacowanie rocznych kosztów interwencji

Substancja czynna	Dawka na 1 podanie [mg]	Częstość podawania	Liczba podań w roku	Cena za 1 mg [PLN]	Koszt [PLN]
Dawkowanie od 1. do 3. tygodnia					
1	2	3	4	5	6=2×4×5
Linwoseltamab	5	Jednorazowo	1	328,44	1 642,20
Linwoseltamab	25	Jednorazowo	1	328,44	8 211,02
Linwoseltamab	200	Jednorazowo	1	328,44	65 688,16
Dawkowanie od 4. do 13. tygodnia					
Linwoseltamab	200	QW	10	328,44	656 881,60
Dawkowanie od 14. do 23. tygodnia					
Linwoseltamab	200	Q2W	6	328,44	394 128,94
Dawkowanie od 24. tygodnia					
Linwoseltamab	200	Q4W	7	328,44	459 817,09
				Koszt roczny	1 586 368,98

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Oszacowany roczny koszt leczenia z wykorzystaniem badanej interwencji dla pacjenta wynosi ok. 1,6 mln PLN. Wariant minimalny leku (-20% ceny Lynozytic) wyniesie ok. 1,3 mln PLN, a wariant maksymalny (+20% ceny Lynozytic) ok. 1,9 mln PLN.

Komentarz analityków

Oszacowano roczne koszty terapii wybranymi komparatorami i porównano je z kosztem ocenianej technologii.

Założenia dla komparatorów:

- Koszty wybranych komparatorów (elranatamab, talkwetamab, teklistamab) obliczono w oparciu o ceny podane w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 18.12.2025 roku²¹. Do wyliczeń przyjęto cenę za 1 jednostkę rozliczeniową (1 mg) substancji na podstawie wysokości limitu finansowania. Wybrane komparatory są refundowane w ramach programu lekowego B.54. Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytowego (ICD-10: C90.0).
- Zgodnie z ChPL Elrexfio²² zalecane dawkowanie elranatamabu to dawki stopniowo zwiększane — 12 mg w 1. dniu i 32 mg w 4. dniu, a następnie pełna dawka terapeutyczna wynosząca 76 mg podawana raz na tydzień od 2. do 24. tygodnia, raz na dwa tygodnie od 25. do 48 tygodnia (dotyczy pacjentów, u których uzyskano odpowiedź) oraz od 49. tygodnia co 4 tygodnie (dotyczy pacjentów, którzy zostali poddani co najmniej 24-tygodniowemu leczeniu w schemacie co dwa tygodnie, i u których uzyskano odpowiedź).
- Zgodnie z ChPL Tecvayli²³ zalecane dawki produktu Tecvayli to 1,5 mg/kg mc., wstrzykiwane podskórnie (sc.) raz w tygodniu, poprzedzone kolejnymi dawkami startowymi 0,06 mg/kg i 0,3 mg/kg mc. U pacjentów, którzy mieli pełną odpowiedź lub lepszą przez co najmniej 6 miesięcy, można rozważyć zmniejszenie częstości dawkowania do 1,5 mg/kg sc. co dwa tygodnie. W wyliczeniach przyjęto 75,0 kg (na podstawie średniej masy ciała w badaniu MajesTEC-1²⁴) jako masę ciała pacjentów.

²¹ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2026-r> [dostęp: 04.02.2026].

²² Charakterystyka Produktu Leczniczego Elrexfio https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/elrexfio-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 06.08.2025].

²³ Charakterystyka Produktu Leczniczego Tecvayli https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/tecvayli-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 06.08.2025].

²⁴ EPAR Tecvayli https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecvayli-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 13.01.2026]

- Zgodnie z ChPL Talvey²⁵ talkwetamab należy podawać podskórnie w schemacie dawkowania co tydzień lub co dwa tygodnie. U pacjentów otrzymujących talkwetamab zgodnie ze schematem dawkowania 0,4 mg/kg masy ciała raz na tydzień, u których uzyskano odpowiednią odpowiedź kliniczną potwierdzoną w co najmniej dwóch kolejnych ocenach choroby, można rozważyć przejście na schemat dawkowania 0,8 mg/kg masy ciała raz na dwa tygodnie. W wyliczeniach przyjęto 75,5 kg (na podstawie średniej masy ciała w badaniu (MonumenTAL-1²⁶) jako masę ciała pacjentów.
- Do wyliczenia kosztów terapii nie uwzględniono kosztów dodatkowych, a jedynie koszt leku.
- Nie uwzględniono ewentualnych mechanizmów RSS.

Tabela 17. Oszacowanie rocznych kosztów wybranego komparatora – elranatamab

Substancja czynna	Dawka na 1 podanie [mg]	Częstość podawania	Liczba podań w roku	Cena za 1 mg [PLN]	Koszt [PLN]
1	2	3	4	5	6=2×4×5
Dawkowanie w 1. tygodniu					
Elranatamab	12	Jednorazowo	1	329,52	3 954,24
Elranatamab	32	Jednorazowo	1	329,52	10 544,64
Dawkowanie od 2. do 24. tygodnia					
Elranatamab	76	QW	23	329,52	576 000,96
Dawkowanie od 25. do 48. tygodnia					
Elranatamab	76	Q2W	12	329,52	300 522,24
Dawkowanie od 49. tygodnia					
Elranatamab	76	Q4W	1	329,52	25 043,52
				Koszt roczny	916 065,60

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Oszacowany roczny koszt leczenia z wykorzystaniem badanej interwencji wynosi ok. 1,6 mln PLN, a wybranego komparatora wynosi ok. 920 tys. PLN. Różnica kosztów pomiędzy ocenianą technologią a elranatamabem wyniosła ok. 670 tys. PLN na korzyść komparatora.

Tabela 18. Oszacowanie rocznych kosztów wybranego komparatora – teklistamab

Substancja czynna	Dawka na 1 podanie [mg/kg m.c.]	Dawka dla masy ciała 75 kg [mg]	Częstość podawania	Liczba podań w roku	Cena za 1 mg [PLN]	Koszt [PLN]
1	2	3	4	5	6	7=3×5×6
Dawkowanie w 1. tygodniu						
Teklistamab	0,06	4,5	Jednorazowo	1	141,19	635,36
Teklistamab	0,3	22,5	Jednorazowo	1	141,19	3 176,78
Teklistamab	1,5	112,5	Jednorazowo	1	141,19	15 883,88
Dawkowanie od 2. tygodnia do 26. tygodnia						
Teklistamab	1,5	112,5	QW	25	141,19	397 096,88
Pacjenci, którzy mieli pełną odpowiedź lub lepszą przez co najmniej 6 miesięcy (od 27. tygodnia)						
Teklistamab	1,5	112,5	Q2W	13	141,19	206 490,38
					Koszt roczny	623 283,26

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

²⁵ Charakterystyka Produktu Leczniczego Talvey https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/talvey-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 06.08.2025].

²⁶ EPAR Talvey https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/talvey-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 13.01.2026].

Oszacowany roczny koszt leczenia z wykorzystaniem badanej interwencji wynosi ok. 1,6 mln PLN, a wybranego komparatora wynosi ok. 620 tys. PLN. Różnica kosztów pomiędzy ocenianą technologią a teklistamabem wyniosła ok. 960 tys. PLN na korzyść komparatora.

Tabela 19. Oszacowanie rocznych kosztów wybranego komparatora – talkwetamab

Substancja czynna	Dawka na 1 podanie [mg/kg m.c.]	Dawka dla masy ciała 75,5 kg [mg]	Częstość podawania	Liczba podań w roku	Cena za 1 mg [PLN]	Koszt [PLN]
1	2	3	4	5	6	7=3×5×6
Faza wstępna stopniowego zwiększania dawki (1. tydzień)						
Talkwetamab	0,01	0,76	Jednorazowo	1	552,37	417,04
Talkwetamab	0,03	2,27	Jednorazowo	1	552,37	1 251,12
Talkwetamab	0,4	30,2	Jednorazowo	1	552,37	16 681,57
Faza leczenia						
Talkwetamab	0,4	30,2	QW	25	552,37	417 039,35
Faza wstępna stopniowego zwiększania dawki – po uzyskaniu odpowiedniej odpowiedzi klinicznej* (dawki w ciągu jednego tygodnia)						
Talkwetamab	0,01	0,76	Jednorazowo	1	552,37	417,04
Talkwetamab	0,06	4,53	Jednorazowo	1	552,37	2 502,24
Talkwetamab	0,4	30,2	Jednorazowo	1	552,37	16 681,57
Talkwetamab	0,8	60,4	Jednorazowo	1	552,37	33 363,15
Faza leczenia						
Talkwetamab	0,8	60,4	Q2W	12	552,37	400 357,78
					Koszt roczny	888 710,86

*w związku z brakiem informacji, po jakim czasie najwcześniej jest możliwe uzyskanie odpowiedzi klinicznej, przyjęto zmianę schematu dawkowania w przypadku pacjentów, którzy mieli pełną odpowiedź lub lepszą przez co najmniej 6 miesięcy (schemat dawkowania Tecvayli)
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Oszacowany roczny koszt leczenia z wykorzystaniem badanej interwencji wynosi ok. 1,6 mln PLN, a wybranego komparatora wynosi ok. 890 tys. PLN. Różnica kosztów pomiędzy ocenianą technologią a talkwetamabem wyniosła ok. 700 tys. PLN na korzyść komparatora.

6.2. Wpływ na budżet Funduszu Medycznego

6.2.1. Założenia

- Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w celu prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) ze środków Funduszu Medycznego, w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją ocenianej technologii.
- W analizie przyjęto oszacowaną w rozdziale 3. wielkość populacji docelowej w I. i w II. roku.
- Koszty leku przyjęto zgodnie z oszacowaniami przedstawionymi w rozdziale 6.1.

Wszystkie ograniczenia dot. szacowania populacji oraz kosztów terapii stanowią ograniczenia analizy wpływu na budżet Funduszu Medycznego.

Tabela 20. Dane wejściowe uwzględnione w analizie wpływu na budżet Funduszu Medycznego

Parametr	I. rok			II. rok		
	Wartość podstawowa	Zakres zmienności (min; max)		Wartość podstawowa	Zakres zmienności (min; max)	
Liczebność populacji docelowej	50	min	40	130	min	100
		max	60		max	160
Koszt leku	1 586 368,98	min	1 269 095,18	1 586 368,98	min	1 269 095,18

Parametr	I. rok			II. rok		
	Wartość podstawowa	Zakres zmienności (min; max)		Wartość podstawowa	Zakres zmienności (min; max)	
		max	1 903 642,77		max	1 903 642,77

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

6.2.2. Wyniki

Tabela 21. Wyniki analizy wpływu na budżet Funduszu Medycznego

Wariant	I. rok	II. rok
minimalny	50 763 807,2	126 909 518,0
podstawowy	79 318 447,5	206 227 967,4
maksymalny	114 218 566,2	304 582 843,2

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

6.3. Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej Lynozofic (linwoseltamab) we wskazaniu leczenia dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy zostali poddani co najmniej 3 wcześniejszym terapiom, w tym terapii inhibitorem proteasomu, lekiem immunomodulującym i przeciwciałem monoklonalnym anty-CD38 i u których stwierdzono progresję choroby podczas ostatniej terapii, przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 24.07.2025 r., a zaktualizowano w dniu 03.02.2026 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 9.6.

Dodatkowo dokonano przeszukania wolnotekstowego przy zastosowaniu słów kluczowych Lynozofic, linwoseltamab, 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 – <https://www.cda-amc.ca/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>;
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>.

W ramach wyszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA odnaleziono 1 analizę ekonomiczną dla leku Lynozofic. Charakterystykę metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Organizacja kraj, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Niemcy 2025 Link	<u>Populacja:</u> Dorośli z nawracającym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy wcześniej otrzymali co najmniej 3 terapie, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anti-CD38, i którzy podczas ostatniej terapii wykazali progresję choroby <u>Źródła danych klinicznych:</u> dokumentacja firmy farmaceutycznej przekazana w dniu 01.10.2025 r.	Linwoseltamab vs schematy terapeutyczne.	<u>Koszty roczne terapii linwoseltamabem</u> Od 215 526,7 EUR (≈908 553 PLN*) do 282 520,9 EUR (≈1 190 967 PLN*) w przeliczeniu na jednego pacjenta. <u>Komentarz:</u> Koszty leku przedstawione przez firmę farmaceutyczną są wiarygodne. Koszty dodatkowo niezbędnych świadczeń z publicznej opieki zdrowotnej są niedoszacowane. Dane firmy dotyczące kosztów wytwarzania preparatów dożylnych zgodnie z taryfą pomocniczą są wiarygodne. <u>Podsumowanie</u> Roczne koszty terapii linwoseltamabem są droższe niż większości dostępnych schematów terapeutycznych. Z przedstawionej przez IQWiG analizy wynika, że roczny koszt leczenia schematem Daratumumab + Carfilzomib + Deksametazon (292 720,9 – 292 723,2 EUR; ≈1 233 964,6 – 1 233 974,6 PLN) jest wyższy, natomiast schematem Iztakusymab + Carfilzomib + Deksametazon (231 348,8 – 231 354,1 EUR; ≈975 250,9 – 975 273,2 PLN) zbliżony, do kosztu leczenia linwoseltamabem.

* Zgodnie ze średnim kursem NBP z dnia 06.02.2026 r., wynoszącym: 1,00 EUR = 4,2155 PLN; 025/A/NBP/2026 <https://nbp.pl/statystyka-i-sprawozdawczosc/kursy/tabela-a/> [dostęp: 06.02.2026].

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

Podsumowanie:

W analizie IQWiG podano roczny koszt terapii z wykorzystaniem linwoseltamabu przy przyjętych przez firmę założeniach, który wyniósł od ok. 215,5 tys. EUR (≈908,6 tys. PLN) do ok. 282,5 tys. EUR (≈1,2 mln PLN). Spośród analizowanych schematów terapeutycznych, jeden wykazał wyższy roczny koszt leczenia i jeden zbliżony koszt do terapii linwoseltamabem.

6.4. Ograniczenia oceny wpływu na budżet

- Koszt ocenianej technologii uzyskano ze strony internetowej Managed Healthcare Executive powołującej się na informacje od producenta Lynozefic.
- Nie uwzględniono ewentualnych mechanizmów RSS dla ocenianej technologii.
- Do obliczenia kosztów terapii nie uwzględniono kosztów dodatkowych, a jedynie koszt podanego leku.
- Ze względu na niewystarczającą liczbę danych oszacowana populacja docelowa w pierwszym roku jest oszacowaniem niedokładnym.

6.5. Podsumowanie oceny wpływu na budżet

Oszacowany roczny koszt leczenia z wykorzystaniem badanej interwencji dla pacjenta wynosi ok. 1,6 mln PLN. Wariant minimalny leku (-20% ceny Lynozefic) wyniesie ok. 1,3 mln PLN, a wariant maksymalny (+20% ceny Lynozefic) ok. 1,9 mln PLN.

Dodatkowo, oszacowano również różnicę rocznych kosztów pomiędzy ocenianą technologią a wybranymi komparatorami refundowanymi w Polsce w ramach programu lekowego B.54.

Koszty związane z zastosowaniem wybranych komparatorów mieściły się w przedziale od 620 tys. zł do 920 tys. zł. Różnica kosztów, przemawiająca na korzyść komparatora względem ocenianej interwencji, wynosiła od 670 tys. do 960 tys. zł.

Przeprowadzono analizę wpływu na budżet FM. Zgodnie z wariantem podstawowym analizy oszacowany średni koszt w pierwszym roku, w przypadku objęcia technologii Lynozefic refundacją, wyniósł ok. 79,3 mln PLN oraz ok. 206,2 mln PLN w drugim roku.

Zagraniczne analizy HTA

W analizie IQWiG podano roczny koszt terapii z wykorzystaniem linwoseltamabu przy przyjętych przez firmę założeniach, który wyniósł od ok. 215,5 tys. EUR (≈908,6 tys. PLN) do ok. 282,5 tys. EUR (≈1,2 mln PLN). Spośród

analizowanych schematów terapeutycznych, jeden wykazał wyższy roczny koszt leczenia i jedne zbliżony koszt do terapii linwoseltamabem.

7. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Lynozytic (linwoseltamab) we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy zostali poddani co najmniej 3 wcześniejszym terapiom, w tym terapii inhibitorem proteasomu, lekiem immunomodulującym i przeciwciałem monoklonalnym anti-CD38 i u których stwierdzono progresję choroby podczas 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 – <https://www.cda-amc.ca/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/>;
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 24.07.2025 r., a zaktualizowano w dniu 03.02.2026 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego Lynozytic (linwoseltamab).

Tabela 22. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego

Organizacja kraj, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Wielka Brytania 2022 Link	W leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego po 3 lub więcej cyklach leczenia.	W trakcie	W oczekiwaniu na dalszy rozwój sprawy. Przewidywana data publikacji: do potwierdzenia.
Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) Niemcy 2025 Link	W monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotem i opornym szpiczakiem mnogim, którzy wcześniej otrzymali co najmniej 3 terapie, w tym inhibitor proteasomu, immunomodulator oraz przeciwciało monoklonalne przeciw CD38, a którzy wykazali postęp choroby podczas ostatniej terapii.	W trakcie	Podjęcie decyzji w sprawie oceny korzyści zaplanowane na połowę marca 2026 r.
Zorginstituut Nederland Holandia 2025 Link	W monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej 3 wcześniejsze terapie, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i u których podczas ostatniej terapii wystąpiła progresja choroby.	W trakcie	Lynozytic znajduje się na liście leków do przeglądu w ramach blokady dla drogich leków (nl. <i>sluis voor dure genesmiddelen</i>). W blokadzie umieszczane są tylko leki lub zabiegi o wysokiej cenie lub wysokim ryzyku finansowym. Lek ten oczekuje na dalsze analizy porównujące z obecnym standardem opieki, biorąc po uwagę zaproponowaną cenę w odniesieniu do aktualnie dostępnych terapii.

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

Podsumowanie

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Lynozytic odnaleziono informacje o trzech aktualnie trwających ocenach, tj. w Wielkiej Brytanii, Niemczech i w Holandii.

8. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Bumma 2024	Bumma N., et.al., Linvoseltamab for Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma, Journal of Clinical Oncology 2024: 42 (22) https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.24.01008 [dostęp: 29.07.2025]
Hoffman 2025	Hoffman J., et.al., Patient-Reported Quality of Life with Linvoseltamab in Triple-Class Exposed Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: 2-year Results from the LINKER-MM1 Phase 1/2 Clinical Trial, Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia 2025, 25: S116 https://www.clinical-lymphoma-myeloma-leukemia.com/article/S2152-2650(25)03586-4/fulltext [dostęp: 04.02.2026]
NCT03761108	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03761108?term=LINKER-MM1%20&rank=1&a=34 [dostęp: 04.02.2026]
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
ESMO 2021	European Society of Medical Oncology, 2021 Europa https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)43169-2/fulltext [dostęp: 03.02.2026]
G-BA 2025	Gemeinsamer Bundesausschuss, 2025 Niemcy https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1269/#dossier [dostęp: 03.02.2026]
IQWiG 2025	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2025 Niemcy https://www.iqwig.de/projekte/a25-127.html [dostęp: 06.02.2025]
NCCN 2026	National Institute for Health and Care Excellence, 2026 USA https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf [dostęp: 03.02.2026]
NICE 2022	National Institute for Health and Care Excellence, 2022 Wielka Brytania https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta11052 [dostęp: 03.02.2026]
PGSz 2025	Polska Grupa Szpiczakowa, 2025 Polska https://hematoonkologia.pl/uploads/ZPGS-2025.pdf [dostęp: 03.02.2026]
Zorginstituut Nederland 2025	Zorginstituut Nederland, 2025 Holandia https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/programmas-en-samenwerkingsverbanden/horizonscan-geneesmiddelen/sluis-voor-dure-geneesmiddelen/overzicht-geneesmiddelen-in-de-sluis [dostęp: 03.02.2026]
Pozostałe publikacje	
AOTMiT TLI 2024 nr WS.425.13.2023	Opracowanie Analityczne leku Talvey, Wykaz TLI 2024 https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2024/WS%20425%2013%202023%20TLI%20Talvey%20BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 22.07.2025]
AWA nr OT.423.1.34.2023	Analiza Weryfikacyjna Agencji do zlecenia 101/2023 https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/101/AWA/101_AWA_OT.423.1.34.2023_Tecvayli_BIP_REOPTR2.pdf [dostęp: 31.07.2025]
AWA nr OT.423.1.55.2024	Analiza Weryfikacyjna Agencji do zlecenia 161/2024 https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/161/AWA/161_AWA_OT.423.1.55.2024_Talvey_BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 31.07.2025]
Banerjee 2024	Banerjee R., et.al., Health Related Quality of Life (HRQoL) in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM): A Systematic Literature Review (SLR) and Meta-Analysis, Blood 2024, 144: 4721–4722 https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497124074792 [dostęp: 19.08.2025]
Ghanem 2022	Ghanem B., Shi L., The 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, BioDrugs 2022; 36: 773–780 https://doi.org/10.1007/s40259-022-00557-3 [dostęp: 28.07.2025]
ChPL Elrexfio	Charakterystyka Produktu Leczniczego Elrexfio https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/elrexfio-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 06.08.2025]
ChPL Lynozycif	Charakterystyka Produktu Leczniczego Lynozycif https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/lynozyfic-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 03.02.2026]
ChPL Talvey	Charakterystyka Produktu Leczniczego Talvey https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/talvey-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 06.08.2025]
ChPL Tecvayli	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tecvayli https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/tecvayli-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 06.08.2025]
EPAR Lynozycif	European Public Assessment Report Lynozycif https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lynozyfic-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 22.07.2025]
EPAR Talvey	European Public Assessment Report https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/talvey-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 13.01.2026]
EPAR Tecvayli	European Public Assessment Report Tecvayli https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecvayli-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 13.01.2026]
EudraVigilance	https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html [dostęp: 03.02.2026]
FDA FAERS	https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis [dostęp: 03.02.2026]
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów, http://onkologia.org.pl/ [dostęp: 25.07.2025]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r.

	https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2026-r [dostęp: 04.02.2026]
Sully 2019	Sully K., et.al., Estimation of minimally important differences and responder definitions for EORTC QLQ-MY20 scores in multiple myeloma patients, Eur J Haematol. 2019;103:500–509 https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/ejh.13316 [dostęp: 05.01.2026]
Tomasson 2024	Tomasson M.H., et.al., Long-term survival and safety of elranatamab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: Update from the MagnetisMM-3 study, HemaSphere 2024, 8:e136 https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hem3.136 [dostęp: 31.07.2025]
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-bezpieczenstwa3 [dostęp: 03.02.2026]
VigiAccess	https://vigiaccess.org/ [dostęp: 03.02.2026]

9. Załączniki

9.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Tabela 23. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy zostali poddani co najmniej 3 wcześniejszym terapiom, w tym terapii inhibitorem proteasomu, lekiem immunomodulującym i przeciwciałem monoklonalnym anti-CD38 i u których stwierdzono progresję choroby podczas ostatniej terapii

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
Polska Grupa Szpiczakowa PGSz 2025 Polska Link	U pacjentów ze szpiczakiem leczonym więcej niż trzema liniami leczenia rekomenduje się: • terapia CAR-T: ◦ idekabtagen wikleucel (ide-cel); ◦ ciltakabtagen autoleucel (cilta-cel); • teklistamab (przeciwciało bispecyficzne BCMA/CD3); • elranatamab (przeciwciało bispecyficzne BCMA/CD3); • talkwetamab (przeciwciało bispecyficzne GPRC5D/CD3); • selineksor (inhibitor eskportyny) z deksametazonem. W wytycznych nie podano poziomów jakości dowodów naukowych.
American Society of Clinical Oncology ASCO 2026 USA Link	Relapsed/refractory multiple myeloma – Therapy • <i>Treatment of biochemically relapsed myeloma should be individualized. Factors to consider include patient's tolerance of prior treatment, rate of rise of myeloma markers, cytogenetic risk, presence of comorbid conditions (ie, renal insufficiency), frailty, and patient preference. (Good Practice Statement)</i> • <i>All relapsed patients with disease-related symptoms due to myeloma should be treated immediately. (Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong)</i> • <i>Triplet therapy or T-cell redirecting therapies should be offered to eligible patients with relapsed/refractory multiple myeloma based on the following principles:</i> ◦ <i>Whenever possible, patients should be offered treatment regimens that include agents that are different than those in their prior therapies.</i> ◦ <i>Triplets should be offered to eligible patients. The best data available indicate that triplet combinations have better PFS than doublets with similar toxicity or manageably increased toxicity. For anti-CD38 monoclonal antibodies, there is evidence supporting avoiding reintroduction for at least 6 months after last exposure.</i> ◦ <i>CAR T-cell therapy should be offered to eligible patients. A thorough patient-centered discussion regarding the risks, benefits, and timing of CAR T-cell therapy is advised. CAR T-cell therapy has been shown to be a valuable option, but no guidance can be given as to exactly when it should be used, and not all patients may be able to access it.</i> ◦ <i>Patient preferences with respect to toxicity tolerance, dose and schedule convenience, and means of administration should be factored in with shared decision making when deciding between triplet or CAR T-cell therapy.</i> ◦ <i>CAR T-cell therapy may not be appropriate for patients with rapidly progressive relapsed myeloma given the time required for CAR T-cell manufacturing. In this setting, an agent that is immediately available may be favored over CAR T-cell therapy.</i> ◦ <i>If the patient is unable to receive triplet or CAR T-cell therapy (based on tolerability, frailty, access, etc), doublet therapy is reasonable.</i> ◦ <i>Bispecific antibodies should be offered to eligible patients (including older and frail patients). The four bispecific antibodies (elranatamab, linvoseltamab, teclistamab, talquetamab) with regulatory approval are reasonable options in patients where other options are not possible or exhausted.</i> ◦ <i>The optimal sequencing of therapy is an evolving consideration. In the context of a limited evidence base, sequencing decisions should be made based on patient factors, disease characteristics, mechanism of action, and prior treatment responses.</i> ◦ <i>Patients for whom existing options have been exhausted or for whom the risks are likely to outweigh the benefits should be offered best supportive care and hospice referral.</i> <i>(Evidence quality: High for primary recommendation in first sentence to offer triplet or T-cell redirecting therapies, individual bullet points vary in certainty; Strength of recommendation: Strong for first sentence; Conditional for principles)</i> • <i>ASCT, if not previously received, may be offered to transplant-eligible patients with relapsed multiple myeloma. (Evidence quality: Low; Strength of recommendation: Conditional)</i> • <i>Repeat ASCT should not be offered in relapsed multiple myeloma unless the patient experienced a long remission (typically considered >4-5 years) from first transplant. (Evidence quality: Low; Strength of recommendation: Conditional)</i> <u>Quality of evidence</u> High – We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
	<i>Moderate – We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.</i> <i>Low – Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.</i> <i>Very low – We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.</i> <u>Strength of recommendation</u> <i>Strong – In recommendations for an intervention, the desirable effects of an intervention outweigh its undesirable effects. In recommendations against an intervention, the undesirable effects of an intervention outweigh its desirable effects. All or almost all informed people would make the recommended choice for or against an intervention.</i> <i>Conditional/Weak – In recommendations for an intervention, the desirable effects probably outweigh the undesirable effects, but appreciable uncertainty exists. In recommendations against an intervention, the undesirable effects probably outweigh the desirable effects, but appreciable uncertainty exists. Most informed people would choose the recommended course of action, but a substantial number would not.</i>
European Society for Medical Oncology ESMO 2021 Europa Link	Recommendations for MM patients who receive a third or subsequent line of therapy: • for triple-class refractory patients (PIs, IMiDs and mAbs against CD38): Sd [II, B], belantamab mafodotin [II, B]; • clinical trials. IMiD, immunomodulatory drug; mAb, monoclonal antibody; MM, multiple myeloma; PI, proteasome inhibitor; Sd, selinexor/dexamethasone. <u>Levels of evidence:</u> I - Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomised trials without heterogeneity; II - Small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity. <u>Grades of recommendation:</u> A - Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended; B - Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended. Levels of evidence and grades of recommendations were assigned according to the adapted Infectious Diseases Society of America-United States Public Health Service Grading System.
National Comprehensive Cancer Network NCCN 2026 (ver. 5.2026) USA Link	Recommendations for RRMM patients after 1-3 prior therapies: Useful in Certain Circumstances After at least three prior therapies including a PI and an IMiD or are double-refractory to a PI and an IMiD: • daratumumab. Recommendations for RRMM patients after 3 prior therapies: Preferred • CAR T-cell therapy: ◦ idekabtagen wicleucel; ◦ ciltakabtagen autoleucel; After at least four prior therapies, including an anti-CD38 monoclonal antibody, a PI, and an IMiDs: • bispecific antibodies (BsAb): ◦ elranatamab-bcmm; ◦ linvoseltamab-gcpt; ◦ talquetamab-tgvs; ◦ teclistamab-cqy. Other Recommended • high-dose or fractionated cyclophosphamide; After at least four prior therapies and whose disease is refractory to at least two PIs, at least two immunomodulatory agents, and an anti-CD38 monoclonal antibody: • selinexor/dexamethasone. Useful in Certain Circumstances After at least four prior therapies, including an anti-CD38 monoclonal antibody, a PI, and an IMiD: • Belantamab mafodotin-blmf; • Bendamustine; • Bendamustine/Bortezomib/Dexamethasone; • Bendamustine/Carfilzomib/Dexamethasone; • Bendamustine/Lenalidomide/Dexamethasone; • Talquetamab + Teclistamab. <u>Level of evidence:</u> <u>Categories of Evidence:</u> Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate. Category 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate. Category 2B: Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
	<i>Category 3: Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate. All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.</i>

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

9.2. Strategia wyszukiwania

Tabela 24. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Lynozofic w bazie Cochrane Library

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów (29.07.2025 r.)	Aktualizacja (03.02.2026 r.)
#1	"randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized" OR "placebo" OR "clinical trials as topic" OR "randomly" OR "trial"	1 874 904	1 952 520
#2	multiple myeloma OR plasma-cell myeloma OR plasma cell myeloma OR plasma cell myeloma	7 478	7 965
#3	relapse OR refractory	60 899	62 988
#4	linvoseltamab OR Lynozofic	7	10
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	3	7
#6	Filters applied: from 2025/07/29 – 2026/02/03	–	3

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 25. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Lynozofic w bazie Medline via PubMed

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów (29.07.2025 r.)	Aktualizacja (03.02.2026 r.)
#1	"randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized" OR "placebo" OR "clinical trials as topic" OR "randomly" OR "trial"	2 296 155	2 368 495
#2	multiple myeloma OR plasma-cell myeloma OR plasma cell myeloma OR plasma cell myeloma	69 177	70 998
#3	relapse OR refractory	965 112	995 477
#4	linvoseltamab OR Lynozofic	10	28
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	2	3
#6	Filters applied: from 2025/07/29 – 2026/02/03	–	1

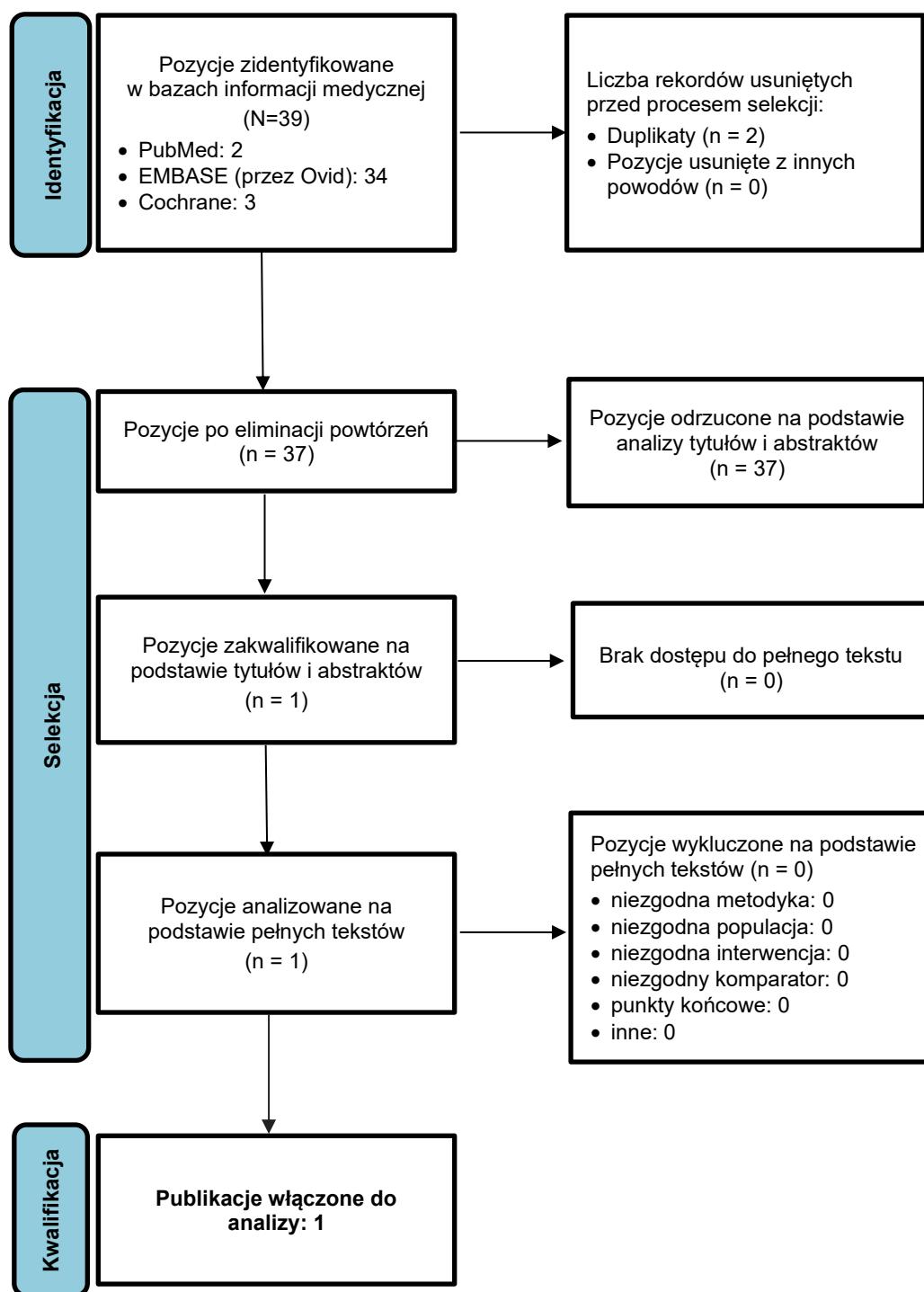
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

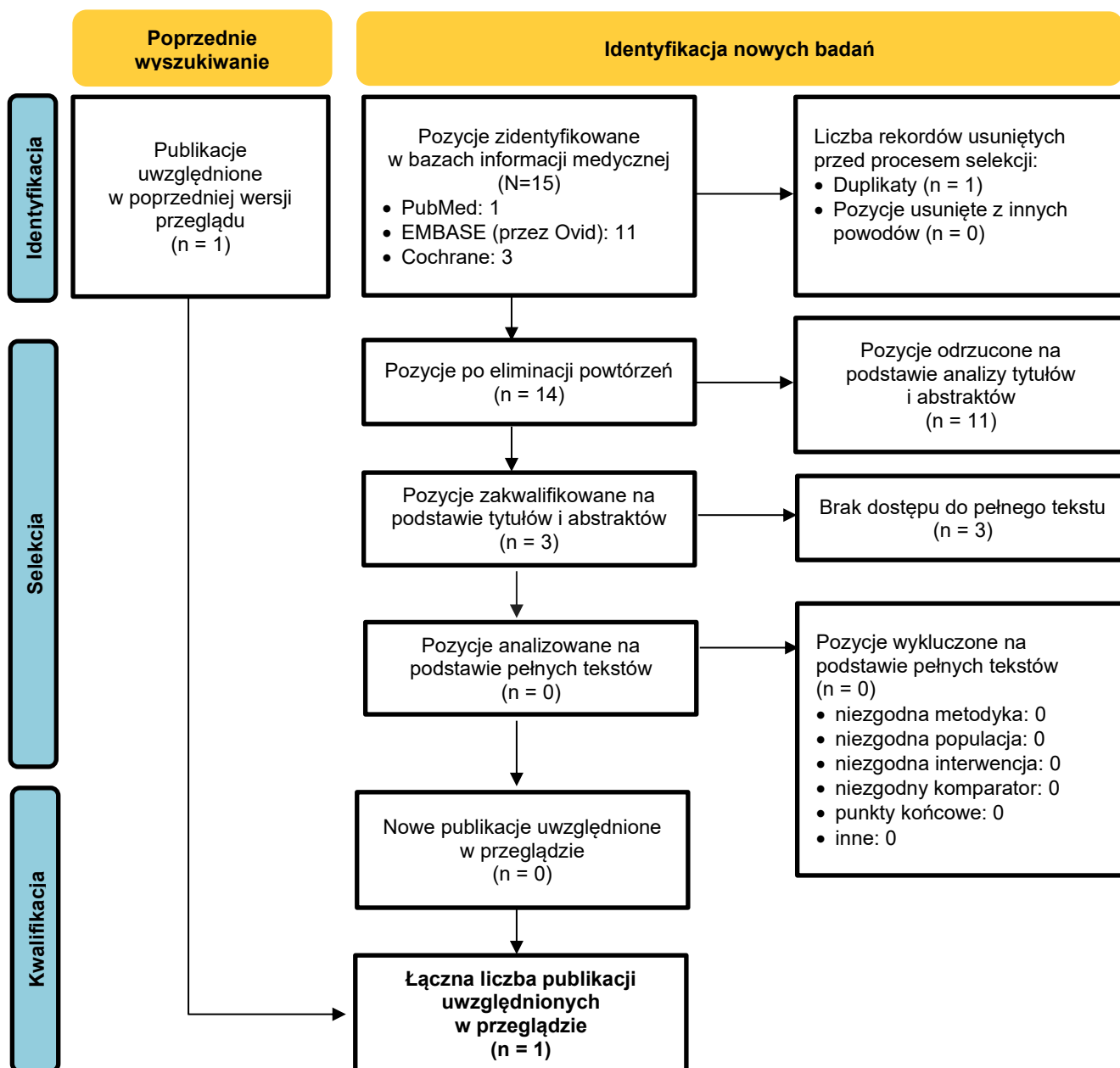
Tabela 26. Strategia wyszukiwania doniesień dla leku Lynozyfic w bazie Embase via Ovid

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów (29.07.2025 r.)	Aktualizacja (03.02.2026 r.)
#1	"random*".af.	2 780 379	2 904 937
#2	randomized controlled trial.af.	1 402 974	1 466 601
#3	controlled clinical trial.af.	500 037	503 340
#4	placebo.af.	639 112	655 417
#5	clinical trials.af.	1 114 187	1 160 161
#6	(multiple myeloma OR plasma-cell myeloma OR plasma cell myeloma OR plasma cell myeloma).af.	125 480	131 789
#7	(relapse OR refractory).af	684 872	714 142
#8	(linvoseltamab OR Lynozyfic).af	146	210
#9	1 or 2 or 3 or 4 or 5	3 841 512	3 998 549
#10	6 and 7 and 8 and 9	34	43
#11	Filters applied: from 2025 to 2026	–	11

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

9.3. Diagram selekcji publikacji





9.4. Kryteria populacji docelowej

Tabela 27. Kryteria populacji docelowej na podstawie badania rejestracyjnego i ChPL Lynozyfic

Badanie rejestracyjne	ChPL
Kryteria włączenia/ rozpoczęcia leczenia/ badania przy kwalifikacji	
Wiek ≥ 18 lat.	4.1 „Produkt leczniczy LYNOZYFIC jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy zostali poddani co najmniej 3 wcześniejszym terapiom, w tym terapii inhibitorem proteasomu, lekiem immunomodulującym i przeciwciałem monoklonalnym anty-CD38 i u których stwierdzono progresję choroby podczas ostatniej terapii.”
Stan sprawności według skali <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG) ≤ 1 i oczekiwana długość życia co najmniej 6 miesięcy.	Brak odniesienia w ChPL.
Potwierdzona diagnoza aktywnego szpiczaka mnogiego (MM) według kryteriów diagnostycznych Międzynarodowej Grupy Roboczej Szpiczaka (ang. <i>International Myeloma Working Group</i> , IMWG).	Brak odniesienia w ChPL.
Mierzalna choroba definiowana jako: białko M w surowicy ≥ 1 g/dl, białko M w moczu ≥ 200 mg/24 h i/lub badanie wolnych łańcuchów lekkich (ang. <i>free light chain</i> , FLC) z poziomem FLC ≥ 10 mg/dl i nieprawidłowym stosunkiem FLC w surowicy. Pacjenci z MM IgA bez mierzalnego białka M mogli zostać włączeni do badania, jeśli stężenie IgA było większe lub równe 400 mg/dl i mogli być obserwowani w sposób ciągły. Pacjent z MM bez wydzielania mógł zostać włączony do badania po konsultacji ze sponsorem (tylko faza 1).	Brak odniesienia w ChPL.
W fazie 2 badania do każdej kohorty miało zostać włączonych maksymalnie 20 pacjentów z mierzalnymi plazmocytomami pozaszpikowymi (ang. <i>extramedullary plasmacytoma</i> , EMP). Zmianę docelową plazmocytomu tkanek miękkich uznano za mierzalną, jeśli jej średnica wzdłużnej osi wynosiła >2 cm w badaniu TK, MRI lub FDG PET/TK, była możliwa do oceny wzdłużnej i nie była wcześniej poddana napromieniowaniu.	Brak odniesienia w ChPL.
Faza 2: Pacjenci z MM, u których choroba spełniała następujące kryteria: - Postęp choroby po co najmniej 3 poprzednich liniach leczenia, w tym PI, IMiD i przeciwciałem anty-CD38, LUB - Pacjenci muszą być potrójnie oporni, co definiuje się jako oporność na poprzednie leczenie co najmniej 1 PI, 1 IMiD i przeciwciałem anty-CD38. Choroba oporna została zdefiniowana jako progresja podczas leczenia lub w ciągu 60 dni po zakończeniu terapii lub $<25\%$ odpowiedź na terapię.	4.1 „Produkt leczniczy LYNOZYFIC jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy zostali poddani co najmniej 3 wcześniejszym terapiom, w tym terapii inhibitorem proteasomu, lekiem immunomodulującym i przeciwciałem monoklonalnym anty-CD38 i u których stwierdzono progresję choroby podczas ostatniej terapii.”
Odpowiednia czynność hematologiczna mierzona na podstawie: liczby płytek krwi $>50 \times 10^9/l$, liczby białych krwinek $>1,0 \times 10^9/l$, stężenia hemoglobiny $>8,0$ g/dl.	Brak odniesienia w ChPL.
Właściwa czynność wątroby, definiowana jako: bilirubina całkowita $\leq 1,5$ x górna granica normy (GGN), transaminazy (ang. <i>alanine transaminase</i> , ALT; ang. <i>aspartate transaminase</i> , AST) $\leq 2,5$ x GGN, fosfataza alkaliczna (ang. <i>alkaline phosphatase</i> , ALP) $\leq 2,5$ x GGN.	4.2 „Produkt leczniczy LYNOZYFIC nie był badany u pacjentów z umiarkowanymi (stężenie bilirubiny całkowitej $> 1,5$ do $3 \times$ GGN, jakkolwiek wartość aktywności AST) lub ciężkimi (stężenie bilirubiny całkowitej > 3 do $10 \times$ GGN, jakkolwiek wartość aktywności AST) zaburzeniami czynności wątroby.”
Klirens kreatyniny w surowicy według wzoru Cockcrofta-Galta lub zmierzony >30 ml/min.	Brak odniesienia w ChPL.
Kryteria wykluczenia/ monitorowania leczenia	

Badanie rejestracyjne	ChPL
Rozpoznanie białaczki plazmocytovej, pierwotnej ogólnoustrojowej amyloidozy łańcuchów lekkich (z wyłączeniem amyloidozy związanej ze szpiczakiem), makroglobulinemii Waldenströma lub zespołu POEMS.	Brak odniesienia w ChPL.
Pacjenci ze znanymi zmianami nowotworowymi mózgu lub zajęciem opon mózgowych w przebiegu szpiczaka mnogiego, z historią chorób neurodegeneracyjnych, zaburzeń ruchowych ośrodkowego układu nerwowego lub pacjenci z historią napadów padaczkowych w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem do badania.	Brak odniesienia w ChPL.
Frakcja wyrzutowa serca <40% w badaniu echokardiograficznym lub MUGA.	Brak odniesienia w ChPL.
Ciągłe leczenie systemowe kortykosteroidami w dawce powyżej 10 mg prednizonu dziennie lub odpowiednikiem przeciwzapalnym w ciągu 72 godzin od rozpoczęcia stosowania badanego leku.	Brak odniesienia w ChPL.
Wcześniejsze leczenie immunoterapiami ukierunkowanymi na BCMA, w tym bispecyficznymi przeciwciałami BCMA i BiTE (przeciwciała bispecyficzne angażujące limfocyty T, ang. <i>bispecific t-cell engager</i>) oraz komórkami CAR-T BCMA. Koniugaty przeciwciał BCMA z lekami nie zostały wykluczone.	Brak odniesienia w ChPL.
Historia przeszczepu allogenicznego komórek macierzystych w dowolnym momencie lub przeszczepu autologicznego komórek macierzystych w ciągu 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia w ramach badania.	Brak odniesienia w ChPL.
Dowody na występowanie poważnych współistniejących chorób lub schorzeń, które mogłyby zakłócić przebieg badania lub narazić pacjenta na poważne ryzyko, w tym między innymi poważne choroby układu krążenia (np. choroba serca klasy III lub IV według klasyfikacji <i>New York Heart Association</i> ; zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy; niestabilne zaburzenia rytmu serca; niestabilna dławica piersiowa) i/lub istotna choroba płuc (np. wcześniejsza historia lub trwająca skomplikowana śródmiąższowa choroba płuc; obturacyjna choroba płuc i historia objawowego skurczu oskrzeli).	Brak odniesienia w ChPL.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Lynozofic https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lynofic-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 23.07.2025], <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>, [dostęp: 23.07.2025] i ChPL Lynozofic https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/lynofic-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 24.07.2025].

9.5. Ocena jakości badań

Tabela 28. Ocena jakości badania wg NICE

Oceniana domena	Wynik oceny
Czy badanie było wielośrodkowe?	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

9.6. Strategia wyszukiwania HTA

Tabela 29. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline via PubMed dla leku Lynozofic

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów (24.07.2025 r.)	Aktualizacja (03.02.2026 r.)
#1	(((((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)	1 943 468	2 019 756
#2	linvoseltamab OR Lynozofic	10	28
#3	#1 AND #2	2	2
#4	Filters applied: from 2025/07/24 – 2026/02/03	–	0

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

9.7. Diagram selekcji publikacji HTA

