



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Tecvayli (teklistamab)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytowego
(ICD-10: C90.0)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.1.34.2023

Data ukończenia: 3 stycznia 2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) 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).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** 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.1 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).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Wykaz wybranych skrótów

ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BCMA	Antygen dojrzewania komórek B (B cell maturation antigen)
BP	bendamustyna + prednizon
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CAR-T	Komórka T z chimerycznymi receptorami antygenowymi (Chimeric Antigen Receptor T Cell)
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CR	Całkowita odpowiedź na leczenie/pełna odpowiedź na leczenie
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DOR	czas trwania odpowiedzi na leczenie (duration of response)
DRd	daratumumab + lenalidomid +deksametazon
DVd	daratumumab + bortezomib +deksametazon
DVTd	daratumumab + bortezomib + talidomid + deksametazon
ECOG	Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej (Eastern Cooperative Oncology Group)
EloPd	elotuzumab + pomalidomid + deksametazon
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GHS	Globalna ocena jakości życia
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)

ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IMiD	Leki immunomodulujące (Immunomodulatory drugs)
IP	inhibitory proteasomu
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRd	iksazomib + lenalidomid + deksametazon
IsaPd	izatuksymab + pomalidomid + deksametazon
Kd	karfilzomib + deksametazon
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRd	karfilzomib + lenalidomid + deksametazon
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MM	Szpiczak plazmocytowy / Szpiczak mnogi (Multiple myeloma, plasma cell myeloma)
MRD	Minimalna choroba resztkowa (minimal residual disease)
MSAG	Medical Scientific Advisory Group
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Institute for Health and Clinical Excellence
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
ORR	Ogólna odpowiedź na leczenie (Overall response rate)
OS	Przeżycie całkowite (Overall survival)
PCd	pomalidomid + cyklofosfamid + deksametazon
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
Pd	pomalidomid + deksametazon,
PD	Progresja choroby (progressive disease)
PGSz	Polska Grupa Szpiczakowa
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PR	Częściowa odpowiedź na leczenie (Partial response)
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PVd	pomalidomid+ bortezomib + deksametazon

Q1W	Dawkowanie co tydzień
Q2W	Dawkowanie co 2 tygodnie
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rd	lenalidomid + deksametazon
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2021 poz. 74)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
sCR	Rygorystyczna odpowiedź całkowita na leczenie (Stringent complete response)
SDi	Stabilizacja choroby (Stable disease)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
ST	Standardowa terapia (Standard therapy)
TEC	teklistamab
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TTNT	Czas do następnego leczenia (Time to next treatment)
TTR	czas do uzyskania odpowiedzi (time to response)
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U.2023.0.826 t.j.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U.2022.0.2561 t.j.)
VGPR	Bardzo dobra odpowiedź częściowa (Very good partial response)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	17
3.5. Refundowane technologie medyczne	17
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	18
4. Ocena analizy klinicznej	19
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	19
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	19
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	21
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	21
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	21
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	25
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	26
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	26
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	26
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	54
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	60
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	60
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	60

4.3.	Komentarz Agencji	62
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	63
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	63
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	63
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	64
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	72
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej.....	72
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	73
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości	73
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	76
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	76
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	77
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	78
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	80
5.4.	Komentarz Agencji.....	81
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	82
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	82
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	82
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	83
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	91
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	94
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	95
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	98
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	99
6.4.	Komentarz Agencji	99
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	101
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	102
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	103
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	105
11.	Kluczowe informacje i wnioski	108
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	113
13.	Źródła.....	115
14.	Załączniki.....	121

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 25.07.2023 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.534.2023.16.PRU,
PLR.4500.535.2023.16.PRU

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Tecvayli (teklistamab), roztwór do wstrzykiwań, 90 mg/ml, 1 fiolka 1,7 ml, kod GTIN: 05413868121582,
 - Tecvayli (teklistamab), roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiolka 3 ml, kod GTIN:05413868121575
 - Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytowego (ICD 10: C90.0)”
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

– fiolka 1,7 ml – ██████████ zł; fiolka 3 ml – ██████████ zł

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

██████████

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

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

Wnioskodawca

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

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 25.07.2023 r., znak PLR.4500.534.2023.16.PRU PLR.4500.535.2023.16.PRU (data wpływu do AOTMiT 25.07.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 poz. 826 , z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Tecvayli (teklistamab), roztwór do wstrzykiwań, 90 mg/ml, 1 fiolka 1,7 ml, kod GTIN: 05413868121582,
- Tecvayli (teklistamab), roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiolka 3 ml, kod GTIN:05413868121575

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

Dodatkowo Minister Zdrowia zawarł w zleceniu prośbę o ocenę, czy wymienione wskaźniki skuteczności terapii w części „Monitorowanie programu lekowego” uzgodnionego programu lekowego, tj. projektu programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD -10: C90.0)” z dołączoną wnioskowaną terapią, są wystarczające w celu oceny skuteczności terapii refundowanych w ramach ww. programu, a w przypadku negatywnej oceny, wskazanie dodatkowych wskaźników, które mogłyby zostać zastosowane w przypadku ww. terapii. Odpowiedź na prośbę zamieszczono w rozdziale 8 niniejszej AWA.

Na wniosek strony Minister Zdrowia podjął postanowienie o zawieszeniu postępowania (data wpływu do AOTMiT 08.08.2023 r., znak PLR.4500.535.2023.18.MSO, PLR.4500.534.2023.18.MSO). Decyzję o podjęciu postanowienia w sprawie otrzymano pismami z dnia 09.11.2023 r. (znak PLR.4500.534.2023.19.MSO, PLR.4500.535.2023.19.MSO).

Pismem z dnia 10.11.2023 r. (nr SOLR PLR.4500.534.2023.20.MSO) przesłano pismo z modyfikacją elementów wniosku w związku z wprowadzanymi przez Europejską Agencję Leków (EMA) zmianami w ChPL dotyczącymi zmiany schematu dawkowania teklistamabu oraz przeprowadzoną aktualizacją populacji docelowej w związku ze zmianami wprowadzonymi w programie lekowym B.54 od 1 lipca 2023 r. Do pisma załączono m.in. opis PL ze zmianą w zakresie dawkowania.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 22.11.2023 r., znak OT.423.1.34.2023.2.TG. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 14.12.2023 r. pismem z dnia 14.12.2023 r.

Pismem z dnia 21.12.2023 r. (numer SOLR PLR.4500.534.2023.25.MSO) wnioskodawca przekazał zaktualizowaną informację o refundacji leku Tecvayli 30 mg oraz Tecvayli 153 mg wraz z określeniem poziomu refundacji, jej warunków i ograniczeń w tym informację o zawartych instrumentach dzielenia ryzyka.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego, Teklistamab (Tecvayli®) w terapii nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytoowego, Wersja 2.0, ██████████ ██████████ Kraków, październik 2023
- Analiza kliniczna, Teklistamab (Tecvayli®) w terapii nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytoowego, Wersja 2.0, ██████████ ██████████ Kraków, październik 2023
- Analiza ekonomiczna, Teklistamab (Tecvayli®) w terapii nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytoowego, Wersja 2.0, ██████████ ██████████ Kraków, październik 2023
- Analiza wpływu na budżet, Teklistamab (Tecvayli®) w terapii nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytoowego, Wersja 2.0, ██████████ ██████████ Kraków, październik 2023

- Analiza racjonalizacyjna Teklistamab (Tecvayli®) w terapii nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytozy, Wersja 2.0, ██████████ Kraków, październik 2023
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Tecvayli zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie z dnia 14.12.2023

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod	<ul style="list-style-type: none"> • Tecvayli, roztwór do wstrzykiwań, 90 mg/ml – 1 fiolka 1,7 ml – kod GTIN: 05413868121582 • Tecvayli, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml – 1 fiolka 3 ml – kod GTIN: 05413868121575
Kod ATC	L01FX24
Substancja czynna	teklistamab
Droga podania	podskórna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Teklistamab jest pełnowymiarowym, przeciwciałem bispecyficznym IgG4-PAA, którego celem jest receptor CD3 znajdujący się na powierzchni komórek T i antygen dojrzewania komórek B (BCMA), który znajduje się na powierzchni złośliwych komórek linii B szpiczaka mnogiego, jak również komórek B i komórek plazmatycznych w późnym stadium rozwoju. Dzięki podwójnym miejscom wiązania, teklistamab jest w stanie przyciągnąć komórki T CD3+ w bliskie sąsiedztwo komórek BCMA+, powodując aktywację komórek T oraz następczą lizę i śmierć komórek BCMA+, w czym pośredniczy wydzielana perforyna i różne granzymy przechowywane w pęcherzykach wydzielniczych cytotoksycznych komórek T. Efekt ten występuje bez względu na specyficzność receptorów komórek T lub zależność od cząsteczek głównego układu zgodności tkankowej (MHC) klasy 1 na powierzchni komórek prezentujących antygen.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej trzy wcześniejsze terapie, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i u których stwierdzono progresję choroby w trakcie ostatniej terapii.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[Redacted content]
Dawkowanie	Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).

--	--

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

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

Należy mieć na uwadze, że charakterystyka populacji docelowej opisana w kryteriach włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej (tabela 2. na str. 17 AKL wnioskodawcy) jest szersza od kryteriów kwalifikacji pacjentów do programu lekowego,

Wnioskodawca przyjmuje, że analizy są zgodne z kryteriami uzgodnionego programu lekowego, gdyż kryteria te opierają się na kryteriach z badania MajesTEC-1 zakwalifikowanego do AKL (na podstawie odpowiedzi wnioskodawcy na pismo dot. niespełnienia wymagań minimalnych).

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Szpiczak mnogi (ICD-10: C90.0);
Plasma cell myeloma (ICD-11: 2A83.1)
Multiple myeloma (ORPHA: 29073)

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

[Źródło: Tecvayli TLI, Interna Szczeklika]

Epidemiologia

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

Według PTOK 2020, w Polsce stwierdza się ponad 1500 nowych zachorowań na MM rocznie, jednak liczba ta jest prawdopodobnie niedoszacowana. Na podstawie danych KRN w Polsce w 2019 r. ogółem zarejestrowano 1 713 nowych zachorowań na szpiczaka mnogiego i inne nowotwory z komórek plazmatycznych (wg ICD-10: C90), a zachorowalność wyniosła 4,46/100 tys. Zachorowalność wśród kobiet wyniosła 4,57/100 tys. (odnotowano 905 nowych zachorowań), a wśród mężczyzn 4,35/100 tys. (odnotowano 808 nowych zachorowań). W tym samym roku wg danych KRN w Polsce z powodu szpiczaka mnogiego i innych nowotworów z komórek plazmatycznych odnotowano 1410 zgonów (umieralność 3,67/100 tys.). Zmarło 727 kobiet (umieralność 3,67/100 tys.) oraz 683 mężczyzn (umieralność 3,68/100 tys.).

[Źródło: Tecvayli TLI]

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania

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

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

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

[Źródło: Tecvayli TLI]

Rokowanie

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

[Źródło: Tecvayli TLI, Interna Szczeklika]

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

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Statystyki NFZ

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane uzyskane ze Statystyk NFZ (strona internetowa) dotyczące liczby pacjentów leczonych dotychczas w ramach programu lekowego leczenia chorych na szpiczaka plazmocytozy w latach 2017 – 2019, w tym liczby pacjentów leczonych poszczególnymi lekami. Liczba pacjentów leczonych w ramach tego programu wyniosła 6 732 chorych.

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

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

Tabela 4. Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.54 w latach 2017-2022 (statystyki NFZ)

	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2017 – 2022
Wszyscy pacjenci	1449	1662	2213	2481	2692	3401	6732
Liczba pacjentów leczonych poszczególnymi lekami w programie							
Lenalidomid	1449	1634	1949	2040	2129	2614	6210
Pomalidomid	-	67	410	429	382	399	1162
Daratumumab	-	-	98	296	403	494	907
Karfilizomib	-	-	59	157	286	493	781
Iksazomib	-	-	-	-	30	59	74

KRN

Liczby zachorowań i zgonów według Krajowego Rejestru Nowotworów dla rozpoznania C90 (szpiczak mnogi i nowotwory z komórek plazmatycznych) w latach 2015 – 2020 podano w tabeli poniżej. Należy mieć na uwadze, że wskazany w programie lekowym kod klasyfikacji, ICD10 C90.0, jest zawężony w stosunku do danych KRN.

Tabela 5. Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.54 w latach 2015-2020 (KRN)

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Zachorowania	1632	1555	1688	1675	1782	1462

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Zgony	1327	1332	1407	1434	1410	1450

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK (<https://ptok.pl/aktualne-zalecenia-i-standardy>);
- Polska Grupa Szpiczakowa, PGSz (<https://hematoonkologia.pl/polska-grupa-szpiczakowa>);
- European Society for Medical Oncology, ESMO (<https://www.esmo.org/>);
- International Myeloma Working Group, IMWG (<https://www.myeloma.org/>);
- National Comprehensive Cancer Network, NCCN (<https://www.nccn.org/>);
- Instytut Hematologii i Transfuzjologii (IHT): (<http://nauka.ihit.waw.pl/>);
- American Society of Clinical Oncology (ASCO): (<https://beta.asco.org/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE): (<https://www.nice.org.uk/>);
- Medical Scientific Advisory Group (MSAG): (<https://myeloma.org.au/>)

Wyszukiwanie przeprowadzono 15.12.2023 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych po dacie rejestracji ocenianej interwencji, to jest do wytycznych opublikowanych od 2022 roku (data dopuszczenia leku Tecvayli przez EMA – 23.08.2022 r.). W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono trzy dokumenty z wytycznymi: polskimi (PGSz 2023), amerykańskimi (NCCN 2023), oraz australijskimi (MSAG 2022). Wykorzystano opis wytycznych z raportu TLI Tecvayli, dokonano aktualizacji wytycznych NCCN 2023 (wersja 2.2024).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NCCN 2023 (National Comprehensive Cancer Network) USA	<p>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii uprzednio leczonego szpiczaka mnogiego</p> <p>Schemat leczenia dla wczesnego nawrotu choroby, przy 1-3 poprzednich terapiach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • po 3 liniach leczenia, w tym inhibitorem IP i IMiD lub przy podwójnej oporności na IP i IMiD <ul style="list-style-type: none"> ◦ daratumumab. <p>Schemat leczenia dla późnego nawrotu choroby, przy więcej niż 3 poprzednich terapiach</p> <p><u>Preferowane:</u></p> <p>Po 4 liniach leczenia, w tym przeciwciałem anty-CD38, IP oraz lekiem IMiD:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia CAR-T: <ul style="list-style-type: none"> ◦ idekabtagen vicleucel; ◦ ciltacabtagen autoleucel; • przeciwciała bispecyficzne: <ul style="list-style-type: none"> ◦ teklitamab; ◦ elranatamab; ◦ talquetamab. <p><u>Inne rekomendowane schematy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • bendamustyna; • bendamustyna/bortezomib/deksametazon; • bendamustyna/karfilzomib/deksametazon; • bendamustyna/lenalidomid/deksametazon; • Wysokodawkowy lub frakcjonowany cyklofosfamid. <p>Po 4 wcześniejszych terapiach, u których choroba jest oporna na co najmniej dwa IP, co najmniej dwa IMiD i przeciwciało monoklonalne anty-CD38:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selineksor/deksametazon. <p><u>Użyteczne w szczególnych okolicznościach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • belantamab mafodotin.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Ponadto NCCN uważa, że najlepszym sposobem leczenia każdego pacjenta chorego na nowotwór są badania kliniczne, szczególnie zachęcając do udziału w badaniach klinicznych.</p> <p><u>Siła zaleceń:</u> Wszystkie zalecenia są kategorii 2A, chyba, że wskazano inaczej (2A — jednogłośny konsensus zalecający interwencję w oparciu o dowody niższej jakości).</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji.</p>
<p>PGSz 2022/2023 (Polska Grupa Szpiczakowa) Polska</p>	<p>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii pacjentów z zaawansowaną chorobą (<u>linie leczenia 4+</u>) rekomenduje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • belantamab mafodotin; • terapia CAR-T: <ul style="list-style-type: none"> ○ idekabtagen wkleucel (ide-cel); ○ ciltakabtagen autoleucel (cilta-cel); • teklistamab; • selinexor; • udział w badaniach klinicznych, w tym szczególnie obejmujących immunoterapię. <p><u>Siła zaleceń:</u> brak informacji.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji.</p>
<p>MSAG 2022 (Medical Scientific Advisory Group) Australia</p>	<p>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego</p> <p>Nie ma jednego standardowego schematu postępowania w przypadku nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, a wybór terapii powinien być indywidualny i uwzględniać rodzaj poprzedniej terapii i związaną z nią toksyczność, czas odpowiedzi na poprzednią terapię, tempo postępu choroby oraz ogólny stan chorego.</p> <p>W wytycznych wskazano, że główne terapie w leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego w Australii obejmują schematy oparte na lekach immunomodulujących (talidomid, lenalidomid, pomalidomid), przeciwciałach anti-CD38 (daratumumab), inhibitorach proteasomu (bortezomib, karfilzomib), czynnikach alkilujących, antracyklinach i kortykosteroidach, podawanych w monoterapii bądź w różnych skojarzeniach i w różnej kolejności. Nie określono najlepszej sekwencji leczenia.</p> <p>W leczeniu pacjentów z nawrotowym/opornym MM po 1-3 liniach leczenia najczęściej rozważane terapie obejmują: Kd (karfilzomib i deksametazon), PVd (pomalidomid, bortezomib i deksametazon) oraz Dara-Vd (daratumumab, bortezomib, deksametazon – refundowane wyłącznie w przypadku pacjentów, którzy przeszli jedną linię leczenia), EloRd. Terapie nier refundowane: DRd (daratumumab lenalidomid i deksametazon), KRd (karfilzomib, lenalidomid i deksametazon) i IRd (ixazomib lenalidomid i deksametazon).</p> <p>Leczenie po więcej niż 3 liniach leczenia: Kd lub PVd (u pacjentów, którzy nie byli leczeni tymi schematami we wcześniejszych liniach), pomalidomid i deksametazon (Pd) są refundowane pacjentom, u których zawiodły zarówno bortezomib, jak i lenalidomid.</p> <p><u>Zalecenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W nawrotowym lub opornym szpiczaku plazmocytoowym MSAG zaleca w pierwszej kolejności udział w badaniu klinicznym, jeśli jest dostępne. • Należy zmienić klasę stosowanych leków, jeśli remisja po poprzedniej terapii była krótka lub wystąpiła znaczna toksyczność. • Jeśli nawrót choroby nastąpił po >12 miesiącach od zakończenia poprzedniej terapii, można ponownie podać ten sam schemat leczenia jednak należy spodziewać się gorszego czasu i jakości odpowiedzi (siła rekomendacji: C). • Drugie ASCT może być rozważone u chorych osiągających przynajmniej częściową odpowiedź na leczenie i trwałą remisję choroby (np. >9 miesięcy) po pierwszym ASCT (B, 2A). • Jeśli wszystkie nowoczesne leki i ich różne kombinacje zostały wyczerpane można rozważyć użycie cyklofosfamid w umiarkowanych dawkach, bendamustyny, melfalanu w dawkach nie wywołujących mieloablacji lub kortykosteroidów w niskich dawkach <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>2A - dowody z co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego badania nierandomizowanego, w tym badań II fazy i badań kliniczno-kontrolnych; 4 - dowody uzyskane z raportów lub opinii komisji ekspertów i/lub szanowanych autorytetów.</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>B - zalecenie oparte na dobrze przeprowadzonych badaniach, ale bez randomizowanego badania kontrolowanego na temat zalecenia (poziom dowodów 2A, 2B i 3); C - zalecenie oparte na opiniach lub raportach ekspertów (poziom dowodów 4).</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> deklarowany brak.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji.</p>
<p>Skróty: ASCT (ang. autologous stem cell transplantation) - autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych; CAR-T (ang. chimeric antigen receptor T-cell) - limfocyty T ze zmodyfikowanym antygenem receptora; Dara-Vd (daratumumab, bortezomib, deksametazon), DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon), EloRd (elotuzumab, lenalidomid, deksametazon), IMiD (ang. immunomodulatory drugs) – leki immunomodulujące, IRd (iksazomib, lenalidomid, deksametazon), Kd (karfilzomib, deksametazon) KRd (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon), MSAG Medical Scientific Advisory Group; IP (ang. proteasome inhibitor) inhibitor proteasomu, PVd (pomalidomid, bortezomib, deksametazon),</p>	

Zalecenia polskie (PGSz 2022/2023) wskazują, że strategia leczenia nawrotowego/opornego szpiczaka plazmocytozy powinna być ustalana indywidualnie ze względu na różnorodność sytuacji klinicznych. W przypadku terapii pacjentów leczonych więcej niż trzema liniami leczenia zalecane jest zastosowanie m.in. ocenianego teklistamabu.

Rekomendacje amerykańskie (NCCN 2023) wymieniają wiele schematów w przypadku nawrotu po 1 – 3 liniach leczenia, zalecając zastosowanie daratumumabu w monoterapii w przypadku niepowodzenia po 3 liniach leczenia, w tym inhibitorem proteasomu (IP) i lekiem immunomodulującym (IMiD) lub podwójnej oporności na IP i IMiD. W NCCN 2023 jako opcja po 4 liniach leczenia, w przypadku wcześniejszego leczenia p/ciałem anti-CD38, IP oraz lekiem IMiD na równi z terapiami CAR-T wymieniane są przeciwciała bispecyficzne, w tym teklistamab. Przy niepowodzeniu 4 wcześniejszych terapii u pacjentów, których choroba jest oporna na co najmniej dwa IP, co najmniej dwa środki IMiD i przeciwciało monoklonalne anti-CD38 autorzy wytycznych zalecają schemat selineksor z deksametazonem.

W wytycznych MSAG 2022 teklistamab wymieniono wśród aktualnie nierefundowanych i niedopuszczonych do obrotu terapii immunologicznych będących w trakcie badań.

Podsumowując, w wytycznych wskazano, że leczenie nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego wymaga indywidualnego podejścia przy umożliwieniu zastosowania różnych schematów leczenia, oraz wszystkie dokumenty zalecają leczenie w ramach badań klinicznych, jeśli są dostępne. Oceniana technologia wymieniona jest jako opcja po wcześniejszych 3 liniach leczenia (PGSz 2022) lub od 4 linii leczenia, w tym p/ciałem anti-CD38, inhibitorem proteasomu oraz lekiem immunomodulującym (NCCN 2023).

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów. Do dnia zakończenia prac nad AWA nie otrzymano żadnej odpowiedzi.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 11.12.2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrov. poz. 112), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- produkty dostępne w aptece na receptę: prednisonum, dexametasonum;
- w ramach katalogu chemioterapii: bendamustinum hydrochloridum, bleomycin sulphate, bortezomibum, carboplatinum, cisplatinum, cyklofosfamidum, cytarabinum, dacarbazinum, doxorubicinum, doxorubicinum liposomalum pegylatum, epirubicinum, etoposidum, ifosfamidum, lenalidomidum, melphalanum, plerixaforum, vincristinum;
- programie lekowym: carfilzomibum, daratumumabum, elotuzumabum, isatuximabum, ixazomibum, pomalidomidum.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 7. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Substancja czynna	Wskazanie	Poziom odpłatności
refundacja apteczna		
prednisonum	nowotwory złośliwe	bezpłatny do limitu
dexametasonum	leczenie objawowego szpiczaka mnogiego w połączeniu z innymi lekami.	ryczałt
katalog chemioterapii		
bendamustinum hydrochloridum	C90, C90.0: w drugiej i następnych liniach leczenia	bezpłatny
bleomycin sulphate	C90, C90.0	
bortezomibum	C90, C90.0: zgodnie z aktualnymi zaleceniami Polskiej Grupy Szpiczakowej	
carboplatinum	C90	
cisplatinum	C90, C90.0	
cyklofosfamidum	C90, C90.0	

Substancja czynna	Wskazanie	Poziom odpłatności
cytarabinum	C90, C90.0	
dacarbazinum	C90, C90.0	
doxorubicinum	C90, C90.0	
doxorubicinum liposomalum pegylatum	C90, C90.0	
epirubicinum	C90, C90.0	
etoposidum	C90, C90.0	
ifosfamidum	C90, C90.0	
lenalidomidum	leczenie w skojarzeniu z deksametazonem dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia	
melfhalanum	C90, C90.0	
plerixaforum	C90.0	
vincristinum	C90, C90.0	
program B.54		
carfilzomibum	oporny lub nawrotowy szpiczak plazmocytowy, 1-3 linie leczenia stosowane uprzednio	bezpłatny
daratumumabum	oporny lub nawrotowy szpiczak plazmocytowy, 1-3 linie leczenia stosowane uprzednio	
elotuzumabum	oporny lub nawrotowy szpiczak plazmocytowy, uprzednio co najmniej dwie linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego, w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu	
isatuximabum	oporny lub nawrotowy szpiczak plazmocytowy, uprzednio co najmniej dwie linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego, w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu	
ixazomibum	oporny lub nawrotowy szpiczak plazmocytowy, 1 linia leczenia stosowana uprzednio, obecność aberracji cytogenetycznych z grupy wysokiego ryzyka, tj.: delecji w chromosomie 17 – del(17p), lub translokacji t(4;14), lub translokacji t(14;16);	
pomalidomidum	oporny lub nawrotowy szpiczak plazmocytowy, 2 linie leczenia stosowane uprzednio	

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

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

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Pd (Pomalidomid + deksametazon), PVd (Pomalidomid + bortezomib + deksametazon), Ird (Iksazomib + lenalidomid + deksametazon), Kd (Karfilzomib + deksametazon), KRd (Karfilzomib + lenalidomid + deksametazon), IsaPd (Izatuksymab + pomalidomid + deksametazon), EloPd (Elotuzumab + pomalidomid + deksametazon), DVd (Daratumumab + bortezomib + deksametazon), DRd (Daratumumab + lenalidomid + deksametazon), Rd (Lenalidomid + deksametazon), BP (Bendamustyna + prednizon) – przedstawiciel chemioterapii standardowej	<p>Wymieniona lista komparatorów dla TEC to zbiór różnych terapii i schematów leczenia refundowanych w Polsce w populacji docelowej, które stanowią aktualną standardową praktykę postępowania w Polsce w leczeniu MM. Aktualnie we wnioskowanej populacji w Polsce refundowane jest leczenie w ramach programu lekowego B.54 oraz schematy finansowane w ramach katalogu chemioterapii, których przedstawicielem jest schemat BP.</p>	<p style="text-align: center;"><i>Wybór zasadny</i></p> <p><i>Wybrane terapie są finansowane ze środków publicznych w Polsce.</i></p> <p><i>Podmiot odpowiedzialny spełnił wymogi art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze ustawy o refundacji.</i></p> <p><i>W ramach BIA nie uwzględniono schematu Rd, zatem należy uznać, iż analizy wnioskodawcy nie są spójne pod względem doboru komparatorów..</i></p>

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa teklistamabu (Tecvayli) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym, którzy przebyli wcześniej co najmniej trzy linie leczenia, w tym wcześniejsze leczenie inhibitorem proteasomu, lekiem immunomodulującym oraz przeciwciałem anti-CD38, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu, spełniający kryteria wnioskowanego programu lekowego

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono dwa przeszukania źródeł informacji medycznej.

Pierwsze przeszukanie mające na celu identyfikację doniesień dla interwencji TEC stosowanej w populacji docelowej.

- przeszukanie ukierunkowano na identyfikację badań klinicznych, badań efektywności rzeczywistej oraz przeglądów systematycznych obejmujących analizy dotyczące skuteczności, bezpieczeństwa i jakości życia związanych ze stosowaniem TEC,

Drugie przeszukanie mające na celu identyfikację badań dla komparatora tj. ST.

- Dla interwencji TEC zidentyfikowano nierandomizowane, jednoramienne badanie kliniczne fazy Ib/II MajesTEC-1, stąd niezbędne było przeprowadzenie dalszych poszukiwań celem opracowania porównań z komparatorem – terapią standardowo stosowaną w MM (ST).

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy - przeszukanie dla TEC

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z nawrotowym i opornym na leczenie MM, którzy przebyli wcześniej co najmniej trzy linie leczenia, w tym wcześniejsze leczenie inhibitorem proteasomu, lekiem immunomodulującym oraz przeciwciałem anti-CD38 i u których wystąpiła progresja choroby w trakcie ostatniej linii leczenia.	-	-
Interwencja	TEC stosowany zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Tecvayli	-	-
Komparatory	ST* lub brak komparatora w badaniach bez grupy kontrolnej	-	-
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite, • przeżycie wolne od progresji choroby, • odpowiedź na leczenie i czas jej trwania, • minimalna choroba resztkowa, • bezpieczeństwo terapii, • jakość życia pacjentów. 	Parametry farmakokinetyczne	

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • Badania kliniczne z i bez randomizacji, w tym badania bez grupy kontrolnej, • badania obserwacyjne (badania efektywności rzeczywistej), • przeglądy systematyczne. <i>Włączano także analizy przedstawiające porównania pośrednie z dostosowaniem TEC vs ST.</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Opisy pojedynczych przypadków, • opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi. 	-
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, • badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, a także raporty z badań klinicznych oraz badania opublikowane w postaci doniesień konferencyjnych – wyłącznie jako uzupełnienie badań opublikowanych w postaci pełnotekstowej. 	-	-
<p>* Terapia standardowa tj. zbiór różnych terapii i schematów leczenia refundowanych w Polsce w populacji docelowej, które stanowią aktualną praktykę postępowania w Polsce. Zgodnie z APD (Rozdz. 6.3) lista terapii stanowiących potencjalny komparator TEC obejmuje terapie standardowo stosowane w leczeniu MM. Aktualnie we wnioskowanej populacji w Polsce refundowane jest leczenie w ramach programu lekowego B.54 [6], tj. schematy leczenia Pd, Pvd, Rd, IRd, Kd, KRd, EloPd, DVd, DRd oraz schematy finansowane w ramach katalogu chemioterapii, których przedstawicielem jest schemat BP</p>			

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy - przeszukanie dla ST

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z nawrotowym i opornym na leczenie MM, którzy przebyli wcześniej co najmniej trzy linie leczenia, w tym wcześniejsze leczenie inhibitorem proteasomu, lekiem immunomodulującym oraz przeciwciałem anti-CD38 i u których wystąpiła progresja choroby w trakcie ostatniej linii leczenia.	-	-
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • ST* W pierwszej kolejności poszukiwano badań, w których ST stanowiły terapie refundowane w Polsce. W przypadku ich braku dopuszczano badania dla ST obejmującego schematy refundowane oraz nieobjęte refundacją w Polsce.	-	-
Komparatory	Dowolny lub brak komparatora w badaniach bez grupy kontrolnej.	-	-
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite, • przeżycie wolne od progresji choroby, • odpowiedź na leczenie i czas jej trwania, • minimalna choroba resztkowa, • bezpieczeństwo terapii, • jakość życia pacjentów. 	<ul style="list-style-type: none"> • Parametry farmakokinetyczne 	-
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • Badania kliniczne z i bez randomizacji, w tym badania bez grupy kontrolnej, • badania obserwacyjne (badania efektywności rzeczywistej). 	<ul style="list-style-type: none"> • Opisy pojedynczych przypadków, • opracowania wtórne 	-
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane w języku angielskim, • badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, a także raporty z badań klinicznych oraz badania opublikowane w postaci doniesień konferencyjnych - wyłącznie jako uzupełnienie badań opublikowanych w postaci pełnotekstowej. 	-	-
<p>* Terapia standardowa tj. zbiór różnych terapii i schematów leczenia refundowanych w Polsce w populacji docelowej, które stanowią aktualną praktykę postępowania w Polsce. Zgodnie z APD wnioskodawcy (Rozdz. 6.3) lista terapii stanowiących potencjalny komparator TEC obejmuje terapie standardowo stosowane w leczeniu MM. Aktualnie we wnioskowanej populacji w Polsce refundowane jest leczenie w ramach programu lekowego B.54, tj. schematy leczenia Pd, Pvd, IRd, Kd, KRd, EloPd, DVd, DRd oraz schematy finansowane w ramach katalogu chemioterapii, których przedstawicielem jest schemat BP.</p>			

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Medline, Embase i CENTRAL. Jako datę wyszukiwania podano 30 października 2023 (ostatnia data aktualizacji).

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazie Medline (przez Pubmed) z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 13.11.2023 r. i obejmowały okres od 13.10.2023 r.

W wyniku wyszukiwań własnych, analitycy Agencji odnaleźli badanie *Firestone 2023*, które wnioskodawca opisał w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- 1 badanie kliniczne bez grupy kontrolnej MajesTEC-1
- 3 porównania pośrednie z dostosowaniem TEC vs ST:
 - porównanie TEC vs wyniki dla ST Mateos 2023 pochodzące od pacjentów, którzy ukończyli badania kliniczne z zastosowaniem daratumumabu (4 publikacje i 1 dokument podmiotu odpowiedzialnego [dane poufne]),
 - porównanie TEC vs wyniki dla ST pochodzące z prospektywnego badania obserwacyjnego LocoMMotion (4 publikacje i 1 dokument podmiotu odpowiedzialnego [dane poufne]),
 - porównanie TEC vs wyniki dla ST pochodzące z amerykańskiej bazy Flatiron (5 publikacji).
- 2 badania efektywności rzeczywistej: Uttervall 2022 i Firestone 2023 (badanie uwzględnione w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych)
- 4 badania obserwacyjne dla ST włączone do porównania jakościowego: Goldsmith 2020, Brechbuhl 2021, HDI UK i Wang 2023.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka badania klinicznego włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
MajesTEC-1 <u>Źródło finansowania:</u> Janssen Research and Development	<ul style="list-style-type: none"> • Wieloośrodkowe (35) • I/II fazy • jednoramiennie <p>W ramach badania przeprowadzono 5 analiz dla fazy I/II:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 1 Analiza (IA1) mediana okresu obserwacji wynosiła 7,8 mies. (cut-off: bd), ○ 2 Analiza (IA2) mediana okresu obserwacji wynosiła 8,2 mies. (cut-off: 14 czerwca 2021 roku), ○ 3 Analiza (IA3) mediana okresu obserwacji wynosiła ~9 mies. (cut-off: bezpieczeństwo: 7 września 2021, skuteczność: 9 listopada 2021 roku), ○ 4 Analiza (IA4) mediana okresu obserwacji wynosiła 14,1 mies. (cut-off: 16 marca 2022 roku). ○ 5 Analiza (IA5): mediana okresu obserwacji wynosiła 22/23 mies. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Wiek ≥ 18 lat; 2) Udokumentowane wstępne rozpoznanie szpiczaka mnogiego zgodnie z kryteriami diagnostycznymi IMWG; 3) Nawrotowy lub oporny na leczenie mierzalny szpiczak plazmocytowy po wcześniejszym leczeniu ≥ 3 liniami terapii przeciwszpiczakowej. Wcześniejsze linie terapii muszą obejmować inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący w dowolnej kolejności w trakcie leczenia. 4) Udokumentowane dowody na progresję choroby określenie przez badacza na podstawie kryteriów IMWG 2016 w trakcie w ciągu 12 miesięcy od ostatniej linii terapii 5) Wynik w skali Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status 0 lub 1; 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <p>I faza: bezpieczeństwo terapii</p> <p>II faza: odsetek ORR (co najmniej częściowa odpowiedź na leczenie, ocenionymi przez niezależną komisję weryfikacyjną)</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • rygorystyczna odpowiedź całkowita na leczenie (sCR); bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepsza (odsetek pacjentów z VGPR, CR, sCR), • odpowiedź całkowita lub lepsza (odsetek pacjentów z CR, sCR), • czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR), • czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR),

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>(cut off: 9 grudnia 2022 roku /4 stycznia 2023 roku)</p> <p>Interwencje: TEC podawany podskórnie raz w tygodniu w dawce 1,5 mg/kg, którą poprzedzono dawkami wstępnymi wynoszącymi 0,06 i 0,3 mg/kg. Pacjenci, którzy mieli pełną odpowiedź (CR) lub lepszą przez co najmniej 6 miesięcy, kwalifikowali się do zmniejszenia częstości dawkowania do 1,5 mg/kg podskórnie co dwa tygodnie</p>	<p>6) Przed leczeniem kliniczne wartości laboratoryjne spełniające oczekiwane kryteria podczas kwalifikacji do badania.</p> <p>7) Kobiety w wieku rozrodczym muszą mieć ujemny wynik testu ciążyowego podczas badania przesiewowego przy użyciu testu ciążyowego o wysokiej czułości,</p> <p>8) Konieczność podpisania formularza świadomej zgody (ICF). Zgoda ma być uzyskana przed rozpoczęciem jakichkolwiek testów lub procedur związanych z badaniem, które nie są częścią standardowej opieki nad chorobą uczestnika.</p> <p>N=165 (Faza I: 40; Faza II: 125)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), • przeżycie całkowite (OS), • czas do następnego leczenia (TTNT), • minimalna choroba resztkowa (MRD), • bezpieczeństwo, • jakość życia pacjentów, • immunogenność, • farmakokinetyka

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka badań wykorzystanych do porównań pośrednich jako źródło wyników dla ST

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Mateos 2023</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Janssen Pharmaceuticals, Legend Biotech</p>	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektywne; • pacjenci, którzy ukończyli badania kliniczne z zastosowaniem daratumumabu (POLLUX, CASTOR, EQUULEUS, APOLLO) <p>ST: Schematy oparte na:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ deksametazonie (71%) ○ talidomidzie, melfalanie cyklofosfamidzie (34%) ○ pomalidomidzie (19%) ○ karfilzomibie (17%) ○ bortezomibie (15%) ○ lenalidomidzie (14%) ○ daratumumabie (7%) ○ iksazomibie (5%) ○ selineksorze (3%) ○ elotuzumabie (1,5%) ○ izatuksymbie (<1%) ○ innym leku (32%) <p>Mediana okresu obserwacji: mies.</p>	<p><u>Główne kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie trzema różnymi klasami leków (IMiD, IP i przeciwciało anty CD38); • stosowanie wcześniej co najmniej 3 linii leczenia; • ECOG: < 2; • poziom kreatyniny 2 mg/dLb; • progresja od ostatniej otrzymanej linii leczenia <p>N=427</p>	<p>ORR, CR, ≥CR, PFS, TTNT oraz OS</p>
<p>LocoMMotion</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Janssen Scientific and Medical Affairs</p>	<ul style="list-style-type: none"> • prospektywne <p>ST:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Kd (14%), ○ PCD (13%), ○ Pd (11%), ○ IRd (6%) <p>Mediany okresu obserwacji: 11 i 16,1 mies.</p>	<p><u>Główne kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • co najmniej 3 wcześniejsze linie leczenia lub byli podwójnie oporni na IP i IMiD; • co najmniej 1 pełny cykl leczenia każdej linii; • stosowanie w ramach wcześniejszej terapii IP, IMiD oraz przeciwciała anty-CD38; • ECOG: <2; • okres obserwacji do marca 2021. <p>N=420 (populacja włączona do porównania jakościowego N=248)</p>	<p>ORR, ≥VGPR, ≥CR, MRD, DOR, TTR, PFS, TTNT, OS, jakość życia: EQ-5D-5L, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20: 4 pojedyncze pozycje, bezpieczeństwo terapii</p>
<p>Flatiron</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Janssen Pharmaceuticals, Legend Biotech</p>	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektywne <p>ST: Najczęściej stosowanymi schematami były schematy oparte na:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ karfilzomibie: 18–32%, ○ pomalidomidzie: 17–30%, 	<p><u>Główne kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • co najmniej trzy wcześniejsze linie leczenia MM; • Ekspozycja na IMiD, IP oraz przeciwciało anty-CD38 w ramach wcześniejszej terapii; • stosowanie kolejnej terapii po ekspozycji na 3 różne klasy leków; • ECOG 0 lub 1; 	<p>PFS, TTNT, OS</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> o bortezomibie: 19–23%, o elotuzumabie: 13–16%, o lenalidomidzie: 13–16% o iksazomibie: 9–18%, o talidomidzie: 1–7%, o daratumumabie: 2–15% <p>Mediany okresu obserwacji: 6 i 18,2 mies.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Poziom kreatyniny ≤ 2 mg/dl; • pacjenci z progresją choroby w 12 miesiącu lub w ciągu 12 miesięcy od ostatniej linii leczenia lub po przerwaniu leczenia podstawowego w ciągu 60 dni; • rozpoczęcie kwalifikujących się linii leczenia pomiędzy lutym 2016 r. a grudniem 2019 r. i byli obserwowani do lutego 2021 r. <p>N=420 (populacja włączona do porównania jakościowego N=251)</p>	
Goldsmith 2020 <u>Źródło finansowania:</u> Brak danych	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektywne <p>ST: BP, DCEP</p> <p>Mediana okresu obserwacji: bd</p>	<p><u>Główne kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Quad lub penta oporny MM • co najmniej jeden cykl BP i/lub DCEP jako terapię ratunkową • stosowanie ocenianych terapii w okresie od stycznia 2013 r. do sierpnia 2018 r. <p>N=58 (BP=27, DCEP=31)</p>	ORR, OS, PFS, DOR
Brechbuhl 2021 <u>Źródło finansowania:</u> Brak danych	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektywne <p>ST:</p> <ul style="list-style-type: none"> o IMiD/deksametazon (32%), o PI/deksametazon (29%), o substancje alkilujące (26%), o daratumumab/PI (18%), o PI/IMiD (18%), o HDCT/ASCT (18%) <p>Mediana okresu obserwacji: 12 mies.</p>	<p><u>Główne kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • uprzednie stosowanie co najmniej jednego leku z klasy IMiD, IP i przeciwciałaanty-CD38, • co najmniej trzy uprzednie linie leczenia. <p>N=34</p>	PFS, ORR, VGPR, DOR, TTNT, OS
HDI UK <u>Źródło finansowania:</u> Janssen UK	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektywne <p>ST:</p> <p>Leczenie oparte na:</p> <ul style="list-style-type: none"> o pomalidomidzie (65%), o schemacie panobinostat + bortezomib (11%), o lenalidomidzie (4%), o schemacie pomalidomid + bortezomib (3%), o bendamustynie(2%), o schemacie DT-PACE (2%), o schemacie bendamustyna + talidomid (25%), o innych schematach (8%) <p>Mediana okresu obserwacji: 6,4 mies.</p>	<p><u>Główne kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pierwotne rozpoznanie MM • ≥ 18 lat w momencie rozpoznania. • rozpoczęcie nowej linii systemowego leczenia przeciwnowotworowego po wcześniejszym otrzymaniu trzech lub więcej linii leczenia, w tym PI, IMiD i anty-CD38. • zdiagnozowanie MM w okresie od 01 stycznia 2013 r. do 31 grudnia 2018 r. <p>N=366</p>	OS, TTNT,
Wang 2023 <u>Źródło finansowania:</u> GSK	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektywne <p>ST:</p> <ul style="list-style-type: none"> o Pomalidomid (40%), o karfilzomib (38%), o daratumumab (29%), o lenalidomid (15%) o talidomid (9%) o iksazomib (5%) <p>Mediana okresu obserwacji: 8,1 mies.</p>	<p><u>Główne kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 18 lat, • Wcześniejsze stosowanie co najmniej 3 linii leczenia • Stosowanie wcześniej IMiD i IP lub oporność na IMiD i IP, lub oporność na IMiD IP i anty CD-38; • dane zbierane od 1988 do pierwszego kwartału 2022 roku <p>N=173</p>	OS, TTNT, czas trwania terapii

Tabela 13. Skrótna charakterystyka badań efektywności rzeczywistej włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Uttervall 2022 <u>Źródło finansowania:</u> Janssen	<ul style="list-style-type: none"> • obserwacyjne; • retrospektywne; • wieloośrodkowe (5 szpitali w Szwecji) • obserwacja: bd 	<u>Kryteria włączenia:</u> Brak danych N=17	ORR, VGPR, PFS, bezpieczeństwo
Firestone 2023 <u>Źródło finansowania:</u> Leukemia and Lymphoma Society and the Wilkes Family Fund	<ul style="list-style-type: none"> • obserwacyjne; • retrospektywne; • jednoośrodkowe (USA) • obserwacja: mediana 3,1 mies. (0,1–7,3) 	Pacjenci nieleczeni wcześniej terapią anty-BCMA <u>Kryteria włączenia:</u> Brak danych N=25	ORR, VGPR, PFS, farmakokinetyka

Szczegółowy opis wskazanych w powyższych tabelach badań znajduje się w Aneksie B. AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę jakości badań według skali NICE. Szczegóły oceny zamieszczono w poniższych tabelach. Agencja zweryfikowała ocenę badań przeprowadzoną przez wnioskodawcę i nie stwierdziła rozbieżności w ocenie.

Tabela 14. Skrótna ocena jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Ocena w skali
MajesTEC-1	NICE: 7/8 0 punktów przyznano za odpowiedź na pytanie: Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?
LocoMMotion	NICE: 7/8 0 punktów przyznano za odpowiedź na pytanie: Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?
Flatiron	NICE: 6/8 0 punktów przyznano za odpowiedź na pytanie: Czy badanie było prospektywne? Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?
Uttervall 2022	NICE: 4/8 0 punktów przyznano za odpowiedź na pytanie: Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony? Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane? Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny? Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?
Firestone 2023	NICE: 4/8 0 punktów przyznano za odpowiedź na pytania: Czy badanie było wieloośrodkowe? Czy badanie było prospektywne? Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny? Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?
HDI UK	NICE: 6/8 0 punktów przyznano za odpowiedź na pytanie: Czy badanie było prospektywne? Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?
Goldsmith 2020	NICE: 5/8 0 punktów przyznano za odpowiedź na pytania: Czy badanie było wieloośrodkowe? Czy badanie było prospektywne? Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?

Badanie	Ocena w skali
Brechbuhl 2021	NICE: 6/8 0 punktów przyznano za odpowiedź na pytanie: Czy badanie było wielośrodkowe? Czy badanie było prospektywne?
Wang 2023	NICE: 6/8 0 punktów przyznano za odpowiedź na pytanie: Czy badanie było prospektywne? Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?

Wnioskodawca nie przeprowadzał oceny badania Mateos 2023, które było porównaniem pośrednim (Klasyfikacja wg AOTMiT: IV C – badanie opisowe – inne badanie grupy pacjentów).

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

Wnioskodawca nie wskazał ograniczeń jakości badań uwzględnionych w analizie, zawarł jedynie ograniczenia samej analizy klinicznej, co opisano w rozdziale 4.1.4 niniejszej AWA.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Główne badanie dla teklistamabu – MajesTEC-1 było badaniem jednoramiennym.
- Jak w przypadku każdego badania z eskalacją dawki, liczba pacjentów w poszczególnych kohortach dawkowania była niewielka, z wyjątkiem pacjentów leczonych zalecaną dawką teklistamabu w fazie 2.
- Dane dotyczące przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego nie są jeszcze dojrzałe (obserwacja pacjentów jest w toku).

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „Brak porównania bezpośredniego TEC z komparatorem i wynikająca z tego konieczność przeprowadzenia porównań pośrednich. Niemniej jednak poza zestawieniami jakościowymi w analizie przedstawiono wyniki 3 porównań pośrednich z dostosowaniem, w ramach których skorygowano różnice w charakterystykach wyjściowych pacjentów w porównywanych badaniach, a wyniki porównań są spójne i świadczą o wysokim poziomie efektu terapeutycznego TEC względem ST.
- Komparatorem dla TEC jest ST rozumiana jako zbiór różnych terapii i schematów leczenia refundowanych w Polsce w populacji docelowej, które stanowią aktualną praktykę postępowania. Ze względu na specyficzną populację będącą po niepowodzeniu co najmniej 3 wcześniejszych linii oraz po niepowodzeniu 3 klas leków, w tym anty-CD38, nie było możliwe przeprowadzenie porównania w oparciu o badania kliniczne dla poszczególnych składowych ST. Badania kliniczne dla schematów leczenia szpiczaka plazmocytozy były przeprowadzane wśród pacjentów będących na wcześniejszych etapach ścieżki leczenia – byli po 1–3 liniach leczenia. Co więcej, w badaniach tych nie było uwzględnionych pacjentów będących po niepowodzeniu przeciwciała anty CD38 [160–168].
- Brak porównania pośredniego z dostosowaniem w zakresie bezpieczeństwa terapii TEC i ST. Niemniej w analizie klinicznej przedstawiono tabelaryczne zestawienie danych z badania MajesTEC-1 i badania LocoMMotion odnośnie zdarzeń niepożądanych.
- Dotychczas nie zidentyfikowano badań dotyczących efektywności rzeczywistej TEC opublikowanych w formie pełnotekstowej. Niemniej do analizy klinicznej włączono badanie w formie doniesienia konferencyjnego Uttervall 2022 uwzględniające 15 pacjentów, którego wyniki są spójne z wynikami badania klinicznego MajesTEC-1. Należy mieć również na uwadze, że ograniczone dowody dotyczące efektywności rzeczywistej TEC mogą wynikać z faktu, że rejestracja terapii nastąpiła niedawno (FDA: luty 2022 roku; EMA: maj 2022 roku).”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Uzupełniające porównanie o charakterze jakościowym TEC z ST należy interpretować z ostrożnością – porównanie nie obejmowało dostosowania charakterystyk populacji z badań.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Skuteczność kliniczna na podstawie badanie MajesTEC-1

- **Odpowiedź na leczenie**

Ogólna odpowiedź na leczenie wystąpiła u 63% pacjentów, a u 38% pacjentów odnotowano co najmniej „rygorystyczną” całkowitą odpowiedź na leczenie.

Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie u pacjentów, którzy otrzymywali TEC wyniosła 1,2 mies. Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 21,6 mies., natomiast mediana czasu trwania co najmniej całkowitej odpowiedzi 26,7 mies. U prawie 60% pacjentów odpowiedź na leczenie utrzymywała się przez co najmniej 12 miesięcy.

Spośród pacjentów, którzy zmienili częstość dawkowania z Q1W na Q2W u 65% utrzymała się odpowiedź na leczenie. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie u pacjentów, którzy zmienili częstość dawkowania nie została osiągnięta – jednak u 69% pacjentów odpowiedź na leczenie utrzymywała się przez co najmniej 24 miesiące od jej wystąpienia.

Tabela 15. Odpowiedź na leczenie u pacjentów leczonych TEC w ramach badania fazy I i II MajesTEC-1^{a,b}

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji	n/N (%)
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR; sCR + CR + VGPR + PR)	~9 mies. ^c	105/165 (64%)
	14,1 mies.	104/165 (63%)
	23 mies. ^d	104/165 (63%)
Co najmniej całkowita odpowiedź na leczenie (≥CR; CR + sCR)	~9 mies. ^c	50/165 (30%)
	14,1 mies.	65/165 (39%)
	23 mies. ^d	75/165 (45%)
Co najmniej bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie (≥VGPR; VGPR + CR + sCR)	14,1 mies.	97/165 (59%)
	23 mies. ^d	98/165 (59%)
Rygorystyczna odpowiedź całkowita na leczenie (sCR)	14,1 mies.	54/165 (33%)
	23 mies. ^d	62/165 (38%)
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	14,1 mies.	11/165 (7%)
	23 mies.	13/165 (8%)
Bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie (VGPR)	14,1 mies.	32/165 (19%)
	23 mies. ^d	23/165 (14%)
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	14,1 mies.	7/165 (4%)
	23 mies. ^d	6/165 (5%)
Stabilizacja choroby (SDi)	14,1 mies.	27/165 (16%)
Progresja choroby (PD)	14,1 mies.	24/165 (15%)

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji	n/N (%)
a) Dostępne są również wyniki obejmujące wyłącznie 40 pacjentów leczonych zarejestrowaną dawką w ramach fazy I, które są przedstawione w Aneksie C.2. b) Ocena niezależnej zaslepionej komisji. c) Dane pochodzą z publikacji Nooka 2022. d) Dane pochodzą z publikacji Sidana 2023. Dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 23 mies. uwzględniają 63 (38%) pacjentów, którzy zmienili częstość dawkowania z Q1W na Q2W.		

Tabela 16. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) u pacjentów leczonych TEC w ramach badania fazy I i II MajesTEC-1

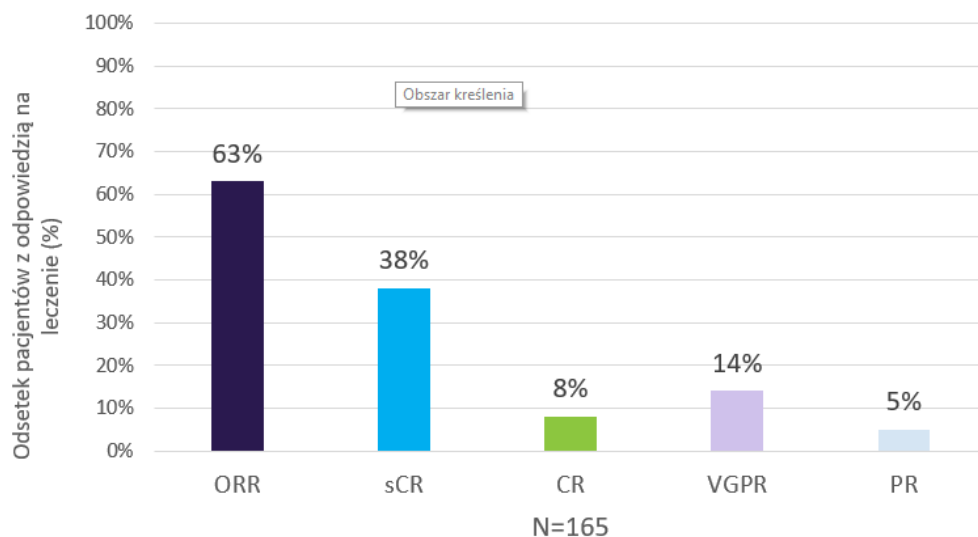
Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji	Faza badania	N	Mediana [95% CI]
Czas do uzyskania pierwszej odpowiedzi na leczenie	6,1 mies. ^a	I	26	1 mies. [1; 1,6]
	14,1 mies.	I i II	104	1,2 mies. [0,2; 5,5]
Czas do uzyskania najlepszej odpowiedzi na leczenie	14,1 mies.	I i II	104	3,8 mies. [1,1; 16,8]
Czas trwania odpowiedzi na leczenie	6,1 mies. ^a	I	40	NR [7,2; NR]
	8,2 mies. ^b	I	40	NR [NR; NR]
	~9 mies. ^c	I i II	105	NR [NR; NR]
	14,1 mies.	I i II	104	18,4 mies. [14,9; NE] ^d
	23 mies. ^e	I i II	104	21,6 mies. [16,2; NE]
Czas trwania co najmniej całkowitej odpowiedzi na leczenie (≥CR)	14,1 mies. ^d	I i II	65	NR [16,2; NE]
	23 mies. ^e	I i II	75	26,7 mies. [21,6; NE]

NE – brak możliwości oszacowania (ang. not estimable); NR – nie osiągnięto (ang. not reached),
 a) Dane pochodzą z publikacji Usmani 2021.
 b) Dane pochodzą z publikacji Moreau 2021.
 c) Dane pochodzą z publikacji Popat 2022a.
 d) Dane pochodzą z publikacji Nooka 2022.
 e) Dane pochodzą z publikacji Sidana 2023. Dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 23 mies. uwzględniają 63 (38%) pacjentów, którzy zmienili częstość dawkowania z Q1W na Q2W.

Tabela 17. Odsetek pacjentów leczonych TEC w ramach badania I i II fazy MajesTEC-1, u których utrzymywała się odpowiedź na leczenie w 6. i 12 mies. leczenia

Moment pomiaru	Mediana okresu obserwacji	Faza badania	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
6 mies. leczenia	8,2 mies. ^a	I	40	90% [63; 97]
12 mies. leczenia	~9 mies. ^b	I i II	105	66% [49; 89]
	14,1 mies.	I i II	104	59% [57,7; 77,1]

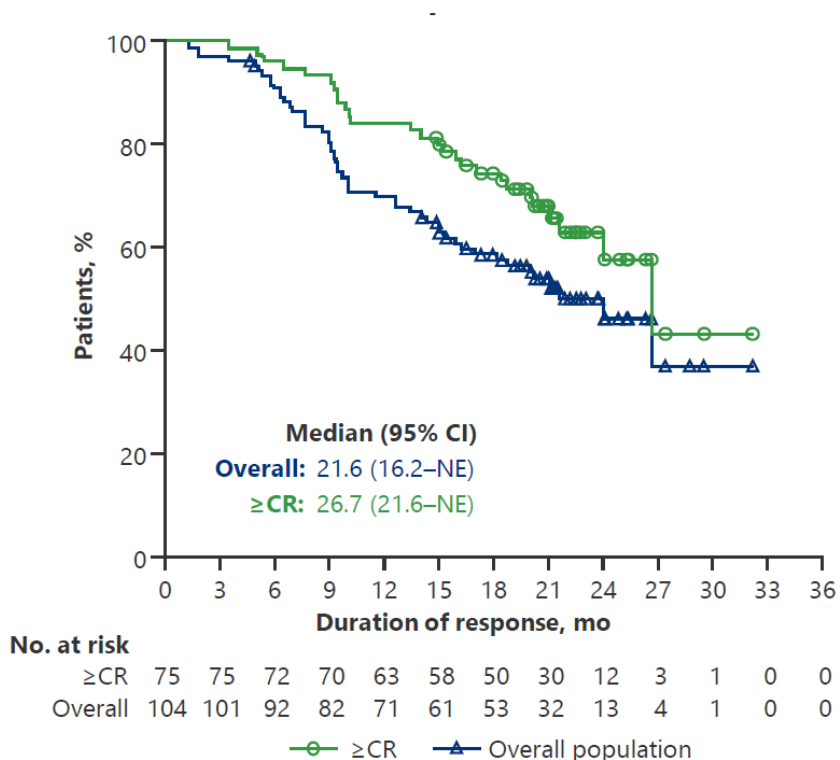
a) Dane pochodzą z publikacji Popat 2022a
 b) Dane pochodzą z publikacji Nooka 2022



Rysunek 1. Odpowiedź na leczenie u pacjentów leczonych TEC w ramach badania I i II fazy MajesTEC-1

Mediana okresu obserwacji 23 mies.

ORR = sCR + CR + VGPR + PR.



Rysunek 2. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) u pacjentów leczonych TEC w ramach badania I i II fazy MajesTEC-1

Źródło: Sidana 2023. Dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 23 mies., które uwzględniają 63 (38%) pacjentów, którzy zmienili częstość dawkowania z Q1W na Q2W.

Tabela 18. Odpowiedzi na leczenie u pacjentów leczonych TEC w ramach badania fazy I i II MajesTEC-1, którzy zmienili dawkowanie TEC (Q1W→Q2W)^a

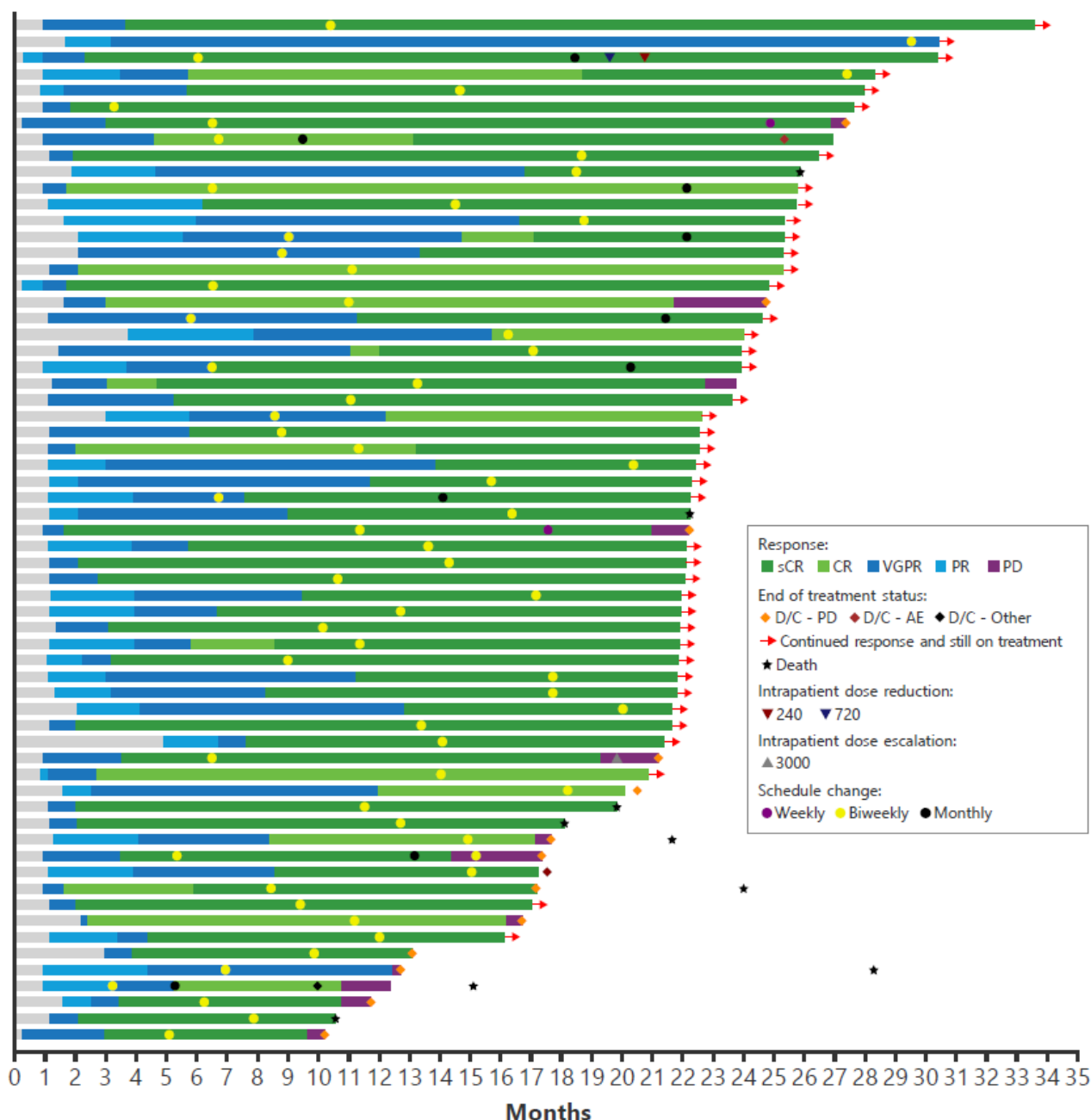
Punkt końcowy	n/N (%)
Wyjściowe odpowiedzi na leczenie	
Co najmniej całkowita odpowiedź na leczenie (≥CR; CR + sCR)	54/63 (86%)
Bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie (VGPR)	8/63 (13%)
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	1/63 (2%)
Odpowiedzi na leczenie po zmianie dawkowania^b (Q1W→Q2W/Q4W)	
Utrzymująca się ogólna odpowiedź na leczenie (ORR; sCR + CR + VGPR + PR)	42/63 (67%)
Progresja choroby	14/63 (22%)
Odpowiedzi na leczenie po zmianie dawkowania (Q1W→Q2W)^c	
Utrzymująca się ogólna odpowiedź na leczenie (ORR; sCR + CR + VGPR + PR)	35/57 (65%) ^d
<p>a) Źródło: Bhutani 2023. Mediana okresu obserwacji 23 mies. Wśród 63 pacjentów, 9 (14%) po utrzymaniu całkowitej odpowiedzi na leczenie Q2W przeszli na leczenie Q4W.</p> <p>b) Spośród pozostałych pacjentów 1 wycofał zgodę na udział w badaniu, 1 rozpoczął kolejną terapię po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie, u 5 pacjentów wystąpił zgon (w tym u 4 pacjentów z powodu COVID 19).</p> <p>c) Pacjenci, którzy zmienili dawkowanie Q1W na Q2W z wyłączeniem pacjentów, którzy zmienili następnie dawkowanie na Q4W.</p> <p>d) Wynik odczytany z wykresu pochodzącego z publikacji Bhutani 2023.</p>	

Tabela 19. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) u pacjentów leczonych TEC w ramach badania fazy I i II MajesTEC-1, którzy zmienili częstość dawkowania TEC (Q1W→Q2W)^a

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji	N	Mediana [95% CI]
Czas trwania odpowiedzi na leczenie	22 mies. ^a	42	NR [bd; bd]
a) Źródło: Bhutani 2023. Wśród 63 pacjentów, 9 (14%) po utrzymaniu całkowitej odpowiedzi na leczenie Q2W przeszli na leczenie Q4W.			

Tabela 20. Odsetek pacjentów leczonych TEC w ramach badania I i II fazy MajesTEC-1 z utrzymującą się odpowiedzią na leczenie, którzy zmienili częstość dawkowanie TEC (Q1W→Q2W)

Czas trwania leczenia	Mediana okresu obserwacji	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
≥24 mies.	Ogółem: 22 mies. 12,6 mies. (od momentu zmiany dawkowania)	63	69% [54; 80] ^a
a) Źródło: Bhutani 2023. Wśród 63 pacjentów, 9 (14%) po utrzymaniu całkowitej odpowiedzi na leczenie Q2W przeszli na leczenie Q4W.			



Rysunek 3. Odpowiedź na leczenie u pacjentów, którzy zmienili częstość dawkowania z TEC (Q1W→Q2W)^a

a) Źródło: Bhutani 2023. Mediana okresu obserwacji 22 mies. Wśród 63 pacjentów, 9 (14%) po utrzymaniu całkowitej odpowiedzi na leczenie Q2W przeszli na leczenie Q4W.

• Przeżycie całkowite

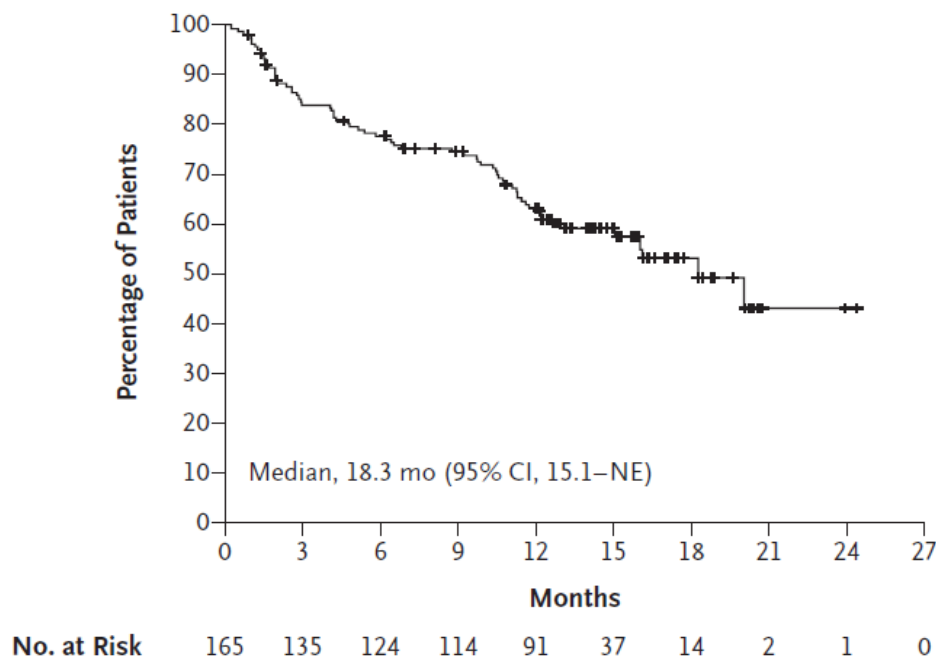
Mediana przeżycia całkowitego pacjentów leczonych TEC wyniosła 21,9 mies. Mediana przeżycia była zbliżona do mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie (21,6 mies.) co oznacza, że u większości pacjentów stosowanie TEC było jedną z ostatnich terapii.

Tabela 21. Przeżycie całkowite (OS) u pacjentów leczonych TEC w ramach badania fazy I i II MajesTEC-1

Mediana okresu obserwacji	Faza badania	N	Mediana OS [95% CI]
6,1 mies. ^a	I	40	bd [bd; bd]
14,1 mies.	I i II	165	18,3 mies. [15,1; NE]
22 mies.	I i II	165	21,9 mies. [16,0; NE] ^a

Mediana okresu obserwacji	Faza badania	N	Mediana OS [95% CI]
NE – nie oszacowano (ang. <i>not evaluable</i>)			
a) Źródło: Sidana 2023. W posterze Sidana 2023 dla mediany okresu obserwacji 23 mies. podano: 22 mies. [15,0; NE].			

C Overall Survival



Rysunek 4. Przeżycie całkowite (OS) u pacjentów leczonych TEC w ramach badania I i II fazy MajesTEC-1

Źródło: Moreau 2022a. Mediana okresu obserwacji 14,1 mies.

- **Progresja choroby**

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby u pacjentów leczonych TEC w I i II fazie badania MajesTEC-1 wyniosła ponad 1 rok.

Dane dostępne dla mediany okresu obserwacji 14,1 mies. wykazały 12-miesięczne estymowane przeżycie wolne od progresji choroby na poziomie 48%. Mediana czasu do następnego leczenia pacjentów, którzy otrzymali terapię TEC wyniosła 12,7 mies.

Tabela 22. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) u pacjentów leczonych TEC w ramach badania fazy I i II MatesTEC-1^a

Mediana okresu obserwacji	Faza	N	Mediana [95% CI]
14,1 mies.	I i II	165	11,3 mies. [8,8; 17,1]
22 mies.	I i II	165	12,5 mies. [8,8; 17,2] ^a

a) Brak dostępnych danych dla przeżycia wolnego od progresji choroby uwzględniających wyłącznie I fazę badania MajesTEC-1.

b) Źródło: Sidana 2023. W posterze Sidana 2023 dla mediany okresu obserwacji 23 mies. podano: 11 mies. [9,0; 16,0].

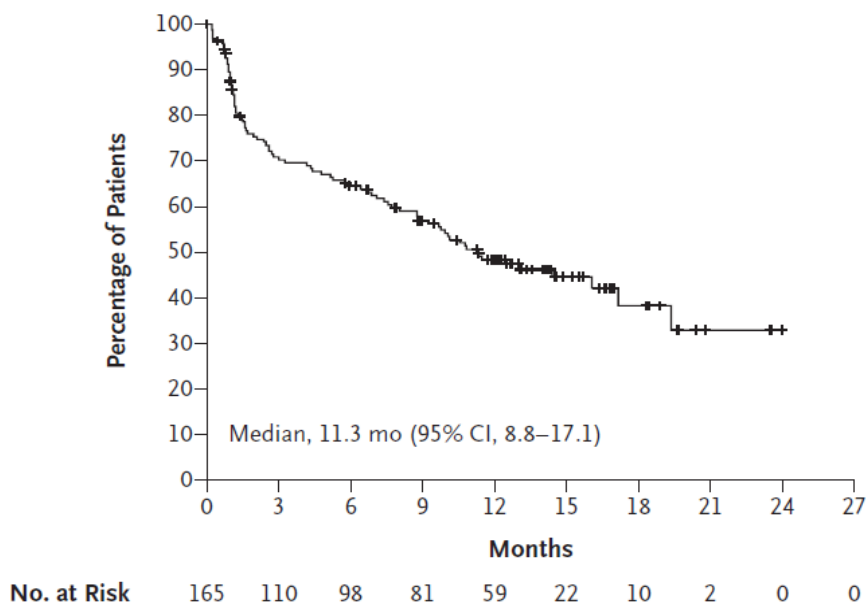
Tabela 23. Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji choroby (PFS) u pacjentów leczonych TEC w ramach badania I i II fazy MajesTEC-1

Moment pomiaru	Mediana okresu obserwacji	Faza badania	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
6 mies.	6,1 mies. ^a	I	40	67% [49; 80]
12 mies.	14,1 mies.	I i II	165	48% [40; 56]

Tabela 24. Czas do następnego leczenia (TTNT) pacjentów leczonych TEC w ramach badania I i II fazy MajesTEC-1

Mediana okresu obserwacji	Faza	Mediana [95% CI]
14,1 mies.	I i II	12,7 mies. [10,7; NE]
Dane pochodzą z raportu EMA.		

B Progression-free Survival



Rysunek 5. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) pacjentów leczonych TEC w ramach badania fazy I i II MajesTEC-1

Źródło: Moreau 2022a

- **Minimalna choroba reszkowa**

Negatywizację MRD na poziomie 10^{-5} , czyli brak wykrywania komórek plazmatycznych uzyskano u 27% pacjentów. W grupie uzyskującej co najmniej całkowitą odpowiedź na leczenie, negatywizację MRD na poziomie 10^{-5} raportowano u niemal połowy pacjentów.

Tabela 25. Minimalna choroba reszkowa (MRD) u pacjentów leczonych TEC w ramach badania I i II fazy MajesTEC-1

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji	Faza badania	n/N (%)
Negatywna MRD (na poziomie 10^{-5})	6,1 mies. ^a	I	18/26 (69%)
	14,1 mies.	I i II	44/165 (27%)
Negatywna MRD (na poziomie 10^{-5}) oraz \geq CR	14,1 mies.	I i II	30/65 (46%)
MRD u osób podlegających ocenie^b			
Negatywna MRD (na poziomie 10^{-5})	23 mies.	I i II	44/54 (81%)
Negatywna MRD (na poziomie 10^{-5}) u osób podlegających ocenie w 100. dniu leczenia TEC	23 mies.	I i II	34/42 (82%)

a) Źródło: Usmani 2021.
b) Źródło: Sidana 2023.

- **Zaprzestanie terapii**

Zaprzestanie terapii niezależnie od przyczyny raportowano u 58% pacjentów biorących udział w I lub II fazie badania MajesTEC-1. Najczęstszą przyczyną zaprzestania terapii była progresja choroby (odpowiednio 45% i 34% przypadków w fazie I i II badania).

Tabela 26. Zaprzestanie terapii u pacjentów leczonych TEC leczonych TEC w ramach badania I i II fazy MajesTEC-1

Zaprzestanie terapii	n/N (%)
Faza I	
Zaprzestanie terapii ogółem	23/40 (58%)
Progresja choroby	18/40 (45%)
Decyzja badacza	4/40 (10%)
Rezygnacja pacjenta	1/40 (2,5%)
Faza II	
Zaprzestanie terapii ogółem	72/125 (58%)
Progresja choroby	43/125 (34%)
Zgon	15/125 (12%)
Decyzja badacza	7/125 (6%)
Rezygnacja pacjenta	4/125 (3%)
Zdarzenia niepożądane	2/125 (2%)
Inne	1/125 (1%)

- Jakość życia pacjentów**

Jakość życia pacjentów leczonych TEC w badaniu II fazy MajesTEC-1 oceniono za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz kwestionariusza EQ-5D-5L VAS.

Odsetek pacjentów, u których raportowano klinicznie istotną poprawę jakości życia wzrastał w czasie w niemal wszystkich domenach skali funkcjonalnej kwestionariusza EORTC QLQ C30. Klinicznie istotną poprawę globalnej jakości życia w 8. cyklu leczenia uzyskano u połowy pacjentów uczestniczących w II fazie badania MajesTEC-1.

Uzyskane odpowiedzi na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-C30 wykazały, że w 8. cyklu leczenia klinicznie istotną poprawę w zakresie zmniejszenia nasilenia objawów zaparcia i biegunki uzyskało odpowiednio 88% i 85% pacjentów. U prawie 80% pacjentów raportowano klinicznie istotną poprawę w zakresie zmniejszenia utraty apetytu oraz zmniejszenia nasilenia wymiotów i nudności.

W 8. cyklu leczenia u pacjentów leczonych wykazano istotną statystycznie średnią zmianę w zakresie poprawy globalnej oceny jakości życia funkcjonowania fizycznego i obniżenia odczuwania bólu względem wartości początkowej ocenianych kwestionariuszem EORTC QLQ C30. Istotną statystycznie średnią zmianę względem wartości wyjściowej świadcząca o poprawie jakości życia u pacjentów leczonych TEC wykazano również w zakresie oceny skalą EQ-5D-5L VAS. Istotne statystycznie zmiany względem wartości wyjściowych w ww. domenach obserwowano od 4. cyklu leczenia TEC.

Tabela 27. Odsetek pacjentów z klinicznie istotną poprawą jakości życia w zakresie wyników skali funkcjonalnej kwestionariusza EORTC QLQ-C30 pacjentów leczonych TEC w ramach badania II fazy MajesTEC-1 (mediana okresu obserwacji: 7,8 mies.)

Cykl	GHS	Funkcjonowanie fizyczne	Funkcjonowanie w rolach	Funkcjonowanie poznawcze	Funkcjonowanie emocjonalne	Funkcjonowanie społeczne
Cykl 2	23/85 (27%)	13/85 (15%)	18/85 (21%)	13/85 (15%)	27/85 (32%)	23/85 (27%)
Cykl 4	24/67 (36%)	16/67 (24%)	23/67 (34%)	15/67 (22%)	29/67 (43%)	24/67 (36%)
Cykl 6	19/55 (35%)	12/55 (22%)	20/55 (36%)	15/55 (27%)	19/55 (35%)	18/55 (33%)
Cykl 8	13/26 (50%)	9/26 (35%)	12/26 (46%)	7/26 (27%)	9/26 (35%)	10/26 (38%)

Klinicznie istotna poprawa zdefiniowana jako ≥ 10 -punktowe zmniejszenie w stosunku do wartości wyjściowej dla skal objawów i ≥ 10 -punktowe zwiększenie w stosunku do wartości wyjściowej dla skal funkcjonowania; GHS – globalna ocena jakości życia.

Źródło: Popat 2022b.

Tabela 28. Odsetek pacjentów z klinicznie istotną poprawą jakości życia w zakresie wyników kwestionariusza skali objawowej EORTC QLQ-C30 pacjentów leczonych TEC w ramach badania II fazy MajesTEC-1 (mediana okresu obserwacji: 7,8 mies.)

Cykl	Ból	Zmęczenie	Nudności i wymioty	Utrata apetytu	Zaparcia	Biegunka
Cykl 2	56/85 (66%)	41/85 (48%)	59/85 (69%)	57/85 (67%)	60/85 (71%)	64/85 (74%)
Cykl 4	53/67 (79%)	46/67 (69%)	53/67 (79%)	50/67 (75%)	55/67 (82%)	51/67 (76%)
Cykl 6	42/55 (76%)	34/55 (62%)	45/55 (82%)	40/55 (73%)	46/55 (84%)	42/55 (76%)
Cykl 8	17/26 (65%)	16/26 (62%)	20/26 (77%)	20/26 (77%)	23/26 (88%)	22/26 (85%)

Istotna poprawa zdefiniowana jako ≥ 10 -punktowe zmniejszenie w stosunku do wartości wyjściowej dla skal objawów i ≥ 10 -punktowe zwiększenie w stosunku do wartości wyjściowej dla skal funkcjonowania.
Źródło: Popat 2022b.

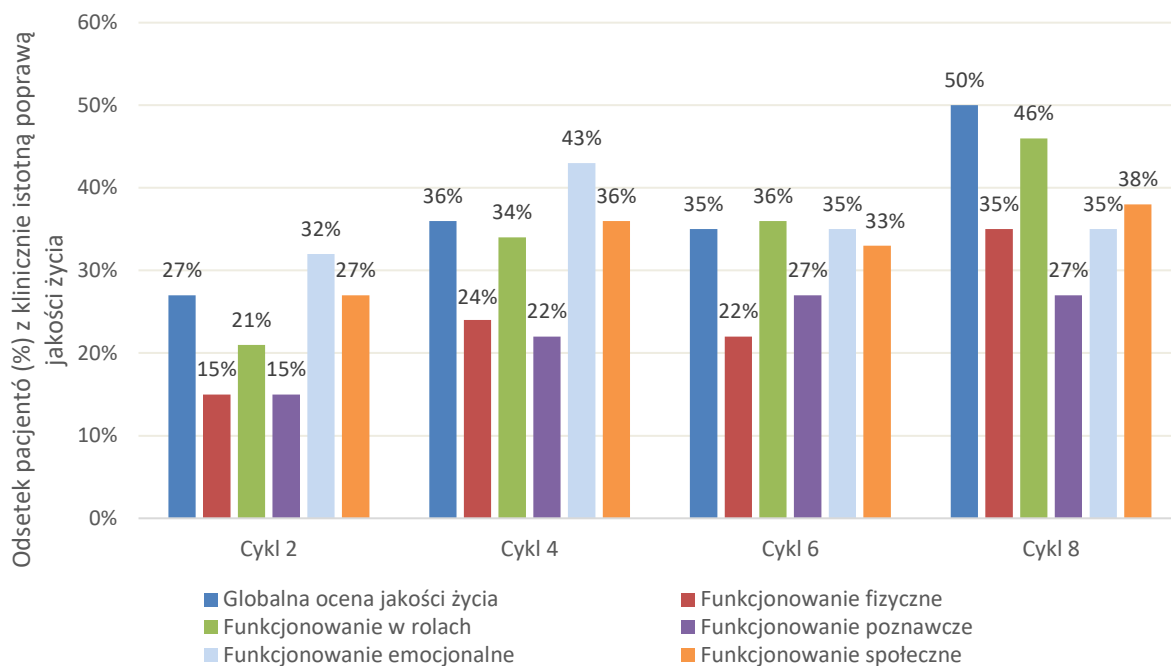
Tabela 29. Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. least squares mean) dla zmiany wyników jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 oraz EQ-5D-5L-VAS pacjentów leczonych TEC w ramach badania II fazy MajesTEC-1 (mediana okresu obserwacji: 7,8 mies.)^a

Domena	N	LSM [95% CI] ^{b,c}
Globalna ocena jakości życia	24	11,3 [4,2; 18,5]
Skala funkcjonalna kwestionariusza EORTC-QLQ-C30		
Funkcjonowanie emocjonalne	24	10,6 [4,9; 16,3]
Funkcjonowanie fizyczne	24	5,3 [-1,2; 11,9]
Skala objawowa kwestionariusza EORTC-QLQ-C30		
Ból	24	-15,1 [-23,2; -6,3]
Zmęczenie	24	-0,4 [-7,3; 3,9]
Skala EQ-5D-5L VAS		
Ogólna ocena	22	10,7 [4,9; 16,7]

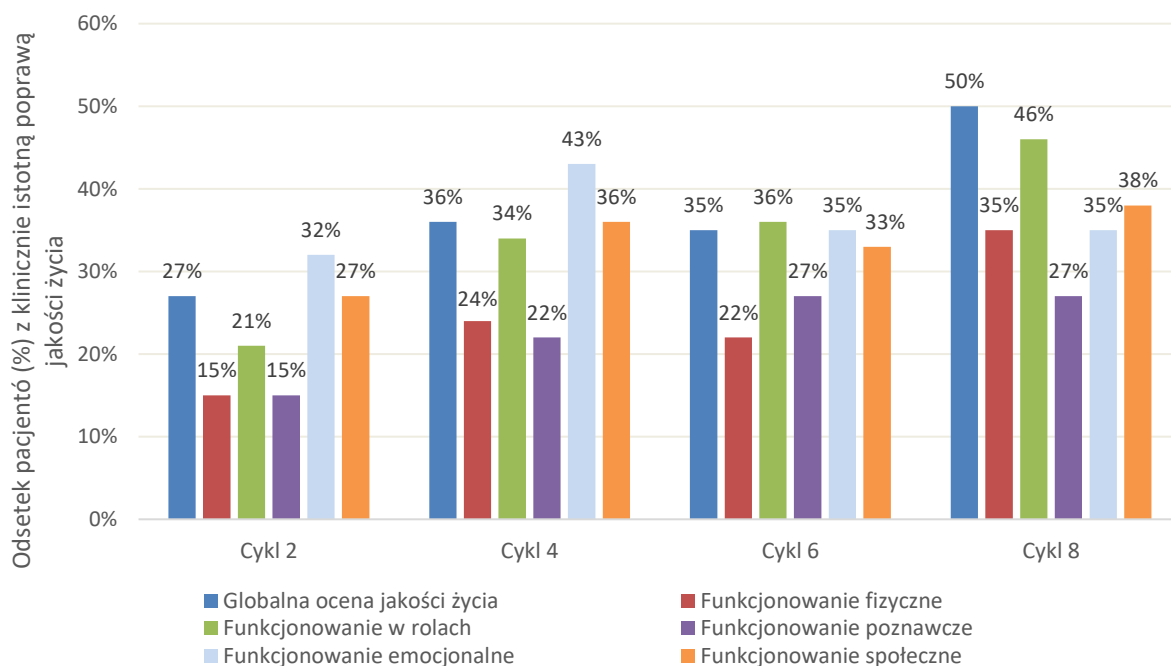
a) Źródło: Popat 2022b

b) 95% CI odczytany z wykresu.

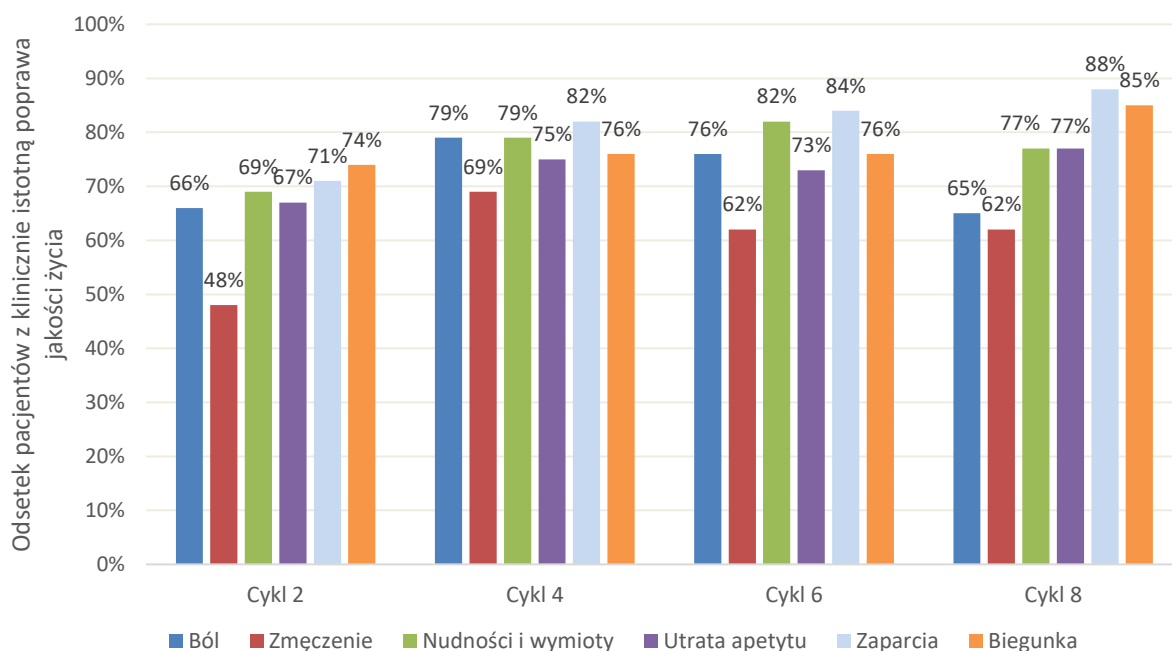
c) Zmiana raportowana względem wartości wyjściowej w 8.cyklu leczenia.



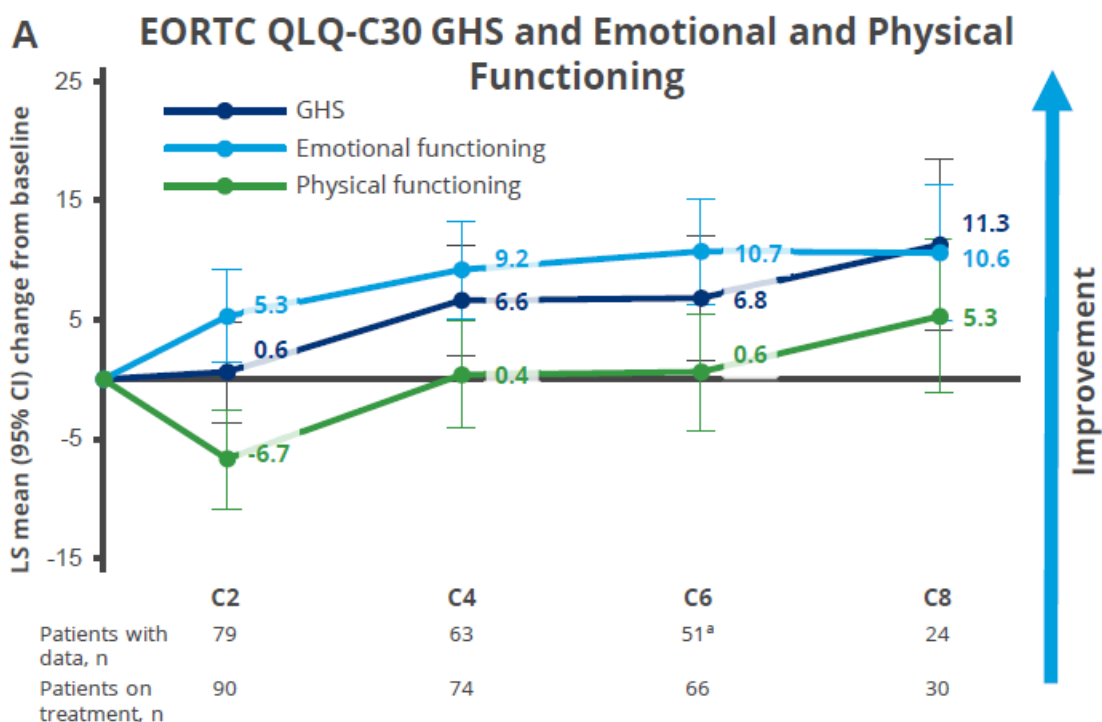
Rysunek 6. Klinicznie istotna poprawa jakości życia w zakresie wyników skali funkcjonalnej kwestionariusza EORTC QLQ-C30 pacjentów leczonych TEC w ramach badania II fazy MajesTEC-1
Źródło: Popat 2022b



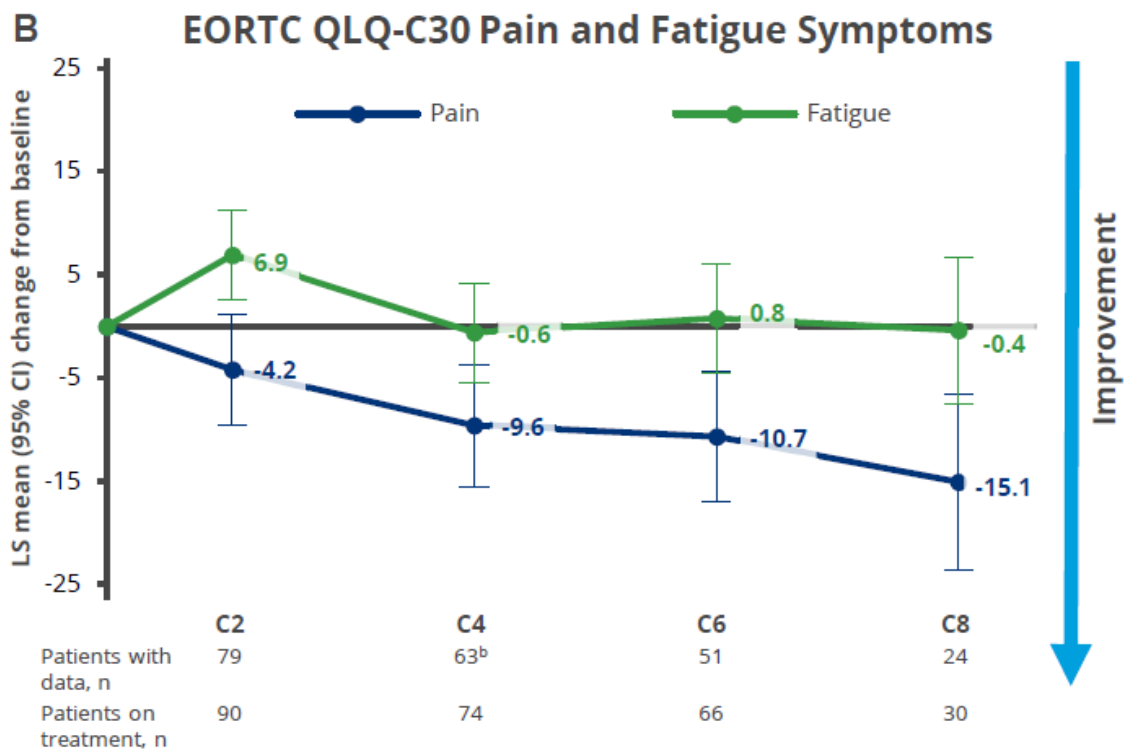
Rysunek 7. Klinicznie istotna poprawa jakości życia w zakresie wyników skali funkcjonalnej kwestionariusza EORTC QLQ-C30 pacjentów leczonych TEC w ramach badania II fazy MajesTEC-1
Źródło: Popat 2022b



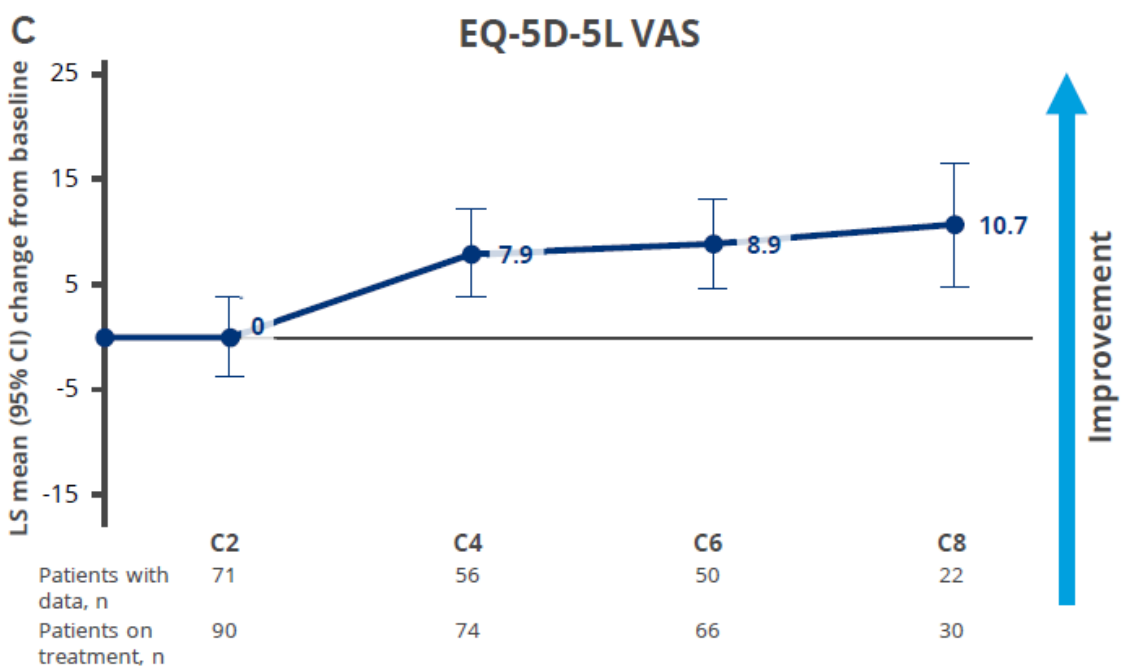
Rysunek 8. Klinicznie istotna poprawa jakości życia w zakresie wyników skali objawowej kwestionariusza EORTC QLQ-C30 pacjentów leczonych TEC w ramach badania II fazy MajesTEC-1
 Źródło: Popat 2022b



Rysunek 9. Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. least squares mean) dla zmiany wyników ogólnej jakości życia oraz domeny funkcjonalnej i fizycznej mierzonych kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 pacjentów leczonych TEC w ramach badania II fazy MajesTEC-1 (mediana okresu obserwacji: 7,8 mies.)
 Źródło grafiki: Popat 2022b



Rysunek 10. Klinicznie istotna poprawa jakości życia w zakresie wyników bólu zmęczenia u pacjentów leczonych TEC w ramach badania II fazy MajesTEC-1
 Źródło grafiki: Popat 2022b



Rysunek 11. Klinicznie istotna poprawa jakości życia w zakresie wyników skali VAS u pacjentów leczonych TEC w ramach badania I i II fazy MajesTEC-1
 Źródło grafiki: Popat 2022b

W toku prac dotyczących przygotowania odpowiedzi na pismo nr OT.423.1.34.2023.2.TG wnioskodawca odnalazł publikację pełnotekstową Martin 2023 opublikowaną w listopadzie 2023 roku, a więc po dacie złożenia wniosku o refundację (marzec 2023 roku) oraz po dacie aktualizacji analiz HTA związanej z nową częstością dawkowania teklistamabu (październik 2023 roku). Publikacja Martin 2023 zawiera dane dotyczące oceny jakości życia pacjentów z badania MajesTEC-1 z uwzględnieniem dłuższego okresu leczenia tj. 12 cykli (w złożonej analizie klinicznej dostępne były dane dotyczące jakości życia pacjentów sięgające 8. cyklu leczenia).

Wyniki badania Martin 2023 wykazały występującą w 12. cyklu leczenia:

- istotną klinicznie średnią poprawę w zakresie obniżenia odczuwania bólu względem wartości początkowej,
- istotną klinicznie średnią poprawę w zakresie polepszenia jakości życia pacjentów ocenianej kwestionariuszem EQ-5D-5L VAS względem wartości początkowej,
- średnią poprawę globalnej oceny jakości życia ocenianą kwestionariuszem EORTC QLQ C30
- średnią poprawę w odczuwaniu zmęczenia oraz nasileniu nudności i wymiotów,
- średnią poprawę w zakresie funkcjonowania emocjonalnego, funkcjonowania w rolach życiowych, funkcjonowania społecznego i funkcjonowania fizycznego, oraz
- trend w kierunku poprawy funkcjonowania poznawczego.

W 12. cyklu leczenia u ponad 50% pacjentów obserwowana była klinicznie istotna poprawa w porównaniu z wartością początkową w zakresie jakości życia pacjentów ocenianej kwestionariuszem EQ 5D 5L VAS, jak również w zakresie odczuwania bólu i zmęczenia.

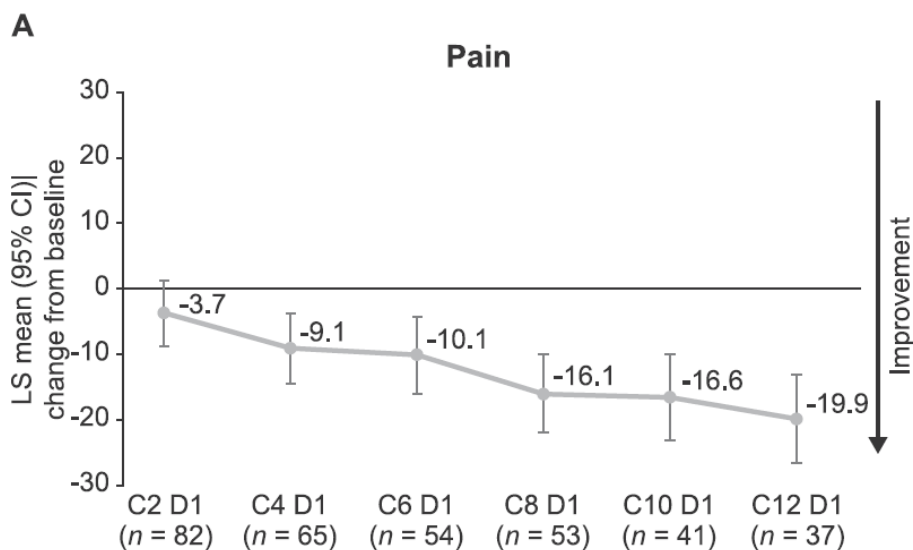
Tabela 30. Średnia zmiana jakości życia pacjentów mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 oraz EQ-5D-5L-VAS pacjentów leczonych teklistamabem w ramach badania II fazy MajesTEC-1

Domena	N	LSM [95% CI] ^{b,c}
Globalna ocena jakości życia	37	9,0 [1,0; 15,0]
Skala funkcjonalna kwestionariusza EORTC-QLQ-C30		
Funkcjonowanie emocjonalne	37	5,1 [0,09; 9,7]
Funkcjonowanie fizyczne	37	2,6 [-2,6; 8,0]
Funkcjonowanie w rolach życiowych	37	5,7 [-2,0; 13,4]
Funkcjonowanie poznawcze	37	-0,7 [4,8; -5,0]
Funkcjonowanie społeczne	37	3,7 [-3,5; 10,9]
Skala objawowa kwestionariusza EORTC-QLQ-C30		
Ból	37	-19,9 [-26,7; -3,30]
Zmęczenie	37	-6,2 [-12,7; -0,5]
Nudności i wymioty	37	1,6 [-2,3; 5,2]
Skala EQ-5D-5L VAS		
Ogólna ocena	37	11,2 [6,4; 16,3]

a) Dane pochodzą z publikacji Martin 2023.

b) 95% CI odczytany z wykresu.

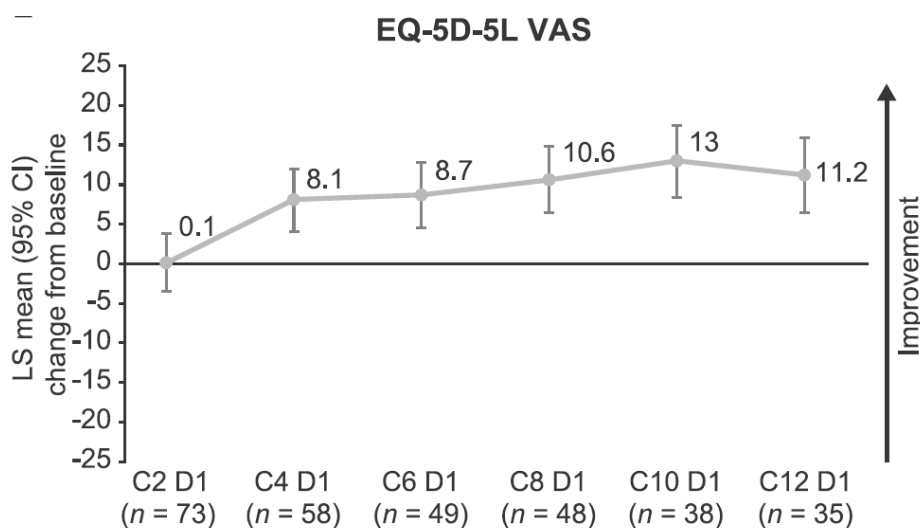
c) Średnia względem wartości wyjściowej obliczana metodą najmniejszych kwadratów (LS; ang. least squares mean). Pomiar wykonany w 12. cyklu leczenia. Zmiana istotna klinicznie zdefiniowana jako ≥ 10 -punktowa różnica względem wartości początkowej.



Rysunek 12. Średnia^a zmiana w zakresie odczuwania bólu mierzonego kwestionariuszem EORTC-C30 u pacjentów leczonych teklistamabem w ramach badania MajesTEC-1

a) Średnia względem wartości wyjściowej obliczana metodą najmniejszych kwadratów (LS; ang. least squares mean). Zmiana istotna klinicznie zdefiniowana jako ≥ 10 -punktowa różnica względem wartości początkowej. Wynik ujemny oznacza poprawę.

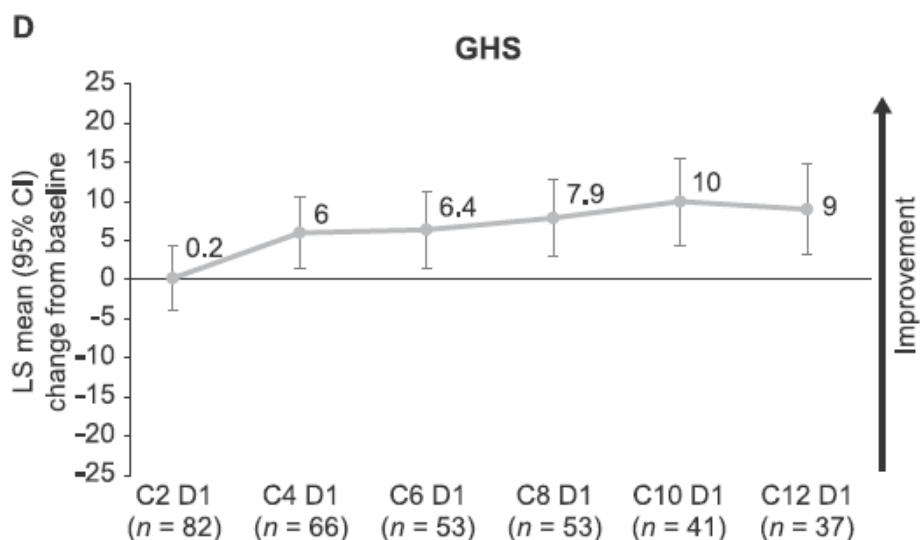
Źródło grafiki: Martin 2023.



Rysunek 13. Średnia^a zmiana w zakresie jakości życia pacjentów mierzonej kwestionariuszem EQ-5D-5L VAS u pacjentów leczonych teklistamabem w ramach badania MajesTEC-1

a) Średnia względem wartości wyjściowej obliczana metodą najmniejszych kwadratów (LS; ang. least squares mean). Zmiana istotna klinicznie zdefiniowana jako ≥ 7 -punktowa różnica względem wartości początkowej. Wynik dodatni oznacza poprawę.

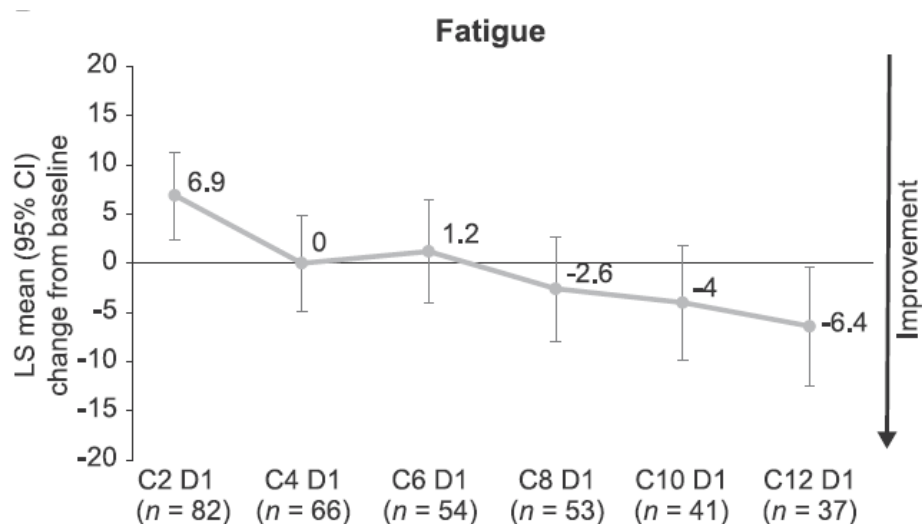
Źródło grafiki: Martin 2023.



Rysunek 14. Średnia^a zmiana w zakresie globalnej jakości życia pacjentów mierzonej kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 u pacjentów leczonych teklistamabem w ramach badania MajesTEC-1

a) Średnia względem wartości wyjściowej obliczana metodą najmniejszych kwadratów (LS; ang. least squares mean). Zmiana istotna klinicznie zdefiniowana jako ≥ 10 -punktowa różnica względem wartości początkowej. Wynik dodatni oznacza poprawę.

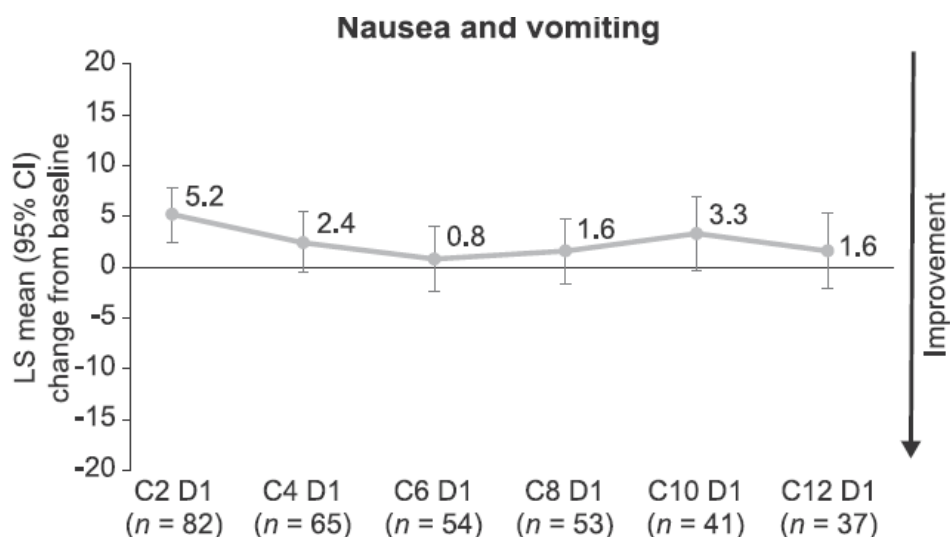
Źródło grafiki: Martin 2023.



Rysunek 15. Średnia^a zmiana w zakresie odczuwania zmęczenia mierzonego kwestionariuszem EORTC-C30 u pacjentów leczonych teklistamabem w ramach badania MajesTEC-1

a) Średnia względem wartości wyjściowej obliczana metodą najmniejszych kwadratów (LS; ang. least squares mean). Zmiana istotna klinicznie zdefiniowana jako ≥ 10 -punktowa różnica względem wartości początkowej. Wynik ujemny oznacza poprawę.

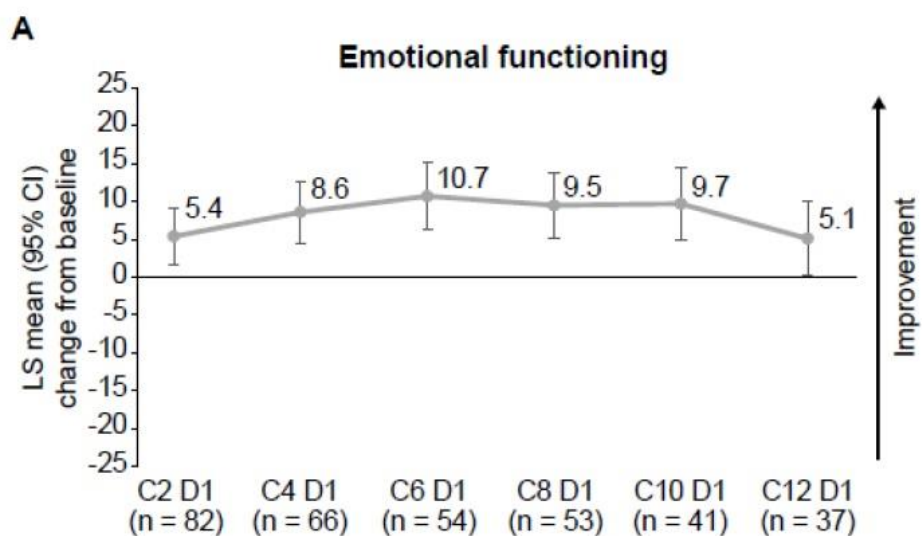
Źródło grafiki: Martin 2023.



Rysunek 16. Średnia^a zmiana w zakresie nasilenia nudności i wymiotów mierzonych kwestionariuszem EORTC-C30 u pacjentów leczonych teklistamabem w ramach badania MajesTEC-1

a) Średnia względem wartości wyjściowej obliczana metodą najmniejszych kwadratów (LS; ang. least squares mean). Zmiana istotna klinicznie zdefiniowana jako ≥ 10 -punktowa różnica względem wartości początkowej. Wynik ujemny oznacza poprawę.

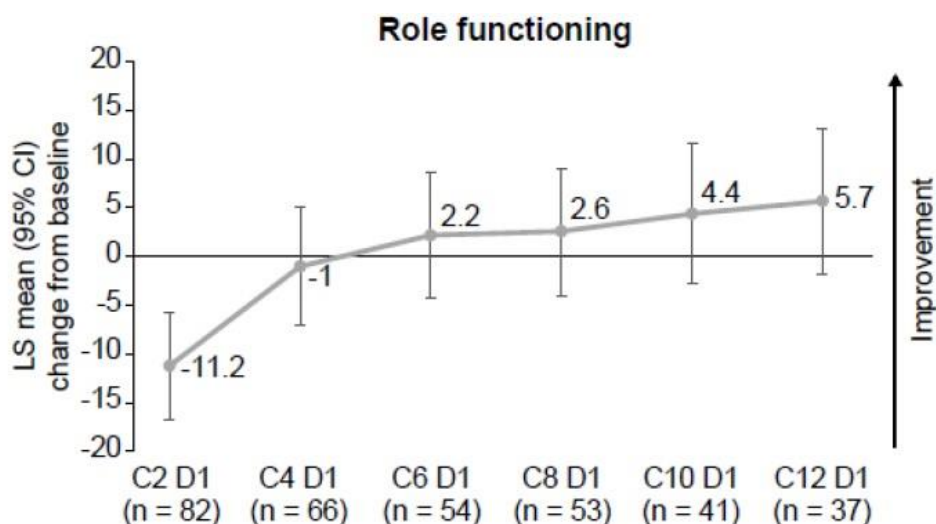
Źródło grafiki: Martin 2023.



Rysunek 17. Średnia^a zmiana w zakresie funkcjonowania emocjonalnego mierzonego kwestionariuszem EORTC-C30 u pacjentów leczonych teklistamabem w ramach badania MajesTEC-1

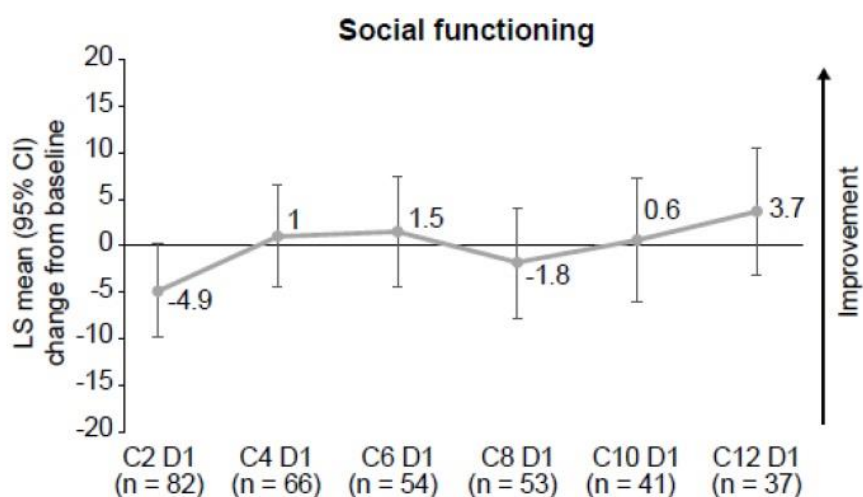
a) Średnia względem wartości wyjściowej obliczana metodą najmniejszych kwadratów (LS; ang. least squares mean). Zmiana istotna klinicznie zdefiniowana jako ≥ 10 -punktowa różnica względem wartości początkowej. Wynik dodatni oznacza poprawę.

Źródło grafiki: Martin 2023.



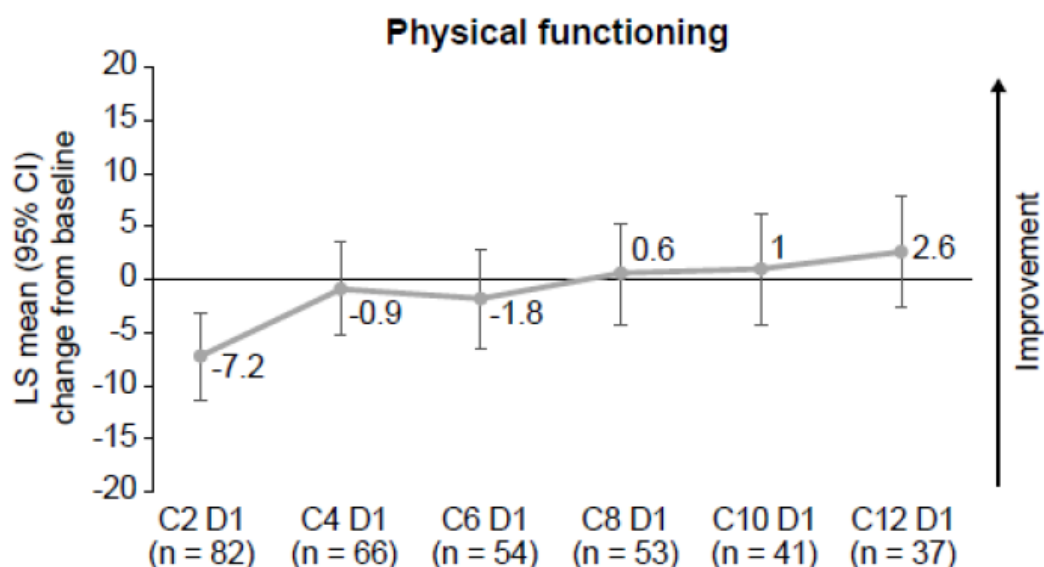
Rysunek 18. Średnia^a zmiana w zakresie funkcjonowania w rolach życiowych mierzonego kwestionariuszem EORTC-C30 u pacjentów leczonych teklistamabem w ramach badania MajesTEC-1

a) Średnia względem wartości wyjściowej obliczana metodą najmniejszych kwadratów (LS; ang. least squares mean). Zmiana istotna klinicznie zdefiniowana jako ≥ 10 -punktowa różnica względem wartości początkowej. Wynik dodatni oznacza poprawę.
Źródło grafiki: Martin 2023.



Rysunek 19. Średnia^a zmiana w zakresie funkcjonowania społecznego mierzonego kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 u pacjentów leczonych teklistamabem w ramach badania MajesTEC-1

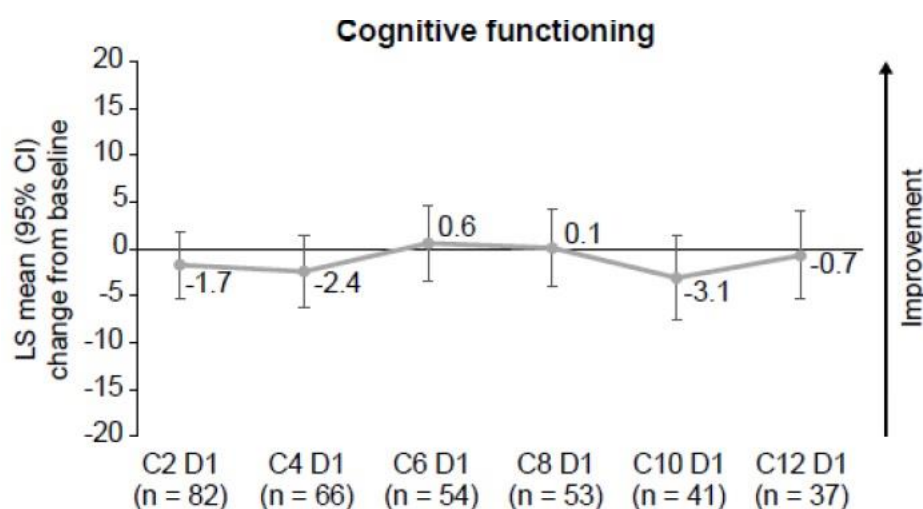
a) Średnia względem wartości wyjściowej obliczana metodą najmniejszych kwadratów (LS; ang. least squares mean). Zmiana istotna klinicznie zdefiniowana jako ≥ 10 -punktowa różnica względem wartości początkowej. Wynik dodatni oznacza poprawę.
Źródło grafiki: Martin 2023.



Rysunek 20. Średnia^a zmiana w zakresie funkcjonowania fizycznego mierzonego kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 u pacjentów leczonych teklistamabem w ramach badania MajesTEC-1

a) Średnia względem wartości wyjściowej obliczana metodą najmniejszych kwadratów (LS; ang. least squares mean). Zmiana istotna klinicznie zdefiniowana jako ≥ 10 -punktowa różnica względem wartości początkowej. Wynik dodatni oznacza poprawę.

Źródło grafiki: Martin 2023.



Rysunek 21. Średnia^a zmiana w zakresie funkcjonowania poznawczego mierzonego kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 u pacjentów leczonych teklistamabem w ramach badania MajesTEC-1

a) Średnia względem wartości wyjściowej obliczana metodą najmniejszych kwadratów (LS; ang. least squares mean). Zmiana istotna klinicznie zdefiniowana jako ≥ 10 -punktowa różnica względem wartości początkowej. Wynik dodatni oznacza poprawę.

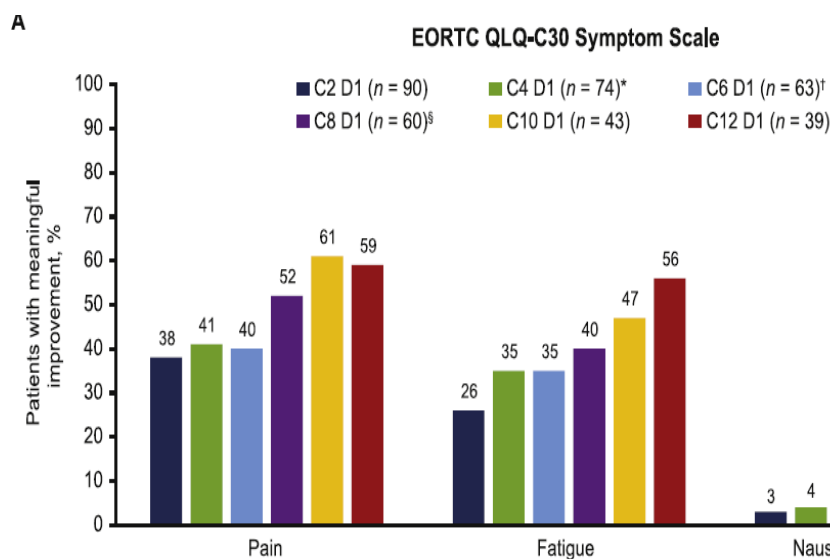
Źródło grafiki: Martin 2023.

Tabela 31. Odsetek pacjentów z klinicznie istotną poprawą jakości życia względem wartości początkowej leczonych teklistamabem w ramach badania II fazy MajesTEC-1

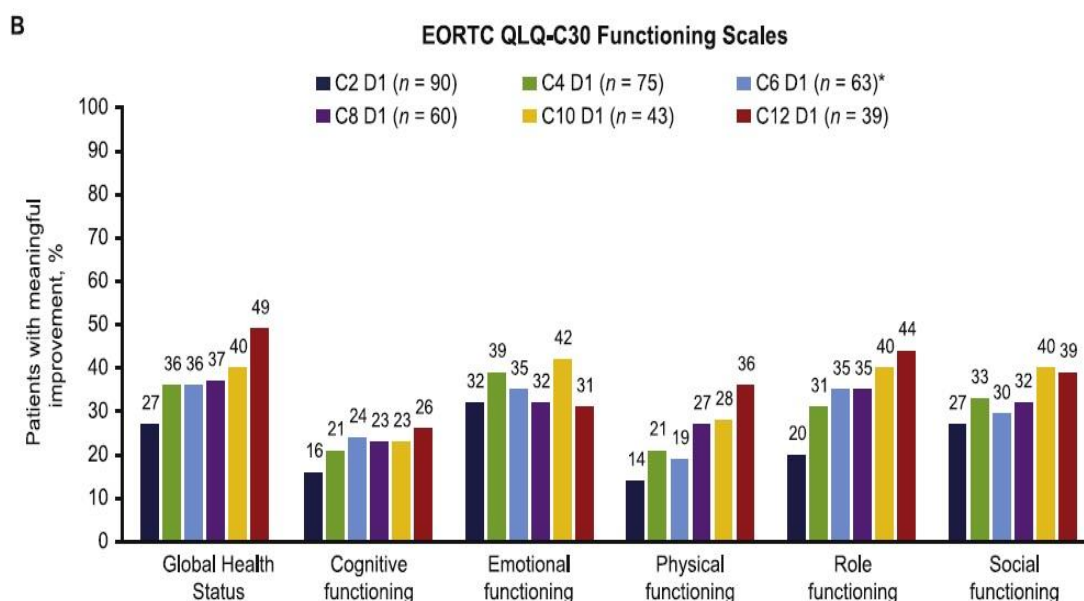
Domena	n/N (%)
Globalna jakość życia (kwestionariusz EORTC-QLQ-C30)	19/39 (49%)
Jakość życia oceniana kwestionariuszem EQ-5D-5L VAS	20/36 (56%)
Domeny objawowe (kwestionariusz EORTC-QLQ-C30)	
Ból	23/39 (59%)

Domena	n/N (%)
Zmęczenie	22/39 (56%)
Nudności i wymioty	3/39 (8%)
Domeny funkcjonalne (kwestionariusz EORTC-QLQ-C30)	
Funkcjonowanie emocjonalne	12/39 (31%)
Funkcjonowanie fizyczne	14/39 (36%)
Funkcjonowanie w rolach życiowych	17/39 (44%)
Funkcjonowanie poznawcze	10/39 (26%)
Funkcjonowanie społeczne	15/39 (39%)

Istotna poprawa zdefiniowana jako ≥ 10 -punktowe zmniejszenie w stosunku do wartości wyjściowej dla skal objawów i ≥ 10 . Pomiar wykonany w 12. cyklu leczenia.



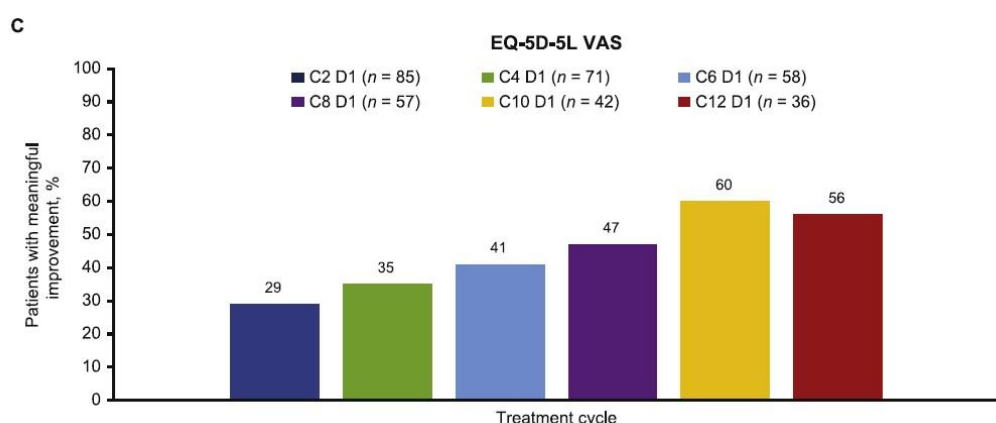
Rysunek 22. Odsetek pacjentów leczonych teklistamabem w ramach badania II fazy MajesTEC-1, u których wystąpiła klinicznie istotna poprawa w domenach objawowych ocenianych kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 względem wartości początkowej
Istotna poprawa zdefiniowana jako ≥ 10 -punktowe zmniejszenie w stosunku do wartości wyjściowej dla skal objawów i ≥ 10 . Pomiar wykonany w 12. cyklu leczenia.
Źródło grafiki: Martin 2023.



Rysunek 23. Odsetek pacjentów leczonych teclistamabem w ramach badania II fazy MajesTEC-1, u których wystąpiła klinicznie istotna poprawa w domenach funkcjonalnych ocenianych kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30

Istotna poprawa zdefiniowana jako ≥ 10 -punktowe zmniejszenie w stosunku do wartości wyjściowej dla skal objawów i ≥ 10 . Pomiar wykonany w 12. cyklu leczenia.

Źródło grafiki: Martin 2023.



Rysunek 24. Odsetek pacjentów leczonych teclistamabem w ramach badania II fazy MajesTEC-1, u których wystąpiła klinicznie istotna poprawa jakości życia ocenianej kwestionariuszem EQ-5D-5L VAS względne wartości.

Istotna poprawa zdefiniowana jako ≥ 7 -punktowe zmniejszenie w stosunku do wartości wyjściowej dla skal objawów i ≥ 10 . Pomiar wykonany w 12. cyklu leczenia.

Źródło grafiki: Martin 2023.

Skuteczność praktyczna

Uttervall 2022

W badaniu oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo TEC stosowanego w ramach realizowanego w Szwecji programu wczesnego dostępu do leczenia. Do badania włączono 17 pacjentów, którzy do 30 czerwca 2022 roku otrzymali co najmniej 1 docelową dawkę stosowanego podskórnego TEC. Mediana wieku pacjentów wynosiła 62 lata, a mediana wcześniejszych linii leczenia wynosiła 9. U wszystkich pacjentów stosowano wcześniej 2 leki z grupy IMiD, 2 leki z grupy IP oraz lek z grupy przeciwciał anty CD38 (nie podano informacji o rodzaju przeciwciała). U 88% pacjentów wystąpiła oporność na trzy klasy leków, a u 41% oporność na 5 różnych leków, w tym 2 leki z grupy IMiD, 2 leki z grupy IP oraz jeden lek z grupy przeciwciał anty CD38. U 88% przeprowadzono wcześniej autologiczny przeszczep komórek macierzystych (ASCT, ang. Autologous stem cell transplantation). Podano także informację, że u 2 (12%) pacjentów wystąpił nawrót choroby po przeprowadzonym wcześniej allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych (alloSCT, ang. Allogenic stem cell transplantation). Tabela charakterystyka badania Uttervall 2022 została przedstawiona w Aneksie B.3 w AK wnioskodawcy.

Dane dla dostępnej mediany okresu obserwacji wynoszącej 3,8 mies wykazały, że spośród 15 pacjentów poddanych ocenie odpowiedzi na leczenie, ORR wystąpiła u 60% pacjentów, w tym co najmniej całkowita odpowiedź na leczenie wystąpiła u 20% pacjentów. Mediana czasu do uzyskania pierwszej i najlepszej odpowiedzi na leczenie wynosiła odpowiednio 1 i 2 mies. Uzyskane w ramach badania Uttervall 2022 wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie są zbliżone do wyników uzyskanych w badaniu klinicznym MajesTEC-1.

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby nie została osiągnięta. U 6 (35%) pacjentów z badania Uttervall 2022 zaprzestano leczenia TEC. Najczęstszą przyczyną zaprzestania terapii była progresja choroby (24% pacjentów).

Tabela 32. Odpowiedź na leczenie pacjentów leczonych TEC w ramach badania efektywności rzeczywistej Uttervall 2022

Punkt końcowy	n/N (%)
Ogólna odpowiedź na leczenie (CR + sCR + VGPR + PR)	9/15 (60%)
Co najmniej całkowita odpowiedź na leczenie (≥CR; CR + sCR)	3/15 (20%)
Bardzo dobra odpowiedź częściowa na leczenie (VGPR)	5/15 (33%)
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	1/15 (7%)
Co najmniej bardzo dobra odpowiedź częściowa na leczenie (VGPR + CR + sCR)	8/15 (53%)
Progresja choroby (PD)	4/15 (27%)
Brak odpowiedzi/minimalna odpowiedź	2/15 (13%)

Mediana okresu obserwacji: 3,8 mies. Dane pochodzą z publikacji Uttervall 2022.

Tabela 33. Czas do wystąpienia odpowiedzi (TTR) na leczenie u pacjentów leczonych TEC w ramach badania efektywności rzeczywistej Uttervall 2022

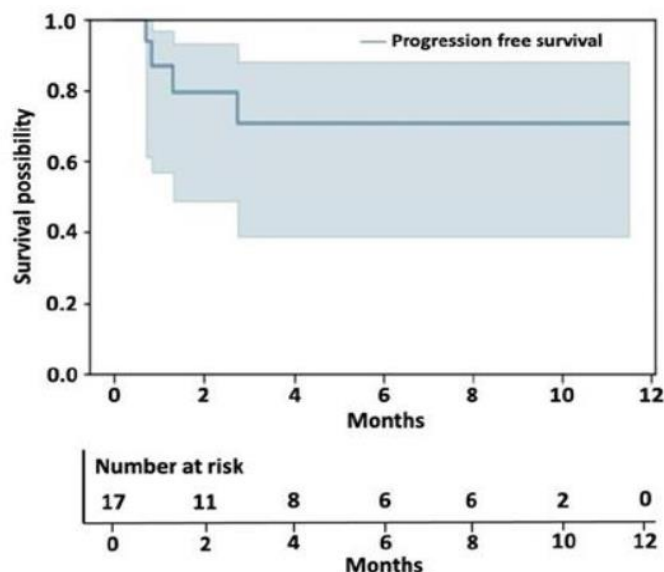
Punkt końcowy	TEC	
	N	Mediana (zakres)
Czas do wystąpienia pierwszej odpowiedzi na leczenie	9	1 mies. (0,4–1,8)
Czas do wystąpienia najlepszej odpowiedzi na leczenie	9	2 mies. (0,4–7,4)

NR – nie osiągnięto (ang. not reached)
Mediana okresu obserwacji: 3,8 mies. Dane pochodzą z publikacji Uttervall 2022.

Tabela 34. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) pacjentów leczonych TEC w ramach badania efektywności rzeczywistej Uttervall 2022

Mediana okresu obserwacji	TEC	
	N	Mediana [95% CI]
3,8 mies.	17	NR [bd; bd]

NR – nie osiągnięto (ang. Not reached)
Źródło: Uttervall 2022.



Rysunek 25. Przeżycie wolne od progresji choroby pacjentów leczonych TEC w badaniu efektywności rzeczywistej Uttervall 2022

Źródło grafiki: Uttervall 2022.

Mediana okresu obserwacji 3,8 mies.

Tabela 35. Zaprzeszczenie terapii u pacjentów leczonych TEC w ramach badania efektywności rzeczywistej Uttervall 2022

Przyczyna zaprzestania terapii	n/N (%)
Zaprzeszczenie ogółem	6/17 (35%)
Progresja choroby	4/17 (24%)
AE	1/17 (6%)
Zgon	1/17 (6%)
Brak odpowiedzi/minimalna odpowiedź	2/15 (13%)

Mediana okresu obserwacji: 3,8 mies. Dane pochodzą z publikacji Uttervall 2022

Firestone 2023

Publikacja uwzględnia zarówno pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali leczenie nierefundowaną aktualnie w Polsce terapię anty BCMA (27/52 (52%)); do tej grupy terapii należy wykorzystująca zmodyfikowane/chimeryczne limfocyty T terapia CAR T, a także przeciwciała bispecyficzne np. teklistamab, erlanatamab) jak i pacjentów wcześniej nieleczonych terapią anty BCMA (25/52 (48%). W przypadku populacji odpowiadającej pacjentom leczonym zgodnie z obecnymi warunkami refundacyjnymi we wskazaniu szpiczak plazmocytowy w Polsce tj. populacji chorych, którzy nie byli uprzednio leczeni z wykorzystaniem terapii anty BCMA dostępny jest tylko jeden wynik dotyczący skuteczności teklistamabu, tj. brak osiągnięcia mediany przeżycia wolnego od progresji (PFS).

W badaniu wzięło udział 52 pacjentów, którzy otrzymali leczenie TEC pomiędzy listopadem 2022 roku, a lipcem 2023 roku. U 27 pacjentów (52%) zastosowano wcześniejsze leczenie ukierunkowane na antygen BCMA (leczenie anty BCMA; m.in. terapię CAR T, przeciwciała bispecyficzne). Pozostałych 25 pacjentów (48%) nie stosowało uprzednio leczenia anty BCMA i spełniało kryteria włączenia do analizy klinicznej. Ze względu na przedmiot niniejszej analizy poniżej opisano charakterystykę pacjentów wcześniej nieleczonych anty BCMA.

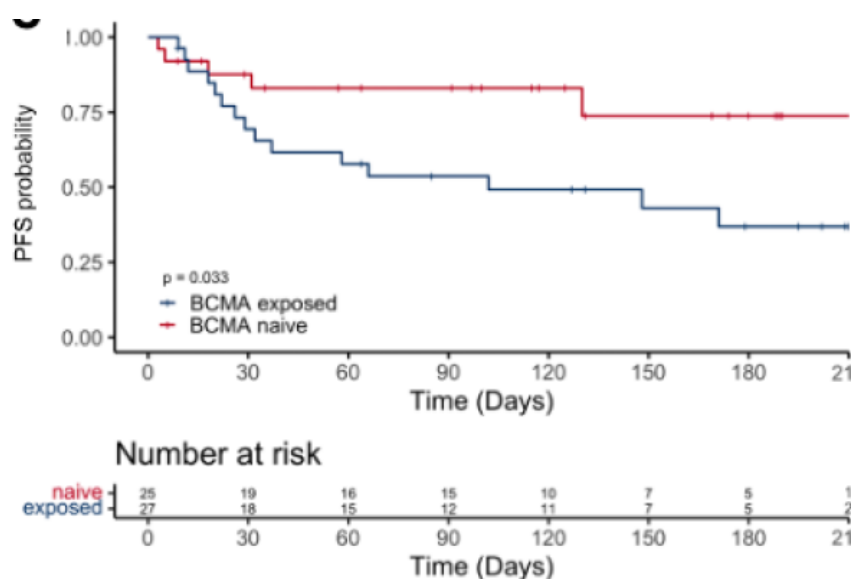
Mediana wieku pacjentów wcześniej niestosujących terapii anty BCMA wynosiła 70 lat, a mediana wcześniejszych linii leczenia wynosiła 5. U 23 pacjentów (92%) występowała oporność na trzy klasy leków a, u 56% oporność na 5 różnych leków, w tym 2 leki z grupy IMiD, 2 leki z grupy IP oraz jeden lek z grupy przeciwciał anty CD38. U 68% przeprowadzono wcześniej autologiczny przeszczep komórek macierzystych (ASCT, ang. Autologous stem cell transplantation), a u 4% allogeniczny przeszczep komórek macierzystych (alloSCT, ang. Allogenic stem cell transplantation).

Dane dla dostępnej mediany okresu obserwacji wynoszącej 3,1 mies. wykazały, że w grupie pacjentów wcześniej nieleczonych terapią BCMA mediana przeżycia wolnego od progresji choroby nie została osiągnięta. W publikacji nie raportowano innych punktów końcowych uwzględniających wyniki dla pacjentów wcześniej nieleczonych terapią anty BCMA.

Tabela 36. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) pacjentów leczonych TEC w ramach badania efektywności rzeczywistej Firestone 2023

Mediana okresu obserwacji	TEC	
	N	Mediana [95% CI]
3,1 mies.	25	NR [bd; bd]

NR – nie osiągnięto (ang. Not reached)



Rysunek 26. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) pacjentów leczonych TEC w ramach badania efektywności rzeczywistej Firestone 2023

Źródło grafiki: Firestone 2023.

Porównanie pośrednie z dostosowaniem

• Odpowiedź na leczenie

Wyniki porównania pośredniego opartego na badaniu Mateos 2023 wykazały, że stosowanie TEC w porównaniu z ST przyczyniło się do istotnego statystycznie zwiększenia szansy uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie jak również co najmniej bardzo dobrej odpowiedzi na leczenie.

Podobne wnioski świadczące o istotnej statystycznie przewadze TEC nad ST odnośnie do uzyskiwanych odpowiedzi na leczenie uzyskano na podstawie porównania pośredniego opartego na prospektywnym badaniu LocoMMotion. Ponadto wyniki porównania z wykorzystaniem badanie LocoMMotion wykazały, że stosowanie TEC w porównaniu z ST wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu trwania odpowiedzi na leczenie (tabele poniżej).

Tabela 37. Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) dla porównania pośredniego z i bez dostosowania populacji TEC vs ST

Źródło danych dla ST	Mediana okresu obserwacji [mies.]	TEC vs ST; RR [95% CI]		TEC vs ST; OR [95% CI]	
		Bez dostosowania populacji	Z dostosowaniem populacji	Bez dostosowania populacji	Z dostosowaniem populacji
Mateos 2023	~9 vs 30,9 ^a	2,24 [bd; bd]	2,38 [bd; bd]	4,31 [3,0; 6,2]	4,72 [2,9; 7,8]
	14,1 vs 30,9	bd	bd	bd	4,81 [3,04; 7,72]
LocoMMotion	~9 vs ~11 ^c	bd	2,34 [bd; bd]	bd	4,59 [2,97; 7,08]
	14,1 vs 16,1	2,0 [1,57; 2,44]	2,31 [1,77; 2,85]	3,72 [2,45; 5,62]	4,54 [2,98; 6,93]

<p>a) Dane z publikacji Mateos 2023. b) Dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 23 mies. uwzględniają 63 (38%) pacjentów, którzy zmienili częstość dawkowania z Q1W na Q2W. c) Dane z publikacji Einsele 2022.</p>					

Tabela 38. Co najmniej całkowita odpowiedź na leczenie (\geq CR) dla porówn. pośredniego z i bez dostosowania populacji TEC vs ST

Źródło danych dla ST	Mediana okresu obserwacji [mies.]	TEC vs ST; RR [95% CI]		TEC vs ST; OR [95% CI]	
		Bez dostosowania populacji	Z dostosowaniem populacji	Bez dostosowania populacji	Z dostosowaniem populacji
Mateos 2023					
LocoMMotion	~9 vs ~11 ^b	bd	102,14 [bd; bd]	bd	149,73 [15,73;1425,33]
	14,1 vs 16,1	97,70 [13,69; 697,16]	148,25 [20,63; 1065,40]	160,55 [21,98; 1172,86]	243,97 [21,31; 2792,62]
\geq CR = CR + sCR <p>a) Dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 23 mies. uwzględniają 63 (38%) pacjentów, którzy zmienili częstość dawkowania z Q1W na Q2W. b) Dane pochodzą z publikacji Einsele 2022.</p>					

Tabela 39. Co najmniej bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie (\geq VGPR) dla porównania pośredniego z i bez dostosowania populacji TEC vs ST

Źródło danych dla ST	Mediana okresu obserwacji [mies.]	TEC vs ST; RR [95% CI]		TEC vs ST; OR [95% CI]	
		Bez dostosowania populacji	Z dostosowaniem populacji	Bez dostosowania populacji	Z dostosowaniem populacji
Mateos 2023	~9 vs 30,9 ^a	5,24 [bd; bd]	5,54 [bd; bd]	11,29 [7,7; 16,8]	11,96 [6,7; 22,6]
	14,1 vs 30,9	bd	5,56 [bd; bd]	bd	12,07 [6,91; 22,11]
LocoMMotion	~9 vs ~11 ^c	bd	5,61 [bd; bd]	bd	12,14 [7,21;20,43]
	14,1 vs 16,1	4,42 [2,90; 5,94]	5,19 [3,26; 7,12]	9,29 [5,75; 15,02]	11,16 [6,77; 18,40]
\geq VGPR = VGPR + CR + sCR; <p>a) Dane pochodzą z publikacji Mateos 2023. b) Dane pochodzą z publikacji Einsele 2022. c) Dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 23 mies. uwzględniają 63 (38%) pacjentów, którzy zmienili częstość dawkowania z Q1W na Q2W.</p>					

Tabela 40. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) dla porównania pośredniego z i bez dostosowania populacji TEC vs ST

Źródło danych dla ST	Mediana okresu obserwacji [mies.]	TEC vs ST; HR [95% CI]	
		Bez dostosowania populacji	Z dostosowaniem populacji
LocoMMotion	~9 vs ~11 ^a	0,24 [0,14; 0,43]	0,23 [0,13; 0,43]
	14,1 vs 16,1	0,36 [0,23; 0,57]	0,32 [0,19; 0,54]
<p>a) Dane pochodzą z publikacji Einsele 2022. b) Dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 23 mies. uwzględniają 63 (38%) pacjentów, którzy zmienili częstość dawkowania z Q1W na Q2W.</p>			

- Przeżycie całkowite**

W przypadku porównania pośredniego z dostosowaniem, w którym źródłem danych dla ST było badanie Mateos 2023 wykazano, że TEC w porównaniu z ST przyczynia się do istotnej statystycznie, redukcji ryzyka zgonu.

Istotnie statystycznie wydłużenie przeżycia całkowitego u pacjentów stosujących TEC w porównaniu z ST wykazano także w porównaniu danych z badania MajesTEC-1 oraz badania LocoMMotion.

Znamiennych statystycznie różnic odnośnie do przeżycia całkowitego nie wykazano w porównaniu TEC vs ST, w którym źródłem danych dla ST było badanie Flatiron.

Tabela 41. Przeżycie całkowite (OS) dla porównania pośredniego z i bez dostosowania populacji TEC vs ST

Źródło danych dla ST	Mediana okresu obserwacji [mies.]	TEC vs ST; HR [95% CI]	
		Bez dostosowania populacji	Z dostosowaniem populacji
Mateos 2023	~9 vs 30,9	0,59 [0,42; 0,82]	0,46 [0,32; 0,66]
	14,1 vs 30,9	0,70 [0,53; 0,91]	0,54 [0,40; 0,73]
LocoMMotion	~9 vs ~11	0,62 [0,43; 0,89]	0,66 [0,44; 0,99]
	14,1 vs 16,1	0,78 [0,58; 1,05]	0,77 [0,55; 1,09]
Flatiron	~9 vs 18,2	0,67 [0,47; 0,95]	0,73 [0,50; 1,07]

a) Dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 23 mies. uwzględniają 63 (38%) pacjentów, którzy zmienili częstość dawkowania z Q1W na Q2W.

• Progresja choroby

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim z dostosowaniem opartym na danych dla ST pochodzących z badania Mateos 2023 wykazano istotną statystycznie przewagę TEC względem ST w odniesieniu do wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby. Leczenie TEC w porównaniu do ST przyczyniło się do redukcji ryzyka wystąpienia progresji choroby.

W pozostałych 2 porównaniach pośrednich, w których źródłem danych dla ST było badanie LocoMMotion i Flatiron także wykazano znamienne statystycznie przewagę TEC nad ST odnośnie do wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby.

Stosowanie TEC w porównaniu z ST wiązało się także ze znamienym statystycznie wydłużeniem czasu do zastosowania kolejnej linii leczenia.

Tabela 42. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania pośredniego z i bez dostosowania populacji TEC vs ST

Źródło danych dla ST	Mediana okresu obserwacji	TEC vs ST; HR [95% CI]	
		Bez dostosowania populacji	Z dostosowaniem populacji
Mateos 2023	~9 mies. vs 30,9 mies. ^a	0,66 [0,50; 0,88]	0,61 [0,45; 0,81]
	14,1 mies. vs 30,9 mies.	0,65 [0,51; 0,83]	0,59 [0,46; 0,78]
LocoMMotion	~9 mies. vs 11 mies	0,52 [0,39; 0,70]	0,48 [0,34; 0,66]
	14,1 mies. vs 16,1 mies.	0,53 [0,40; 0,69]	0,48 [0,35; 0,65]
Flatiron	~9 mies. vs 18,2 mies.	0,42 [0,32; 0,56]	0,43 [0,32; 0,57]
	14,1 mies. vs 18,2 mies.	0,42 [0,33; 0,53]	0,43 [0,33; 0,56]

a) Dane pochodzą z publikacji Mateos 2023.

b) Dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 23 mies. uwzględniają 63 (38%) pacjentów, którzy zmienili częstość dawkowania z Q1W na Q2W.

Tabela 43. Czas do kolejnego leczenia (TTNT) dla porównania pośredniego z i bez dostosowania populacji TEC vs ST

Źródło danych dla ST	Mediana okresu obserwacji	TEC vs ST; HR [95% CI]	
		Bez dostosowania populacji	Z dostosowaniem populacji
Mateos 2023	~9 mies. vs 30,9 mies. ^a	0,39 [0,29; 0,52]	0,35 [0,26; 0,48]
	14,1 mies. vs 30,9 mies.	0,35 [0,26; 0,46]	0,32 [0,24; 0,42]
Flatiron	~9 mies. vs 18,2 mies.	0,38 [0,28; 0,52]	0,39 [0,28; 0,53]

a) Dane pochodzą z publikacji Mateos 2023.
b) Dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 23 mies. uwzględniają 63 (38%) pacjentów, którzy zmienili częstość dawkowania z Q1W na Q2W.

Porównanie o charakterze jakościowym

- **Odpowiedź na leczenie**

Stosowanie terapii TEC przyczyniło się do uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) u 63% pacjentów. Dla porównania terapia ST przyczyniła się do wystąpienia ORR u odsetka pacjentów na poziomie 23%–41%. U 33% i 7% pacjentów terapia TEC przyczyniła się do wystąpienia rygorystycznej całkowitej odpowiedzi na leczenie lub całkowitej odpowiedzi na leczenie, natomiast w przypadku ST oba wymienione rodzaje odpowiedzi na leczenie obserwowane były u znikomego odsetka pacjentów.

Uzyskiwana odpowiedź na leczenie TEC była długotrwała – mediana czasu jej trwania przekraczała 1,5 roku. W przypadku stosowania ST mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wahała się między 5 i 7,7 mies., a więc była co najmniej dwa razy krótsza niż u pacjentów stosujących TEC.

Tabela 44. Odpowiedź na leczenie (%) dla porównania TEC vs ST – zestawienie wyników

Badanie	Mediana okresu obserwacji	N	ORR	sCR	CR	VGPR	PR	SDi	PD
MajesTEC-1	~9 mies.	165	64%	30% ^a		bd	bd	bd	bd
	14,1 mies.		63%	33%	7%	19%	4%	16%	15%
	23 mies. ^b		63%	38%	8%	14%	5%	bd	bd
LocoMMotion	11 mies.	248	30%	0%	<1%	12%	17%	bd	bd
	16,1 mies.		32% ^c	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	26,4 mies.		32%	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Goldsmith 2020 ^d	BP	22	23%	bd	0%	15%	11%	bd	bd
	DCEP	23	30%	bd	3%	3%	29%	bd	bd
Brechbuhl 2021	12 mies.	34	41%	12% ^a		bd	bd		bd

BP – bendamustyna + prednizonu; DCEP – deksametazon + cyklofosfamid + etopozyd + cisplatyna

a) Przedstawiono dane dla co najmniej całkowitej odpowiedzi na leczenie (\geq CR; CR + sCR).

b) Dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 23 mies. uwzględniają 63 (38%) pacjentów, którzy zmienili częstość dawkowania z Q1W na Q2W.

c) Źródło: Einsele 2022c.

d) Uwzględniono jedynie podgrupę populację pacjentów z badania Goldsmith 2020 oporną na leki z grupy IP, IMiD i anty CD38 (populacja całego badania była szersza i obejmowała także pacjentów opornych wyłącznie na IP i IMiD).

Tabela 45. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) i czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR) dla porównania TEC vs ST – zestawienie wyników

Badanie	Mediana okresu obserwacji	N	Czas trwania odpowiedzi (95% CI)
MajesTEC-1	14,1 mies.	104	18,4 mies. [14,9; NE] ^a
	22 mies. ^b	104	21,6 mies. [16,2; NE]
LocoMMotion	16 mies.	74	7,7 mies. [5,1; 13,1] ^c
	26,4 mies.	79	7,4 mies. [4,9; 11,1]
Brechbuhl 2021	12 mies.	14	5 mies. [bd, bd]

a) Źródło: raport EMA.

b) Dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 22 mies. uwzględniają 63 (38%) pacjentów, którzy zmienili częstość dawkowania z Q1W na Q2W.

c) Źródło: Einsele 2022c.

- Przeżycie całkowite**

Mediana przeżycia całkowitego u pacjentów stosujących TEC wyniosła ok. 22 mies., natomiast mediany przeżycia całkowitego pacjentów leczonych ST nie przekraczały 14 mies.

Tabela 46. Przeżycie całkowite (OS) dla porównania TEC vs ST – zestawienie wyników

Badanie	Mediana okresu obserwacji	N	Mediana OS [95% CI]
MajesTEC-1	14,1 mies.	165	18,3 mies. [15,1; NE]
	22 mies.	165	21,9 mies. [16,1; NE] ^a
LocoMMotion	11 mies.	248	12,4 mies. [10,3; NE]
	16,1 mies.		13,8 mies. [10,8; 18,5] ^b
Flatiron	6. mies.	251	11,0. [8,7; 13,6] ^c
	18,2 mies.	420	13,8 mies. [bd; bd] ^d
HDI UK	6,4 mies.	366	8,2 mies. [7,1; 9,6]
Brechbuhl 2021	12 mies.	34	13,5 mies. [bd; bd]
Wang 2023	8,1 mies.	173	11,6 mies. [9,7; 15,6]

NE – nie oszacowano (not evaluable)

a) Dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 22 mies. uwzględniają 63 (38%) pacjentów, którzy zmienili częstość dawkowania z Q1W na Q2W.

b) Źródło: Einsele 2022c.

c) Źródło: Mehra 2020b.

d) Źródło: Krishnan 2022b.

- Progresja choroby**

W populacji pacjentów uczestniczących w badaniu MajesTEC-1 mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 12,5 mies. i była prawie 2 lub 3 razy dłuższa niż w przypadku stosowania ST. W 12. miesiącu od rozpoczęcia leczenia TEC estymowany odsetek pacjentów bez progresji choroby wyniósł 48% i był ponad dwukrotnie wyższy niż w populacji pacjentów leczonych ST w ramach badania LocoMMotion. Mediana czasu do następnego leczenia w populacji pacjentów otrzymujących TEC wyniosła niemal 13 mies., natomiast u pacjentów stosujących ST była znacznie krótsza i wahała się między 3,2 i 7,5 mies.

Tabela 47. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania TEC vs ST – zestawienie wyników

Badanie	Mediana okresu obserwacji	N	Mediana PFS [95% CI]
MajesTEC-1	14,1 mies.	165	11,3 mies. [8,8; 17,1]
	22 mies. ^a	165	12,5 mies. [8,8; 17,2]
LocoMMotion	11 mies.	248	4,6 mies. [3,9; 5,6]
	26,4 mies.	248	4,6 mies. [3,9; 5,6]
Flatiron	6. mies.	251	4,8 mies. [3,7; 6,1] ^b
	18,2 mies.	420	3,9 mies. [bd; bd] ^c
Brechbuhl 2021	12 mies.	34	6,6 mies. (0–36,6) ^d

a) Dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 22 mies. uwzględniają 63 (38%) pacjentów, którzy zmienili częstość dawkowania z Q1W na Q2W.

b) Źródło: Mehra 2020b.

c) Źródło: Krishnan 2022b.

d) Mediana (zakres).

Tabela 48. Estymowane odsetki przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) dla porównania TEC vs ST – zestawienie wyników

Badanie	Mediana okresu obserwacji	N	12-miesięczny PFS (%)
MajesTEC-1	14,1 mies.	165	48%
LocoMMotion	11 mies.	248	20%

Tabela 49. Czas do następnego leczenia (TTNT) dla porównania TEC vs ST – zestawienie wyników

Badanie	Mediana okresu obserwacji	N	Mediana TTNT [95% CI]
MajesTEC-1	14,1 mies.	165	12,7 mies. [10,7; NE]
Flatiron	6 mies.	251	5,6 mies. [4,5; 6,4] ^a
	18,2 mies.	420	5,2 mies. [bd; bd] ^b
HDI UK	6,4 mies.	366	5,3 mies. [4,3; 6,7]
Brechbuhl 2021	12 mies.	34	7,5 mies. [1,4; 25]
Wang 2023	8,1 mies.	173	3,2 mies. [2,7; 3,9]

NE – nie oszacowano (ang. *not estimated*)

a) Źródło: Mehra 2020b.

b) Źródło: Krishnan 2020b.

- **Minimalna choroba resztkowa**

Brak danych dotyczących MRD w badaniach dla ST uniemożliwił przeprowadzenie porównania jakościowego.

- **Jakość życia pacjentów**

Zestawienie wyników dotyczących średniej zmiany jakości życia mierzonej metodą najmniejszych kwadratów w badaniu MajesTEC-1 i LocoMMotion wykazały numeryczną przewagę TEC nad ST we wszystkich domenach, w których możliwe było porównanie obu terapii tj. w zakresie globalnej oceny jakości życia, poprawy funkcjonowania fizycznego oraz w zakresie obniżenia nasilenia odczuwania objawów bólowych i zmęczenia mierzonych kwestionariuszem EORTC QLQ C30. Co więcej, w przypadku obniżenia objawów bólowych mierzonych w skali EORTC QLQ C30 oraz w przypadku ogólnej oceny jakości życia mierzonej kwestionariuszem EQ 5D 5L VAS jedynie w grupie TEC obserwowano znamiennej statystycznie poprawę względem wartości wyjściowych – w przypadku ST uzyskane wyniki nie różniły się w sposób znamiennej statystycznie od wyników wyjściowych.

Tabela 50. Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. least squares mean) dla zmiany wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i EQ 5D 5L VAS dla porównania TEC vs ST^a

Domena	TEC (MajesTEC-1) ^b		ST (LocoMMotion) ^c	
	N	LSM [95% CI]	N	LSM [95% CI]
Globalna ocena jakości życia ^d	24	11,3 [4,2; 18,5]	173	2,9 [0,0; 5,9]
Skala funkcjonalna kwestionariusza EORTC-QLQ-C30^d				
Funkcjonowanie fizyczne	24	5,3 [-1,2; 11,9]	173	0,7 [-2,0; 3,4]
Skala objawowa kwestionariusza EORTC-QLQ-C30^e				
Ból	24	-15,1 [-23,2; -6,3]	173	-2,4 [-6,3; 1,5]
Zmęczenie	24	-0,4 [-7,3; 3,9]	173	-2,4 [-5,5; 0,7]
Skala EQ-5D-5L VAS				
Ogólna ocena	22	10,7 [4,9; 16,7]	172	2,2 [-0,1; 4,6]

a) Zmiana względem wartości wyjściowej. W przypadku badania MajesTEC-1 zmiana raportowana w 8. cyklu leczenia.
b) Źródło: Popat 2022b. Mediana okresu obserwacji 7,8 mies.
c) Źródło: Delfoge 2022b. Mediana okresu obserwacji 16 mies.
d) Zmiana >0 oznacza poprawę.
e) Zmiana <0 oznacza poprawę.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Badanie MajesTEC-1

U wszystkich pacjentów, którzy leczeni byli TEC stwierdzono wystąpienie przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego (ZN). U 94% pacjentów raportowano ZN 3–4. stopnia, a u 93% leczonych wystąpiły zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (TRAE, treatment related adverse events).

U pacjentów leczonych TEC najczęściej raportowano hematologiczne zdarzenia niepożądane, w tym neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia, limfopenia, leukopenia. Najczęściej występującym zdarzeniem była neutropenia (72%), która w stopniu 3–4. wystąpiła u 65% pacjentów. Wraz z wydłużeniem okresu obserwacji nie pojawiały się nowe, nieobserwowane wcześniej zdarzenia niepożądane.

Najczęściej raportowanym ciężkim zdarzeniem niepożądanym było zakażenie COVID-19 (ang. Coronavirus Disease 2019; 14%) oraz zapalenie płuc (10%).

Zespół uwalniania cytokin (CRS, cytokine release syndrome, typowy dla stosowania terapii anty-BCMA jaką jest TEC) wystąpił ogółem u 72% pacjentów. Połowa z raportowanych CRS zaklasyfikowana została jako występująca w stopniu 1. W najwyższym zarejestrowanym stopniu 3. CRS pojawił się jedynie u jednego pacjenta. Należy zwrócić uwagę, że do wystąpienia CRS najczęściej dochodziło przy podaniu 1. oraz 2. dawki startowej TEC (44% i 35% przypadków), mediana czasu trwania tego typu zdarzeń wyniosła 2 dni. Zdarzenia neurologiczne były znacznie rzadsze niż CRS – wystąpiły u 15% leczonych pacjentów.

U 80% pacjentów z badania MajesTEC-1 wystąpiły zakażenia, w tym u 55% pacjentów były to zakażenia o nasileniu 3–4. Najczęściej występującymi zakażeniami raportowanymi u pacjentów leczonych TEC było zapalenie płuc i zakażenie COVID-19 (18%). Najczęstszym zakażeniem w 3–4. stopniu nasilenia było zapalenie płuc (12%). Liczba pojawiających się zakażeń stopnia ≥ 3 . zmniejszała się u pacjentów, którzy w ciągu roku zmienili dawkowanie z Q1W na Q2W.

Tabela 51. Bezpieczeństwo terapii ogółem u pacjentów leczonych TEC w ramach badania fazy I i II MajesTEC-1

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji	n/N (%)
AE ogółem	14,1 mies.	165/165 (100%)
AE 3–4. stopnia	14,1 mies.	156/165 (94%)
AE prowadzące do zaprzestania terapii	23 mies.	8/165 (5%)
AE prowadzące do redukcji dawkowania	23 mies.	1/165 (<1%)

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji	n/N (%)
TRAE ogółem	14,1 mies.	153/165 (93%)
SAE ogółem ^a	14,1 mies.	107/165 (65%)

a) Źródło: raport EMA.

Tabela 52. Zdarzenia niepożądane (AE) występujące u pacjentów leczonych TEC w ramach badania fazy I i II MajesTEC-1 (mediana okresu obserwacji: 23 mies.)^a

Punkt końcowy	n/N (%)	
	Ogółem	Stopień 3-4
Hematologiczne		
Neutropenia	118/165 (72%)	108/165 (65%)
Niedokrwistość	90/165 (55%)	62/165 (38%)
Trombocytopenia	70/165 (42%)	37/165 (22%)
Limfopenia	60/165 (36%)	54/165 (35%)
Leukopenia	33/165 (20%)	15/165 (9%)
Niehematologiczne		
Zespół uwalniania cytokin	119/165 (72%)	1/165 (1%)
Biegunka	56/165 (34%)	6/165 (4%)
Zmęczenie	48/165 (29%)	4/165 (2%)
Nudności	45/165 (27%)	1/165 (1%)
Gorączka	45/165 (27%)	1/165 (1%)
Rumień w miejscu wstrzyknięcia	43/165 (26%)	0/165 (0%)
Ból głowy	40/165 (24%)	1/165 (1%)
Ból stawów	42/165 (25%)	1/165 (1%)
Zaparcia	36/165 (22%)	0/165 (0%)
Kaszel	44/165 (27%)	0/165 (0%)
COVID-19	48/165 (29%)	35/165 (21%)
Hipogammaglobulinemia	34/165 (21%)	3/165 (2%)

a) Źródło: Sidana 2023.

Tabela 53. Zdarzenia niepożądane (AE) występujące u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TEC w ramach badania fazy I i II MajesTEC-1 (mediana okresu obserwacji: 14,1 mies.)

Punkt końcowy	n/N (%)	
	Ogółem	Stopień 3-4
Hematologiczne		
Neutropenia	117/165 (71%)	106/165 (64%)
Niedokrwistość	86/165 (52%)	61/165 (37%)
Trombocytopenia	66/165 (40%)	35/165 (21%)

Punkt końcowy	n/N (%)	
	Ogółem	Stopień 3-4
Limfopenia	57/165 (34,5%)	54/165 (33%)
Leukopenia	29/165 (18%)	12/165 (7%)
Niehematologiczne		
Zespół uwalniania cytokin	119/165 (72%)	1/165 (1%)
Biegunka	47/165 (28,5%)	6/165 (4%)
Zmęczenie	46/165 (28%)	4/165 (2%)
Nudności	45/165 (27%)	1/165 (1%)
Gorączka	45/165 (27%)	1/165 (1%)
Rumień w miejscu wstrzyknięcia	43/165 (26%)	0/165 (0%)
Ból głowy	39/165 (24%)	1/165 (1%)
Ból stawów	36/165 (22%)	1/165 (1%)
Zaparcia	34/165 (21%)	0/165 (0%)
Kaszel	33/165 (20%)	0/165 (0%)
Zapalenie płuc	30/165 (18%)	21/165 (13%)
COVID-19	29/165 (18%)	20/165 (12%)
Ból kości	29/165 (18%)	6/165 (4%)
Ból pleców	27/165 (16%)	4/165 (2%)
Hipogammaglobulinemia	24/165 (14,5%)	3/165 (2%)
Hipokaliemia	23/165 (14%)	8/165 (5%)
Zapalenie oskrzeli	22/165 (13%)	0/165 (0%)
Hipomagnezemia	22/165 (13%)	0/165 (0%)
Wymioty	21/165 (13%)	1/165 (1%)
Ból w kończynach	21/165 (13%)	1/165 (1%)
Hipofosfatemia	20/165 (12%)	10/165 (6%)
Zmniejszony apetyt	20/165 (12%)	1/165 (1%)
Nadciśnienie	20/165 (12%)	9/165 (5,5%)
Hiperkalcemia	19/165 (11,5%)	5/165 (3%)
Zwiększenie stężenia fosfatazy alkalicznej we krwi	18/165 (11%)	3/165 (2%)
Astenia	18/165 (11%)	1/165 (1%)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	18/165 (11%)	0/165 (0%)
Obrzęk obwodowy	18/165 (11%)	0/165 (0%)
Ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej	17/165 (10%)	3/165 (2%)
Duszności	17/165 (10%)	1/165 (1%)

Tabela 54. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) występujące u pacjentów leczonych TEC w ramach badania fazy I i II MajesTEC-1 (mediana okresu obserwacji:14,1 mies.)

Punkt końcowy	n/N (%)
	Ogółem
Jakiegokolwiek poważne zdarzenie niepożądane	107/165 (65%)
Zespół uwalniania cytokin	14/165 (8,5%)
COVID-19	24/165 (14%)
Zapalenie płuc	17/165 (10%)
Ogólne pogorszenie zdrowia fizycznego	9/165 (5%)
Gorączka	9/165 (5%)
Ostre uszkodzenie nerek	8/165 (5%)
Zapalenie płuc spowodowane zakażeniem <i>Pneumocystis jirovecii</i> (<i>Pneumocystis jirovecii pneumonia</i>)	6/165 (4%)
Biegunka	5/165 (3%)
Ból kości	4/165 (2%)
Zapalenie tkanki łącznej (cellulitis)	4/165 (2%)
Gorączka neutropeniczna	4/165 (2%)
Hipoksja	4/165 (2%)

Tabela 55. Zespół uwalniania cytokin (CRS) oraz zdarzenia neurologiczne występujące u pacjentów leczonych TEC w ramach badania fazy I i II MajesTEC-1 (mediana okresu obserwacji: 14,1 mies.)

Punkt końcowy	n/N (%)	
CRS		
CRS ogółem	119/165 (72%)	
CRS 1. stopnia	83/165 (50%)	
CRS 2. stopnia	35/165 (21%)	
CRS 3. stopnia	1/165 (1%)	
Zdarzenia neurologiczne (w tym ICANS)		
Zdarzenia neurologiczne ogółem ^a	24/165 (15%)	
Ból głowy ^a	14/165 (8%)	
Zaburzenia smaku ^a	2/165 (1%)	
Ospałość ^a	2/165 (1%)	
Drżenie ^a	2/165 (1%)	
ICANS	ICANS ogółem ^a	5/165 (3%)
	ICANS 1. stopnia ^b	3/165 (2%)
	ICANS 2. stopnia ^b	2/165 (1%)
	ICANS 3. stopnia ^b	0/165 (0%)
	ICANS 4. stopnia ^b	0/165 (0%)

Punkt końcowy		n/N (%)
ICANS 5. stopnia ^b		0/165 (0%)

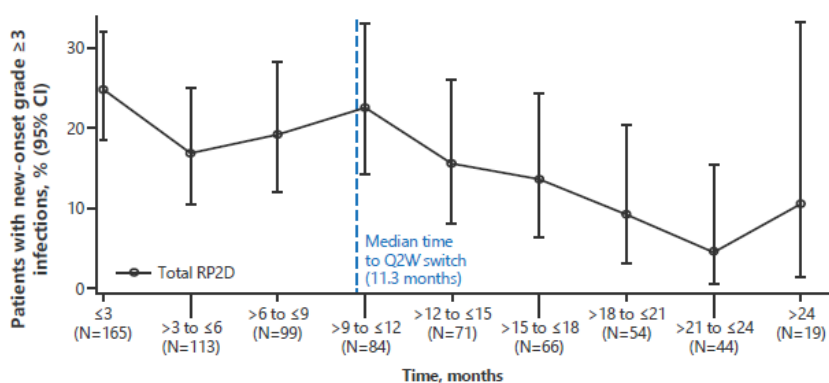
ICANS - zespół neurotoksyczności związany z immunologicznym efektem komórek (ang. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*)
a) Źródło: Nooka 2022.
b) Źródło: raport EMA.

Tabela 56. Zakażenia występujące u pacjentów leczonych TEC w ramach badania fazy I i II MajesTEC-1 (mediana okresu obserwacji: 14,1 mies.)^a

Punkt końcowy	n/N (%)	
	Ogółem	3–4. stopnia
Zakażenia ogółem	132/165 (80%) ^b	91/165 (55%) ^b
	125/165 (76%)	74/165 (49%)
Zapalenie płuc	30/165 (18%)	20/165 (12%)
COVID-19	29/165 (18%)	9/165 (5%)
Zapalenie oskrzeli	22/165 (13%)	bd
Infekcje górnych dróg oddechowych	18/165 (11%)	bd
Zapalenie nosogardła	16/165 (10%)	bd
Zapalenie zatok	14/165 (8,5%)	bd
Zakażenie dróg moczowych	11/165 (7%)	4/165 (2%)
Zapalenie tkanki łącznej (cellulitis)	bd	5/165 (3%)
Zapalenie płuc spowodowane zakażeniem <i>Pneumocystis jiroveci</i>	bd	7/165 (4%)

a) Dane pochodzą z raportu EMA i uwzględniają medianę okresu obserwacji wynoszącą 14,1 mies. (chyba, że zaznaczono inaczej).

b) Dane pochodzą z publikacji Sidana 2023 i uwzględniają medianę okresu obserwacji wynoszącą 23 mies.



Rysunek 27. Nowe zakażenia stopnia ≥ 3 , występujące u pacjentów leczonych TEC w ramach badania fazy I i II MajesTEC-1 (mediana okresu obserwacji: 23 mies.)

Źródło: Bhutani 2023

Bezpieczeństwo z badań obserwacyjnych

Firestone 2023

Podczas zwiększania dawki teklistamabu u 27 z 52 pacjentów (52%) wystąpił CRS (początkowe objawy wystąpiły w ciągu 7 dni od pierwszej dawki).

U pacjentów bez CRS w trakcie zwiększania dawki nastąpiło znaczne zmniejszenie PFS w porównaniu z pacjentami z CRS ($p < 0,0001$).

U pacjentów odpowiadających na leczenie stwierdzano limfopenię stopnia 3. i 4. przed rozpoczęciem leczenia, chociaż pacjenci odpowiadający na leczenie mieli wyższy poziom limfocytów niż pacjenci nieodpowiadający na leczenie.

Uttervall 2022

CRS był raportowany u 9 (53%) pacjentów, przy czym u 8 pacjentów CRS występowało w stopniu 1., a u 1 pacjenta w stopniu 2., zespół neurotoksyczności związany z immunologicznym efektem komórek ICANS; ang. immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome) st. 1. wystąpił jedynie u jednego pacjenta. Ponadto u 6 (35%) pacjentów wystąpiły zakażenia wymagające hospitalizacji, które po zaimplementowaniu leczenia ustąpiły i możliwe było kontynuowanie leczenia TEC.

Tabela 57. Zdarzenia niepożądane u pacjentów leczonych TEC w ramach badania efektywności rzeczywistej Uttervall 2022 (mediana okresu obserwacji: 3,8 mies.)

Punkt końcowy	n/N (%)
CRS	9/17 (53%)
ICANS	1/17 (6%)
Zakażenia	6/17 (35%) ^a

CRS – zespół uwalniania cytokin (ang. *Cytokine release syndrome*); ICANS – zespół neurotoksyczności związany z immunologicznym efektem komórek (ang. *Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*)
 Mediana okresu obserwacji: 3,8 mies. Dane pochodzą z publikacji Uttervall 2022.
 a) U 3 pacjentów wystąpiło zakażenie COVID-19, u pozostałych wystąpiła gorączka neutropeniczna (1 pacjent), posocznica (1 pacjent) oraz zakażenie odleżyn (1 pacjent).

Porównanie o charakterze jakościowym

- Zdarzenia niepożądane**

Dostępne dane umożliwiły zestawienie danych dotyczących bezpieczeństwa terapii TEC z wynikami dla ST dostępnymi w badaniu LocoMMotion.

U wszystkich pacjentów leczonych TEC wystąpiło co najmniej jedno AE. W przypadku pacjentów leczonych ST jakiegokolwiek AE wystąpiło u 83% pacjentów. Zdarzenia 3–4. stopnia wystąpiły odpowiednio u 94% i 53% pacjentów, a jakiegokolwiek SAE u odpowiednio 65% i 34% pacjentów.

Szczegółowe dane AE wykazały, że u pacjentów leczonych TEC w porównaniu z ST o częściej raportowano zdarzenia hematologiczne ogółem oraz w 3–4. stopniu. W grupie TEC częściej raportowano także zdarzenia niehematologiczne takie jak m.in. zmęczenie. W TEC w porównaniu z ST wynosiło kolejno 28% vs 12% dla zmęczenia 28% vs 15% dla biegunki.

Tabela 58. Bezpieczeństwo terapii ogółem dla porównania TEC vs ST – zestawienie wyników

Punkt końcowy	TEC (n/N (%))		ST (n/N (%))	
	MjesTEC-1		LocoMMotion ^a	
	Ogółem	Stopień 3–4.	Ogółem	Stopień 3–4.
AE ogółem	165/165 (100%)	156/165 (94%)	207/248 (83%)	131/248 (53%)
SAE ogółem	107/165 (65%) ^b	bd	84/248 (34%)	bd

a) Źródło: Mateos 2022.
 b) Źródło: raport EMA.

Tabela 59. Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) dla porównania TEC vs ST – zestawienie wyników

Punkt końcowy	TEC (n/N (%))		ST (n/N (%))	
	MajesTEC-1		LocoMMotion ^a	
	Ogółem	Stopień 3-4	Ogółem	Stopień 3-4
Zdarzenia hematologiczne				
Neutropenia	117/165 (91%)	106/165 (64%)	39/248 (16%)	22/248 (13%)
Niedokrwistość	86/165 (52%)	61/165 (37%)	64/248 (26%)	27/248 (11%)
Trombocytopenia	66/165 (40%)	35/165 (21%)	57/248 (23%)	44/248 (28%)
Limfopenia	57/165 (34%)	54/165 (33%)	16/148 (6%)	14/248 (6%)
Leukopenia	29/165 (18%)	12/165 (7%)	18/248 (7%)	12/248 (9%)
Zdarzenia niehematologiczne				
Gorączka	45/165 (27%)	1/165 (1%)	31/248 (12%)	6/248 (2%)
Zmęczenie	46/165 (28%)	4/165 (2%)	30/248 (12%)	2/148 (1%)
Biegunka	47/165 (28%)	6/165 (4%)	38/248 (15%)	2/248 (1%)
Nudności	45/165 (27%)	1/165 (1%)	23/248 (9%)	3/248 (1%)
Zaparcia	34/16 (21%)	0/165 (0%)	14/248 (6%)	0/248 (0%)
Wymioty	21/165 (13%)	1/165 (1%)	15/248 (6%)	2/248 (1%)
Astenia	18/165 (11%)	1/165 (1%)	23/248 (9%)	2/248 (1%)
Obrzęk obwodowy	18/165 (11%)	0/165 (0%)	19/248 (8%)	1/248 (1%)
Ból pleców	27/165 (16%)	4/165 (2%)	20/248 (8%)	4/248 (2%)
a) Źródło: Mateos 2022				

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Dodatkowe badanie odnalezione przez analityków Agencji *Firestone 2023* zostało opisane przez wnioskodawcę w ramach uzupełnienia analiz.

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

Informacje z ChPL Tecvayli

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi o dowolnym nasileniu u pacjentów były: hipogammaglobulinemia (75%), zespół uwalniania cytokin (72%), neutropenia (71%), niedokrwistość (55%), bóle mięśniowo-szkieletowe (52%), zmęczenie (41%), małopłytkowość (40%), reakcja w miejscu wstrzyknięcia (38%), zakażenie górnych dróg oddechowych (37%), limfopenia (35%), biegunka (28%), zapalenie płuc (28%), nudności (27%), gorączka (27%), ból głowy (24%), kaszel (24%), zaparcia (21%) i ból (21%).

Ciężkie działania niepożądane zgłaszano u 65% pacjentów, którzy otrzymywali produkt TECVAYLI, w tym zapalenie płuc (16%), COVID-19 (15%), zespół uwalniania cytokin (8%), posocznicę (7%), gorączkę (5%), bóle

mięśniowo-szkieletowe (5%), ostre uszkodzenie nerek (4.8%), biegunkę (3,0%), zapalenie tkanki łącznej (2,4%), hipoksję (2,4%), gorączkę neutropeniczną (2,4%) i encefalopatię (2,4%).

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące użytkowania

Zespół uwalniania cytokin (CRS)

U pacjentów otrzymujących produkt TECVAYLI może wystąpić zespół uwalniania cytokin, w tym reakcje zagrażające życiu lub śmiertelne.

Kliniczne objawy przedmiotowe i podmiotowe CRS mogą obejmować gorączkę, niedotlenienie, dreszcze, niedociśnienie, tachykardię, ból głowy i podwyższoną aktywność enzymów wątrobowych, ale nie są do nich ograniczone. Potencjalnie zagrażające życiu powikłania CRS mogą obejmować zaburzenia czynności serca, zespół zaburzeń oddechowych u dorosłych, toksyczność neurologiczną, niewydolność nerek i (lub) wątroby oraz rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe (ang. disseminated intravascular coagulation, DIC).

Leczenie należy rozpocząć zgodnie ze schematem stopniowego zwiększania dawki produktu TECVAYLI, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia CRS. Przed podaniem każdej dawki produktu leczniczego TECVAYLI należy zastosować produkty lecznicze w premedykacji (kortykosteroidy, leki przeciwhistaminowe i przeciwgorączkowe), aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia CRS (patrz punkt 4.2 ChPL).

Poniższych pacjentów należy poinstruować, aby pozostali w pobliżu ośrodka opieki zdrowotnej i codziennie przez 48 godzin ich monitorować:

- Pacjentów, którzy otrzymali jakąkolwiek dawkę w ramach schematu stopniowego zwiększania dawki produktu TECVAYLI (pod kątem CRS).
- Pacjentów, którzy otrzymali produkt TECVAYLI po wystąpieniu CRS stopnia 2 lub wyższego.

Pacjentom, u których wystąpił CRS po poprzedniej dawce, należy podać produkty lecznicze poprzedzające leczenie przed podaniem kolejnej dawki produktu TECVAYLI. Pacjentów należy pouczyć, że w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych CRS należy zwrócić się o pomoc lekarską. W przypadku wystąpienia pierwszych objawów CRS, pacjenci powinni zostać natychmiast poddani ocenie czy nie wymagają hospitalizacji. Należy rozpocząć leczenie podtrzymujące, tocilizumabem i (lub) kortykosteroidami, w zależności od stopnia ciężkości, jak wskazano w tabeli poniżej. Stosowanie szpikowych czynników wzrostu, w szczególności czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytów (GM-CSF), może potencjalnie nasilić objawy CRS i należy ich unikać podczas CRS. Leczenie produktem leczniczym TECVAYLI należy wstrzymać do czasu ustąpienia CRS, jak wskazano w tabeli 3 (patrz punkt 4.2 ChPL).

Toksyczność neurologiczna

Leczenie produktem TECVAYLI może skutkować ciężkim lub zagrażającym życiu toksycznym działaniem na układ nerwowy, w tym zespołem neurotoksyczności, związanym z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS). Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych lub podmiotowych toksyczności neurologicznej podczas leczenia i niezwłocznie podjąć odpowiednie leczenie.

Pacjentów należy pouczyć, że w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych toksyczności neurologicznej należy zwrócić się o pomoc lekarską. Przy pierwszych objawach toksyczności neurologicznej, w tym ICANS, pacjenci powinni być natychmiast poddani ocenie i leczeni w zależności od stopnia ciężkości. Pacjentów, u których wystąpi ICANS stopnia 2. Lub wyższego, lub wystąpi pierwszy raz ICANS stopnia 3. po poprzedniej dawce produktu TECVAYLI, należy poinstruować, aby pozostawali w pobliżu ośrodka opieki zdrowotnej celem monitorowania pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych codziennie przez 48 godzin.

W przypadku wystąpienia ICANS i innych toksyczności neurologicznych należy wstrzymać leczenie produktem leczniczym TECVAYLI, zgodnie ze wskazaniami zawartymi w tabeli 3 w ChPL. Ze względu na możliwość wystąpienia ICANS, pacjentom należy zalecić, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali ciężkich maszyn podczas schematu zwiększania dawki produktu TECVAYLI i przez 48 godzin po zakończeniu schematu zwiększania dawki produktu TECVAYLI oraz w przypadku ponownego wystąpienia jakichkolwiek objawów neurologicznych.

Zakażenia

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy TECVAYLI zgłaszano ciężkie, zagrażające życiu lub śmiertelne zakażenia. Nowe lub reaktywowane zakażenia wirusowe wystąpiły podczas leczenia produktem leczniczym TECVAYLI. Podczas leczenia produktem TECVAYLI wystąpiła również postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (ang. Progressive multifocal leukoencephalopathy, PML).

Pacjenci powinni być monitorowani pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem TECVAYLI i odpowiednio leczeni. Leki przeciwdrobnoustrojowe powinny być podawane profilaktycznie zgodnie z lokalnymi wytycznymi instytucjonalnymi.

Schemat stopniowego zwiększania dawki produktu TECVAYLI nie powinien być stosowany u pacjentów z czynnym zakażeniem. W przypadku kolejnych dawek należy wstrzymać podawanie produktu TECVAYLI, jak wskazano w tabeli 3 w ChPL.

Reaktywacja wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV)

U pacjentów leczonych produktem leczniczym skierowanym przeciwko komórkom B może dojść do reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B, a w niektórych przypadkach może to prowadzić do piorunującego zapalenia wątroby, niewydolności wątroby i zgonu. Pacjenci z dodatnim wynikiem badania serologicznego w kierunku HBV powinni być monitorowani pod kątem klinicznych i laboratoryjnych objawów reaktywacji HBV podczas przyjmowania produktu TECVAYLI i przez co najmniej sześć miesięcy po zakończeniu leczenia produktem TECVAYLI.

U pacjentów, u których wystąpi reaktywacja HBV podczas stosowania produktu TECVAYLI, należy wstrzymać leczenie produktem TECVAYLI zgodnie z zaleceniami zawartymi w tabeli 3 i postępować zgodnie z lokalnymi wytycznymi instytucjonalnymi.

Hipogammaglobulinemia

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy TECVAYLI zgłaszano hipogammaglobulinemię. Podczas leczenia produktem leczniczym TECVAYLI należy monitorować stężenie immunoglobulin. W leczeniu hipogammaglobulinemii u 39% pacjentów stosowano dożylną lub podskórną terapię immunoglobulinami. Pacjenci powinni być leczeni zgodnie z lokalnymi wytycznymi instytucjonalnymi, z uwzględnieniem środków ostrożności dotyczących zakażeń, profilaktyki antybiotykowej lub przeciwwirusowej oraz podawania terapii zastępczej immunoglobulinami.

Szczepionki

Odpowiedź immunologiczna na szczepionki może być zmniejszona podczas przyjmowania produktu TECVAYLI. Nie badano bezpieczeństwa stosowania szczepionek zawierających żywe wirusy w trakcie lub po zakończeniu leczenia produktem TECVAYLI. Nie zaleca się szczepienia szczepionkami zawierającymi żywe wirusy przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie leczenia i co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia.

Neutropenia

U pacjentów, którzy otrzymywali produkt leczniczy TECVAYLI, zgłaszano neutropenię i gorączkę neutropeniczną. Należy monitorować całkowitą liczbę krwinek na początku i okresowo w trakcie leczenia. Należy zapewnić opiekę wspomagającą zgodnie z lokalnymi wytycznymi instytucjonalnymi. Pacjenci z neutropenią powinni być monitorowani pod kątem objawów zakażenia. Leczenie produktem leczniczym TECVAYLI należy wstrzymać zgodnie z zaleceniami podanymi w tabeli 3 w ChPL.

4.3. Komentarz Agencji

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak porównania bezpośredniego TEC z komparatorem i wynikająca z tego konieczność przeprowadzenia porównań pośrednich. Niemniej jednak poza zestawieniami jakościowymi w analizie przedstawiono wyniki 3 porównań pośrednich z dostosowaniem, w ramach których skorygowano różnice w charakterystykach wyjściowych pacjentów w porównywanych badaniach, a wyniki porównań można uznać za spójne.

Porównanie o charakterze jakościowym TEC z ST nie obejmowało dostosowania charakterystyk populacji z badań, stąd należy je interpretować z ostrożnością.

Nie odnaleziono żadnych przeglądów systematycznych pozwalających na porównanie wyników.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było określenie opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Tecvayli, preparatu zawierającego substancję czynną teklistamab, w postaci roztworu do wstrzykiwań, w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym, którzy spełniają kryteria proponowanego programu lekowego, tj. wcześniej leczonych co najmniej trzema liniami leczenia, w tym: inhibitorem proteasomu, lekiem immunomodulującym oraz przeciwciałem anty-CD38.

Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA) oraz analizy kosztów-efektywności (CEA).

Porównywane interwencje

Za komparator dla terapii lekiem Tecvayli (TEC) uznano terapię standardową (ST) obejmującą zbiór różnych terapii i schematów leczenia refundowanych w Polsce w populacji docelowej, które stanowią aktualną praktykę postępowania w Polsce.

Komentarz Agencji

W ocenie analityków Agencji uwzględnienie komparatora ważonego udziałem w rynku (wyrażonego pod postacią „terapii standardowej”) nie spełnia kryteriów przedstawionych w Rozporządzeniu ws. wymaganiach minimalnych, jakie powinny spełniać analizy składane do wniosku o refundację technologii lekowej, w szczególności §5 ust. 6 Rozporządzenia (zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji), gdzie oszacowania powinny zawierać oszacowanie współczynników wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pac.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy:

- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ);
- NFZ + świadczeniobiorca (wspólna) – jako analiza dodatkowa.

Horyzont czasowy

Uwzględniono 40-letni (efektywnie dożywotni) horyzont czasowy analizy.

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono ocenę w horyzoncie 5-letnim.

Dyskontowanie

Przyjęto roczną stopę dyskontowania kosztów w wysokości 5% oraz stopę dyskontowania efektów zdrowotnych w wysokości 3,5%.

Model elektroniczny

Wnioskodawca dla celów oceny ekonomicznej wykorzystał model globalny stworzony *de novo* dla ocenianej technologii.

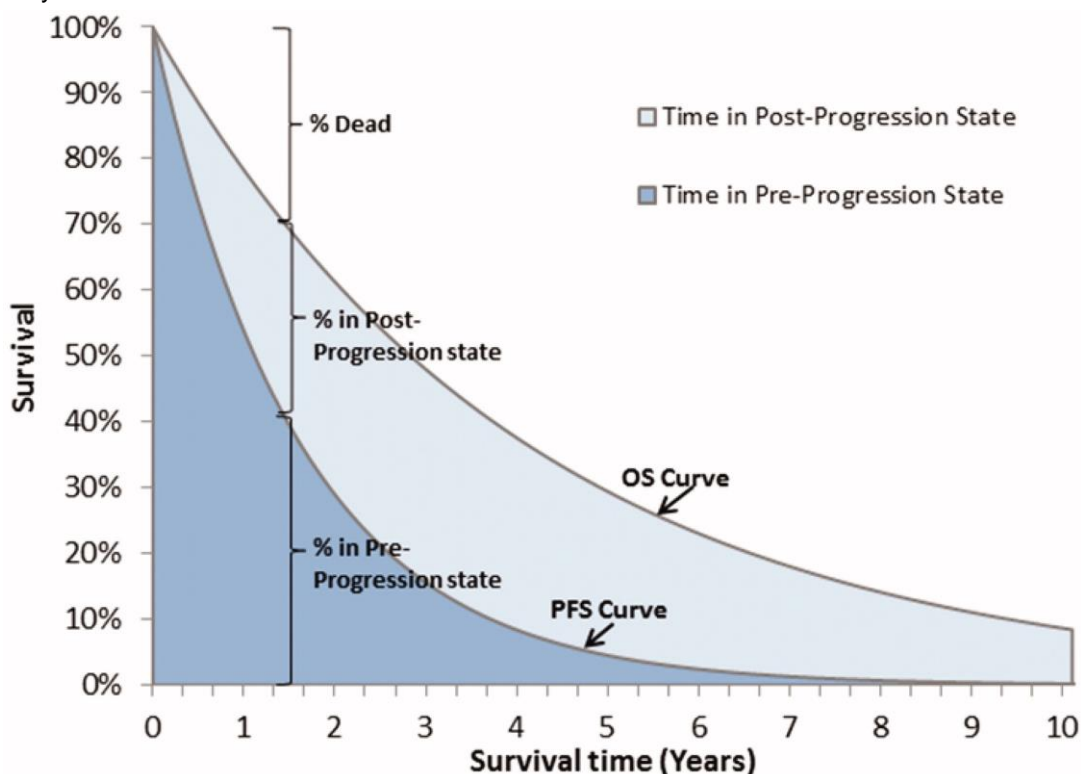
Do szacowania efektów zdrowotnych i kosztów wykorzystano trójstanowy model podzielonego czasu przeżycia (PSM, ang. *partitioned survival model*) z wzajemnie wykluczającymi się stanami zdrowia:

- stan przed progresją choroby (PFS, ang. *progression free survival*);
- stan po progresji choroby (PPS, ang. *post-progression survival*), wraz z PFS stanowią przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*);
- zgon (ang. *death*), będący również stanem pochłaniającym.

Modelowany czas przeżycia w stanie PFS i PPS określony jest poprzez dostosowanie różnych krzywych rozkładów statystycznych (Weibulla, wykładniczy, logarytmiczno-normalny, logarytmiczno-logistyczny, gamma, generalizowany gamma, Gomperta) do danych klinicznych - przeżycia wolnego od progresji (PFS) i całkowitego (OS) - obserwowanych w jednoramiennym badaniu klinicznym fazy 2 - MajesTEC-1 (w modelu również TECLIMMY1001). Wybór podstawowej krzywej zastosowanej w opracowaniu określono na podstawie kryteriów informacyjnych – Bayesowskiego (BIC) i Akaike (AIC).

Dla ramienia kontrolnego stworzono zestaw danych metodą dopasowania pośredniego z uwzględnieniem charakterystyki populacji (MAIC, ang. *matching-adjusted indirect comparision*) leczonej z zastosowaniem leków z grupy „wyboru lekarza”.

Na poniższym rysunku przedstawiono ogólny schemat modelu PSM, zbliżony do przedstawionego w dokumencie wnioskodawcy.



Rysunek 28. Struktura modelu ekonomicznego PSM zastosowanego w analizie (Paly 2020)

Pacjenci wchodzą do modelu (T_0) w stanie po niepowodzeniu poprzedniej linii leczenia (nieskuteczność/oporność na leczenie). W przypadku wystąpienia progresji choroby (stan PPS) chorzy kontynuują leczenie z zastosowaniem kolejnej linii leczenia.

Całkowity koszt i efekt kliniczny związany z zastosowaniem określonych linii leczenia w modelu PSM wyznacza się przy uwzględnieniu czasu spędzonego w danym stanie, kosztu stanu oraz przypisanej mu użyteczności stanu zdrowia. W modelu uwzględniono dodatkowo korektę wartości o koszty i użyteczności stanów zdrowia związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych.

W modelu cykl trwa jeden tydzień.

Uwzględniono korektę połowy cyklu.

Ograniczenia dotyczące struktury modelu przedstawiono w rozdziale 5.3.1. niniejszej AWA.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka pacjentów

W analizie podstawowej charakterystykę początkową pacjentów określono na podstawie badania MajesTEC-1:

- średni wiek pacjentów – ██████████ lat;
- odsetek kobiet – ██████████
- średnia masa ciała – ██████████ kg.

- średnia powierzchnia ciała – ██████████ m².

W analizie wrażliwości uwzględniono dodatkowo powierzchnię ciała określoną w analizie leku Darzalex (1,71 m²). Ograniczenia dotyczące charakterystyki populacji przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną określono na podstawie wyników przeprowadzonej analizy klinicznej, w szczególności badania MajesTEC-1 (badanie jednoramienne fazy Ib/II, w którym oceniano teklistamab), w zakresie:

- przeżycia wolnego od progresji (PFS, ang. *progression-free survival*);
- przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*);
- czasu do przerwania leczenia (TTD, ang. *time-to-treatment discontinuation*).

Ze względu na konstrukcję badania MajesTEC-1 (badanie jednoramienne), efektywność komparatora określono na podstawie porównania pośredniego z badaniami retrospektywnymi (Mateos 2023 i baza Flatiron) oraz prospektywnym (LocoMMotion). Indywidualne dane pacjentów (IPD, ang. *individual patient-level data*) pochodzące z ww. badań zostały dopasowane do charakterystyki populacji z badania MajesTEC-1 z zastosowaniem metody IPTW (ang. *Inverse Probability of Treatment Weighting*³).

Dane dotyczące skuteczności klinicznej (dla PFS i OS) zostały dodatkowo stratyfikowane względem odpowiedzi na leczenie określonej w 8. tygodniu terapii osobno dla populacji:

- z odpowiedzią częściową lub lepszą (PR+), chorobą stabilną (SD) oraz bez oceny (NE);
- z progresją choroby (PD) lub zgonem.

Długoterminowe krzywe parametryczne zostały dopasowane w zależności od wyżej wskazanej stratyfikacji:

- dla populacji PR+/SD/NE dokonywane jest przesunięcie krzywej o 8 cykli modelu w tył (tj. kształt krzywych określony jest wyłącznie o dane osób z odpowiedzią, pomija efekty obserwowane w horyzoncie krótszym niż 8 tygodni u osób z progresją/zgonem w tym czasie [przyjmując OS/PFS=1 w danym okresie – patrz wykres 1. str. 28 oraz wykresy 8-9, str. 34 AE wnioskodawcy]);
- dla PD/zgon od początku modelu (t=0).

Przeżycie wolne od progresji

Na podstawie kryteriów dopasowania danych (Akaike - AIC, bayesowskiego Schwartza – BIC), kontroli wizualnej oraz oceny spójności klinicznej dla celów analizy podstawowej przyjęto rozkłady:

- dla interwencji:
 - w populacji z odpowiedzią częściową lub lepszą (PR+), chorobą stabilną (SD) lub brak oceny (NE) – log-logistyczny;
 - w populacji z progresją (PD) lub zgonem – uwzględniono dane bezpośrednio z krzywej Kaplana-Meiera.
- dla komparatora:
 - log-normalny.

Przeżycie całkowite

Opis przedstawiono w podrozdziale – śmiertelność.

Czas do przerwania leczenia

W analizie podstawowej przyjęto, że pacjenci są leczeni zgodnie z krzywą TTD, natomiast w przypadku analizy wrażliwości przyjęto założenie, że pacjenci leczeni są do progresji choroby (utożsamiono krzywą TTD z PFS).

Na podstawie kryteriów dopasowania danych (AIC, BIC), kontroli wizualnej oraz oceny spójności klinicznej i statystycznej dla celów analizy podstawowej przyjęto rozkłady:

- dla interwencji:
 - w populacji z odpowiedzią częściową lub lepszą (PR+), chorobą stabilną (SD) lub brak oceny (NE) – log-logistyczny;
 - w populacji z progresją (PD) lub zgonem – uwzględniono dane bezpośrednio z krzywej Kaplana-Meiera.
- dla komparatora w analizie podstawowej nie było danych dla TTD, krzywą utożsamiono z PFS:
 - log-normalny.

³ Jest to forma dwuetapowego dopasowania charakterystyki populacji, łącząca *propensity score matching* z uwzględnieniem odwróconego prawdopodobieństwa wystąpienia charakterystyki chorego w grupie eksponowanej, co pozwala na zrównanie występowania cech między grupą eksperymentalną i obserwowaną - Chesnaye NC, Stel VS, Tripepi G, Dekker FW, Fu EL, Zoccali C, Jager KJ. An introduction to inverse probability of treatment weighting in observational research. Clin Kidney J. 2021 Aug 26;15(1):14-20. doi: [10.1093/ckj/sfab158](https://doi.org/10.1093/ckj/sfab158).

Ograniczenia związane z przyjętymi danymi dot. skuteczności klinicznej przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

Śmiertelność

W modelu uwzględniono dwa rodzaje śmiertelności:

- ogólną;
- związaną ze stanami zdrowia.

Śmiertelność ogólna określona została na podstawie polskich tablic trwania życia na rok 2022 (GUS 2023).

Parametryczne modele dla śmiertelności związanej ze stanem zdrowia określono na podstawie danych klinicznych z badania MajesTEC-1 (interwencja) oraz badań klinicznych dla daratumumamu - badania POLLUX, CASTOR, EQUULEUS i APOLLO (Mateos 2023) - w zakresie populacji leczonej zgodnie z decyzją lekarza (komparator) po przerwaniu leczenia w ramach badania na podstawie danych indywidualnych pacjentów (IPD, ang. *individual patient-level data*). Dane IPD z badań dla komparatora zostały dopasowane do charakterystyki populacji z badania MajesTEC-1 z zastosowaniem metody IPTW.

Na podstawie kryteriów dopasowania danych (AIC, BIC), kontroli wizualnej oraz oceny spójności klinicznej dla celów analizy podstawowej przyjęto rozkłady:

- dla interwencji:
 - w populacji z odpowiedzią częściową lub lepszą (PR+), chorobą stabilną (SD) lub brak oceny (NE) – log-logistyczny;
 - w populacji z progresją (PD) lub zgonem – log-normalny
- dla komparatora:
 - log-normalny.

Szczegółowe informacje dotyczące metod szacowania śmiertelności uwzględnionej w modelu przedstawiono w rozdziałach 3.2 i 3.3. AE wnioskodawcy.

Ograniczenia związane z przyjętymi danymi dot. śmiertelności przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

Schematy leczenia i udział technologii

Wnioskodawca w ramach ramienia kontrolnego uwzględnił szereg schematów terapeutycznych, których część stosowana jest również w ramach kolejnej linii leczenia - po progresji choroby. W tabeli poniżej przedstawiono udział poszczególnych schematów wraz z oszacowanym rocznym kosztem terapii z zastosowaniem określonego schematu (przy założeniu braku przerywania terapii).

Tabela 60. Udział i kosztocłonność terapii szpiczaka mnogiego (AE wnioskodawcy)

Schemat leczenia	Udział – ramię ST	Udział – leczenie po progresji	Koszt leczenia – rok 1.	Koszt leczenia – kolejne lata	Komentarz
IsaPd(ISA+POM+DEXA)					Najdroższy schemat
EloPd(ELO+POM+DEXA)					
DRd(DARA+LEN+DEXA)					Zgodnie z ChPL DARA/BOR – stosowane do 4 linii włącznie.
DVd(DARA+BOR+DEXA)					
Kd(KAR+DEXA)					
Pd(POM+DEXA)					
PVd(POM+BOR+DEXA)					Zgodnie z ChPL DARA/BOR – stosowane do 4 linii włącznie.
KRd(KAR+LEN+DEXA)					
IRd(IKS+LEN+DEXA)					
BP(BEND+PRED)					Najtańszy schemat

Dawkowanie technologii stosowanych w ramach programu lekowego określono na podstawie zapisów aktualnego PL B.54. Dawkowanie schematu BP określono na podstawie ChPL Bendamustyna Accord. W przypadku technologii stosowanych dożylnie lub podskórnice przyjęto założenia:

- bortezomib – 3% stosujących dożylnie, pozostali podskórnice;
- daratumumab – 10% stosujących dożylnie, pozostali podskórnice.

Szczegółowe informacje dotyczące dawkowania poszczególnych leków w schemacie przedstawiono w rozdziale 3.7.2. AE wnioskodawcy.

Dla części schematów konieczne jest dodatkowe stosowanie premedykacji – informacje w tym zakresie przedstawiono w rozdziale 3.7.3. AE wnioskodawcy.

W analizie wnioskodawca uwzględnił dodatkowo ekspozycję pacjenta na leczenie (co do zasady *compliance* – przyp. analityka Agencji), określoną w raporcie jako względna intensywność dawki. Wspomnianą ekspozycję określono na [REDACTED], tj. przeciętnie chory pominął [REDACTED] przewidzianej dawki leku (por. rozdział 3.8. AE wnioskodawcy). Wartość tą przyjęto w analizie podstawowej także dla ramienia komparatora.

Ograniczenia związane z przyjętymi danymi dot. udziału poszczególnych technologii przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

Uwzględnione koszty

W ramach analizy, ze względu na zastosowaną techniki analityczne (CUA/CEA), uwzględniono następujące kategorie kosztów różniących:

- koszty leku Tecvyli i leków stanowiących składowe komparatora;
- koszty podania leków;
- koszt diagnostyki i monitorowania terapii;
- koszt leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszt leczenia kolejnych linii.
- koszt opieki terminalnej,

Szczegółowe informacje i oszacowania przedstawiono w rozdziale 3.9 AE wnioskodawcy, poniżej przedstawiono zestawienie najważniejszych informacji dla poszczególnych grup kosztowych.

Koszt interwencji

W ramach analizy ekonomicznej zastosowano cenę produktu Tecvyli pozyskaną od podmiotu odpowiedzialnego, w podziale na prezentacje, wraz z instrumentem podziału ryzyka (RSS). W poniższej tabeli przedstawiono informacje o cenach uwzględnionych w oszacowaniach.

Tabela 61. Zestawienie cen produktu Tecvyli (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Prezentacja	CZN	CH	CHB
Cena bez RSS	30 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Cena z RSS*		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Cena bez RSS	153 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Cena z RSS*		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
* ceny z RSS [REDACTED]				
** [REDACTED] ([REDACTED] [REDACTED] bez/ z RSS)				
Skróty: CZN – cena zbytu netto, CH – cena hurtowa (CZN + marże 6%), CHB – cena hurtowa brutto (CH+VAT 8%)				

Dawkowanie teklistamabu określono na podstawie ChPL Tecvyli - oszacowania przedstawiono w rozdziale 3.7.1. AE wnioskodawcy. Szerszy komentarz Agencji dot. dawkowania przedstawiono dodatkowo w ramach rozdziału 5.3.3. niniejszej AWA, w części dotyczącej walidacji wewnętrznej modelu.

Koszt komparatorów

W leczeniu standardowym uwzględniono technologie alternatywne stosowane w ramach programu lekowego, katalogu chemioterapii i wykazu otwartego. W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie kosztów przyjętych w analizie podstawowej.

Tabela 62. Zestawienie kosztów substancji czynnych uwzględnionych w analizie wnioskodawcy

Substancja	Schematy	Cena za 1 mg/ 1 kaps.	Źródło informacji
Katalog programów lekowych			
Karfilzomib (KAR)	Kd, KRd	46,21 zł	Przetargi
Pomalidomid (POM)	Pd, EloPd, IsaPd, PVd	750,89 zł**	Sprawozdania NFZ / IkarPro
Iksazomib (IKS)	IRd	903,42 zł	Sprawozdania NFZ / IkarPro
Daratumumab (DARA) – s.c.	DRd, DVd	7,22 zł	Sprawozdania NFZ / IkarPro
Daratumumab (DARA) – i.v.	DRd, DVd	10,85 zł	Sprawozdania NFZ / IkarPro
Elotuzumab (Elo)	EloPd	8,66 zł	Sprawozdania NFZ / IkarPro
Izatuksymab (Isa)	IsaPd	14,84 zł	Przetargi
Katalog chemioterapii			
Bortezomib (BOR)	DVd, PVd	26,9212 zł	Komunikat DGL 09/2023

Lenalidomid (LEN)	DRd, IRd, Rd*	0,4052 zł	
Bendamustyna (BEND)	BP	1,2845 zł	
Katalog produktów dostępnych na wykazie otwartym			
Deksametazon (DEX)	Wszystkie z wyjątkiem BP	NFZ - 0,688 zł / Wspólna 0,808 zł	Wykaz leków refundowanych, sprawozdania NFZ
Prednizon/prednizolon (PRED)	BP	NFZ - 0,075 zł / Wspólna -0,101 zł	
* oryginalnie schemat nieuwzględniony przez wnioskodawcę, po przeniesieniu lenalidomidu do katalogu chemioterapii możliwy do stosowania poza programem., wytyczne zalecają na stosowanie w skojarzeniu z bortezomibem (RVd) lub cyklofosfamidem (RCd)			
** koszt leku za kapsułkę, określony jest niezależnie od ilości substancji czynnej w kapsułce (za wyjątkiem prezentacji 1 mg). Celem uwzględnienia w modelu, koszt prezentacji przeważono udziałem w tynku (w modelu oszacowano koszt za 1 mg wynoszący ██████████, na podstawie danych NFZ pozyskanych w toku procesu analizy weryfikacyjnej określono średni sprawozdawany koszt technologii na ok. 215 zł/mg.			

Dawkowanie poszczególnych leków przedstawiono w rozdziale 3.7.2. AE wnioskodawcy.

Koszt premedykacji

Dla schematów wymagających zmniejszenia ryzyka reakcji związanych z infuzją (DVd, DRd, EloPd, IsaPd) lub ryzyka wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (TEC) uwzględniono premedykację. Przyjęto, że deksametazon stosowany w dawce terapeutycznej będzie zastępował premedykację.

Tabela 63. Koszt premedykacji uwzględniony w AE wnioskodawcy

Substancja	Cena za 1 mg - NFZ	Cena za 1 mg - NFZ+pacjent	Źródło informacji
Katalog produktów dostępnych na wykazie otwartym			
Deksametazon	0,688 zł	0,808 zł	Wykaz leków refundowanych, sprawozdania NFZ
Famotydyna	0,008 zł	0,011 zł	
Metyloprednizolon	0,047 zł	0,076 zł	
Produkty nierefundowane			
Difenhydramina	0,00 zł	0,0398 zł	Apteka internetowa ⁴
Paracetamol	0,00 zł	0,0005 zł*	Medycyna Praktyczna
* w AE wnioskodawcy tabela 35. Wskazano wartość 0,00085, która nie jest zgodna z informacjami zawartymi w arkuszu kalkulacyjnym (arkusz MP_DIP_PARA). Można dodatkowo wskazać, iż na rynku dostępny jest preparat złożony zawierający difenhydraminę (w postaci chlorowodoru) i paracetamol (Apap Noc)			

Koszt podania

Koszt podania określono uwzględniając:

- wycenę świadczeń realizacji procedur w programie lekowym (31/2023/DGL) i chemioterapii (44/2022/DGL);
- współczynniki korygujące wycenę świadczeń (na podstawie informatora o umowach NFZ).
- założono, że leki stosowane doustnie wydawane są w ramach ryczałtu za diagnostykę przyjmując brak dodatkowego kosztu podania tych leków.

Szczegółowe założenia przedstawiono w rozdziale 3.9.2. AE wnioskodawcy, poniżej przedstawiono podsumowanie danych zastosowanych w analizie.

Tabela 64. Zestawienie wycen podania terapii uwzględnione w analizie wnioskodawcy

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia / opis	Wartość punktowa	Koszt świadczenia*
5.08.07.0000003	Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	798,22 zł
5.08.07.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	177,38 zł
5.08.05.0000175	Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków (dostępnych w katalogu chemioterapii)	390,00	639,21 zł
5.08.05.0000173	Podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	181,00	296,76 zł
* przyjęto wycenę 1,64 zł za 1 punkt			

Tabela 65. Jednostkowy koszt podania technologii uwzględnionych w analizie (AE wnioskodawcy)

Substancja	Koszt podania
Teklistamab	177,38 zł
Karfilzomib	177,38 zł
Bortezomib	307,03 zł

⁴ <https://www.allecco.pl/luminastil-50-mg-tabletki-o-dzialaniu-nasennym-i-uspokajajacym-10-szt.html> [dostęp: 15.12.2023 r.]

Elotuzumab	177,38 zł
Daratumumab	Pierwsze - 798,22 zł Kolejne - 177,38 zł
Isatuksymab	177,38 zł
Bendamustyna	639,21 zł
Pozostałe substancje	0,00 zł

Koszt diagnostyki i monitorowania terapii

Koszt diagnostyki oraz monitorowania leczenia określono uwzględniając:

- wycenę świadczeń realizacji procedur w programie lekowym (31/2023/DGL) i chemioterapii (44/2022/DGL);
- współczynniki korygujące wycenę świadczeń (na podstawie informatora o umowach NFZ).
- Założono, że ocena okresowa skuteczności chemioterapii rozliczana jest co 2 miesiące.

Szczegółowe założenia przedstawiono w rozdziale 3.9.3. AE wnioskodawcy, poniżej przedstawiono podsumowanie danych zastosowanych w analizie.

Tabela 66. Zestawienie wycen monitorowania terapii uwzględnione w analizie wnioskodawcy

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia / opis	Wartość punktowa	Koszt świadczenia*	Koszt tygodniowy
5.08.08.0000061	Diagnostyka w programie leczenia chorych na szpiczaka plazmocytozy – 1 rok terapii	2 590,00	4 247,60 zł	81,68 zł
5.08.08.0000195	Diagnostyka w programie leczenia chorych na szpiczaka plazmocytozy – 2 i kolejny rok terapii	768,00	1 259,52 zł	24,22 zł
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii**	270,40	443,34 zł	51,15 zł

* przyjęto wycenę 1,64 zł za 1 punkt
** produkt uwzględniony wyłącznie dla schematu bendamustyna+prednizon (BP)

Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

W poniższej tabeli zestawiono koszty uwzględnione w analizie wnioskodawcy. Szczegółowy opis założeń i oszacowania przedstawiono w rozdziale 3.9.4 AE wnioskodawcy.

Tabela 67. Zestawienie kosztów zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w AE wnioskodawcy

Zdarzenie niepożądane	JGP/ kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Ważony udziałem średni koszt NFZ
Dane dla świadczeń realizowanych w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów					
Anemia, leukopenia, trombocytopenia	S05	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziona >10 dni	11 494,04	1,64 zł	9 951,65 zł
	S06	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziona >1 dnia	4 015,56		
	S07	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziona <2 dni	797,27		
Nadciśnienie	E86	Nadciśnienie tętnicze oporne i wtórne	6 080,78	1,66 zł	2 973,50 zł
	E87	Ciężkie nadciśnienie tętnicze > 17 r.ż.	3 840,00		
	E88	Nadciśnienie tętnicze > 17 r.ż.	1 583,87		
Hipofosfatemia	K27	Zaburzenia odżywienia	2 885,89	1,66 zł	4 796,41 zł
Limfopenia	S07	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziona < 2 dni	797,27	1,64 zł	1 304,19 zł
Zapalenie płuc	D48	Zapalenie płuc	2 364,41	1,64 zł	3 879,40 zł
Świadczenia realizowane w ramach wizyt ambulatoryjnych					
Zmęczenie	5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	1,72 zł	75,61 zł
Oszacowania na podstawie innych źródeł					
Biegunka			-	-	3 746,59 zł
Neutropenia, gorączka neutropeniczna		Ługowska 2012 + indeksacja CPI 2013-2022	-	-	7 560,37 zł
CRS stopnia 1-2		Tocilizumab 8 mg/kg m.c., 4 dawki	-	-	8 812,80 zł
CRS stopnia 3+		Tocilizumab 8 mg/kg m.c., 4 dawki i pobyt na OAiT przez 3 dni	-	-	25 562,47 zł

Neurotoksyczność stopnia 1-2	Uwzględnione w koszcie leczenia CRS stopnia 1-2	-	-	0,00 zł
Neurotoksyczność stopnia 3+	Uwzględnione w koszcie leczenia CRS stopnia 3+	-	-	0,00 zł

Łączny koszt zdarzeń niepożądanych uwzględniony w analizie naliczany w pierwszym cyklu modelu:

- ramię interwencji: 20 163,37 zł
- ramię komparatora: 9 831,76 zł

Koszt leczenia kolejnych linii

W scenariuszu podstawowym przyjęto, że określony odsetek chorych (52,6%, na podstawie publikacji Djebbari 2019) po niepowodzeniu leczenia interwencją lub komparatorem przechodzą na leczenie kolejną linią leczenia złożonego z przyjętego w analizie „komparatora” – terapii standardowej, która ma wpływ wyłącznie na koszty – w określonym horyzoncie. W przypadku interwencji przyjęto, na podstawie publikacji Yong 2016, horyzont leczenia w 5. linii na cztery miesiące, natomiast w ramieniu „komparatora” – przyjęto połowę tego czasu. Udziały poszczególnych technologii przedstawiono w rozdziale dot. schematów leczenia.

Dodatkowo, chorzy po progresji choroby, którzy nie otrzymują leczenia aktywnego poddawani są dalszemu monitorowaniu stanu zdrowia i terapii paliatywnej. Szczegółowe oszacowania przedstawiono w rozdziale 3.9.6 AE wnioskodawcy, w poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie kosztu leczenia po progresji choroby.

Tabela 68. Tygodniowy koszt opieki nad chorym po progresji choroby bez aktywnego leczenia (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Koszt NFZ	Koszt NFZ+pacjent
Świadczenia	82,93 zł	92,61 zł
Leki	368,06 zł	368,06 zł
Łącznie	450,98 zł	460,66 zł

Koszt opieki terminalnej

W analizie wnioskodawcy w kohorcie, w której nastąpiło zdarzenie zgonu, uwzględniono koszt opieki terminalnej wyrażony jako koszt opieki w oddziale medycyny paliatywnej/ hospicjum stacjonarnym lub hospicjum domowym przez 28 dni na podstawie Zarządzenia 196/2021/DSOZ.

Tabela 69. Koszt opieki terminalnej przyjęty w analizie (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Wycena osobodnia	Odsetek pacjentów	Liczba dni	Koszt
Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/ hospicjum stacjonarnym	624,64 zł	58%	28	17 489,98 zł
Świadczenia w hospicjum domowym	100,48 zł	42%	28	2 813,57 zł
Średni koszt:				11 345,02 zł

Ograniczenia związane z przyjętymi danymi kosztowymi przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

Użyteczności stanów zdrowia

Dla celów analizy podstawowej wartości bazowe oraz zmianę użyteczności stanów zdrowia (HSU, ang. *health states utility*) przeprowadzono przegląd systematyczny, którego przebieg przedstawiono w rozdziale A.1.2. AE wnioskodawcy.

Ograniczenia związane z przeprowadzonym przeglądem systematycznym użyteczności stanów zdrowia przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

W modelu zastosowano cztery rodzaje HSU:

- związane z wiekiem;
- związane ze stanami zdrowia (przed/po progresji);
- związane z przebiegiem leczenia (w modelu jako *time-dependent utility*)
- związane ze zdarzeniami niepożądanymi (*AE-related disutility*).

Wartości związane z wiekiem określono na podstawie polskiej taryfy EQ-5D-5L (Golicki 2021), które korygują w modelu wartości stanu zdrowia dla każdego cyklu – zgodnie z przyjętą charakterystyką początkową wartość korekty uwzględniona jest dla kohorty w wieku 65-74 oraz 75+ lat (odpowiednio -3,6% i -14,5%).

Parametry związane ze stanami zdrowia określono na podstawie danych z badania MajesTEC-1 gromadzonych m.in. z zastosowaniem kwestionariusza EQ-5D-5L, które (zgodnie z deklaracją wnioskodawcy – przyp. analityków Agencji) zostały dostosowane przez autorów oryginalnego modelu do taryfy polskiej na podstawie taryfy z publikacji Golicki 2019.

Użytkownik modelu ma wybór zastosowania parametrów stałych w czasie (w modelu jako parametr *Health state utility*), gdzie przyjęto następujące parametry:

- PFS: [redacted];
- PPS: [redacted].

W ramach analizy podstawowej zastosowano zestaw użyteczności związanych z przebiegiem leczenia, tj. wartości zależne od odpowiedzi na leczenie i czasu utrzymywania się efektu klinicznego. [redacted]

Na przedstawionym poniżej wykresie przedstawiono dynamikę użyteczności w modelu wnioskodawcy – linią niebieską oznaczono dane dla stanu PFS w analizie podstawowej, czerwoną dane dla stanu PFS w analizie wrażliwości, linią zieloną oznaczono stan po progresji choroby. Kolorem fioletowym oznaczono dodatkowo minimalną różnicę istotną dla chorego (MID, ang. *minimal important difference*) określoną dla obserwacji polskich – zgodnie z publikacją Henry 2020 średnia wartość MID wynosi 0,080 (SD 0,03) i jest zbliżona do wartości obserwowanych w USA i Niemczech (odpowiednio 0,078 i 0,083) – określoną względem wartości początkowej 0,8224.



Rysunek 29. Dynamika użyteczności uwzględniona w modelu wnioskodawcy (opracowanie Agencji na podstawie dokumentu elektronicznego)

Skróty: HSU – *health state utility*, PFS – *progression-free survival*, PPS – *post-progression survival*, MID – *minimally important difference*

Wartości spadków użyteczności stanów zdrowia związanych z występowaniem zdarzeń niepożądanych oraz czas trwania zdarzeń zaczerpnięto z oryginalnego dokumentu elektronicznego – wartości określono na podstawie przeglądu literatury oraz przyjętych założeń, natomiast czas trwania zdarzeń – z badania MajesTEC-1. Wartości oraz źródła i założenia przedstawiono w tabeli 19 AE wnioskodawcy.

W modelu powyższe dekrementy użyteczności naliczane są jednorazowo w pierwszym cyklu modelu (zachowano oryginalną strukturę modelu).

Szczegółowe informacje dotyczące HSU uwzględnionych w modelu oraz wartości zastosowane w analizie wrażliwości przedstawiono w rozdziale 3.5. AE wnioskodawcy.

Ograniczenia związane z przyjętymi wartościami przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Wyniki zdrowotne

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki zdrowotne uzyskane w drodze przeprowadzonego modelowania.

Tabela 70. Zestawienie wyników zdrowotnych uzyskanych w ramach modelowania (AE wnioskodawcy)

Miara	Interwencja	Komparator	Wartość inkrementalna
LY			
QALY			

W wyniku przeprowadzonych oszacowań stwierdzono wzrost długości życia (LY) oraz długości życia skorygowanego o jakość (QALY) względem przyjętego komparatora w dożywotnym horyzoncie modelowania.

Wyniki ekonomiczne

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki ekonomiczne oraz współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) oraz kosztów-efektywności (ICER) dla ocenianego problemu decyzyjnego z perspektywy NFZ w wariacie z RSS i bez RSS w horyzoncie analizy. Zestawienie pozostałych wyników, w tym z perspektywy wspólnej, przedstawiono w materiałach wnioskodawcy (rozdział 4. I A.3. AE wnioskodawcy).

Tabela 71. Zestawienie kosztów związanych ze stosowaniem terapii z perspektywy NFZ – bez RSS [w zł] (model wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Interwencja	Komparator	Wartość inkrementalna
Koszt substancji czynnych			
Pozostałe koszty, w tym:			
Koszt podania			
Koszt monitorowania przed progresją			
Koszt leczenia kolejnych linii (substancje czynne)			
Koszt monitorowania po progresji			
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych			
Koszty opieki terminalnej			
Koszty całkowite			

Tabela 72. Zestawienie kosztów związanych ze stosowaniem terapii z perspektywy NFZ – z RSS [w zł] (model wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Interwencja	Komparator	Wartość inkrementalna
Koszt substancji czynnych			
Pozostałe koszty, w tym:			
Koszt podania			
Koszt monitorowania przed progresją			
Koszt leczenia kolejnych linii (substancje czynne)			
Koszt monitorowania po progresji			
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych			
Koszty opieki terminalnej			
Koszty całkowite			

Stosowanie technologii wnioskowanej wiąże się z wyższymi kosztami leczenia względem aktualnie dostępnej technologii, w szczególności różnice wynikają z wyższego kosztu technologii wnioskowanej w porównaniu z przyjętym komparatorem.

Tabela 73. Zestawienie współczynników inkrementalnego kosztu-użyteczności i kosztu-efektywności Tecvayli w poszczególnych wariantach analizy (AE wnioskodawcy)

Typ analizy	RSS	Inkrementalny koszt [zł]	Inkrementalny efekt zdrowotny	Współczynnik ICUR [zł/QALY] /ICER [zł/LY]
Analiza kosztów-użyteczności (CUA)	Bez RSS			
	Z RSS			
Analiza kosztów-efektywności (CEA)	Bez RSS			
	Z RSS			

Przedstawione wartości (zarówno ICUR jak i ICER) znajdują się [redacted] progu opłacalności (190 380 zł). Dodatkowe oszacowania Agencji przedstawiono w rozdziale 5.3.4. niniejszej AWA.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z nieprzedstawieniem badania RCT wykazującego przewagę w porównaniu z przyjętym komparatorem (komparatorami) w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania cen progowych, zgodnie z §5 ust. 2 pkt 4 (kalkulacja względem progu opłacalności) oraz z §5 ust. 6 pkt 3 (kalkulacja względem współczynnika kosztów-użyteczności komparatora) Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych, z podziałem na prezentacje leku, z perspektywy NFZ, bez oraz z uwzględnieniem RSS przedstawione przez wnioskodawcę.

Tabela 74. Zestawienie progowych cen dla analizowanej technologii na podstawie ICUR. (AE wnioskodawcy)

RSS	Prezentacja leku	Progowa cena zbytu netto
Bez RSS	Tecvayli 30 mg	[redacted]
	Tecvayli 153 mg	[redacted]
Z RSS	Tecvayli 30 mg	[redacted]
	Tecvayli 153 mg	[redacted]

Tabela 75. Zestawienie progowych cen dla analizowanej technologii na podstawie rankingu CUR. (AE wnioskodawcy)

RSS	Prezentacja leku	Progowa urzędowa cena zbytu
Bez RSS	Tecvayli 30 mg	[redacted]
	Tecvayli 153 mg	[redacted]
Z RSS	Tecvayli 30 mg	[redacted]
	Tecvayli 153 mg	[redacted]

W ocenie analityków Agencji część przedstawionych oszacowań zostało przeprowadzonych nieprawidłowo w zakresie zastosowanych formuł. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 5.3.3. natomiast obliczenia Agencji – w rozdziale 5.4. niniejszej AWA.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Założenia

W ramach deterministycznej, jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano łącznie 26 scenariuszy alternatywnych, które przedstawiono w tabeli 58. AE wnioskodawcy (rozdział 5.1.). W szczególności ocenie wpływu na wyniki modelu poddawano założenia dotyczące:

- alternatywnych parametryzacji krzywych PFS, OS, TTD;
- różne udziały schematów w ramach komparatora;
- horyzontu analizy;
- użyteczności stanów zdrowia;
- odsetka chorych stosujących kolejną linię leczenia.

Wartości parametrów alternatywnych opisano w rozdziałach 2. i 3. AE wnioskodawcy.

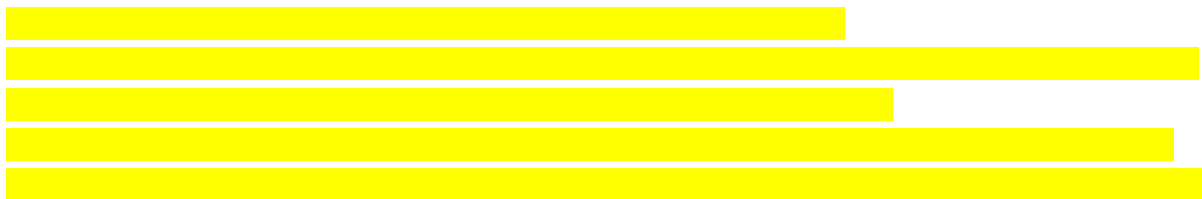
W analizie probabilistycznej przeprowadzono wielokrotne (500) symulacje, w których uwzględniono niepewność dla parametrów dychotomicznych i ciągłych. Uwzględniono, w zależności od typu zmiennej, rozkłady:

- normalny – charakterystyka początkowa kohorty, czas trwania zdarzeń niepożądanych, czas trwania kolejnej linii leczenia;
- normalny wielowymiarowy – parametry regresji krzywych przeżycia
- beta – użyteczności stanów zdrowia, odsetek pacjentów stosujących bortezomib/daratumumab we wstrzyknięciu podskórnym, odsetek chorych stosujących kolejną linię leczenia, odsetek chorych w grupie PR+/SD/NE;

- Dirichleta – parametry struktury, w przypadku gdy udziały sumują się do 1 i każdy mieści się w przedziale między 0 a 1;
- gamma – dla danych kosztowych.

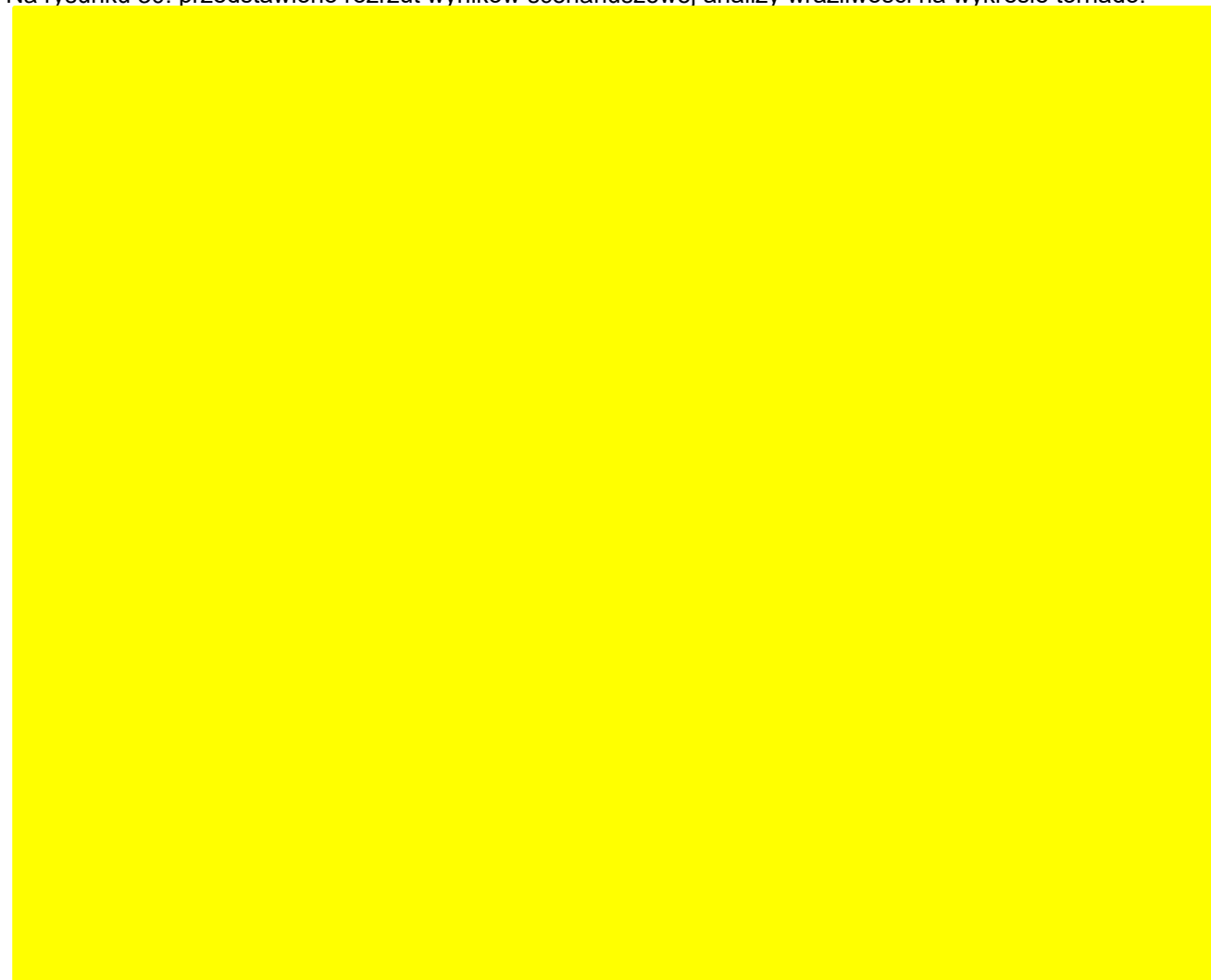
Deterministyczna analiza wrażliwości

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami wnioskodawcy największą zmienność względem wyniku analizy podstawowej ma:



Powyższe czynniki miały ograniczony wpływ na ocenę opłacalności technologii względem scenariusza podstawowego analizy. Oszacowania wskazują na stabilność wyników względem zmiany pojedynczego czynnika (nie stwierdzono zmiany wnioskowania).

Na rysunku 30. przedstawiono rozrzut wyników scenariuszowej analizy wrażliwości na wykresie tornado.



Rysunek 30. Wykres tornado analizy scenariuszy - wpływ różnych scenariuszy na wynik analizy podstawowej z perspektywy NFZ z RSS (opracowanie Agencji na podstawie arkusza oszacowań wnioskodawcy)
Czerwoną linią zaznaczono aktualną wartość progu opłacalności (190 380 zł/QALY).

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W poniższym podrozdziale przedstawiono wartości z uwzględnieniem RSS z perspektywy NFZ (brak istotnych różnic wnioskowania dla pozostałych wariantów analizy).

Na rysunku zaprezentowano w ujęciu graficznym rozrzut wyników na płaszczyźnie opłacalności (rys. 31) oraz krzywe akceptowalności kosztów (CEAC, ang. *cost-effectiveness acceptability curve*, rys. 32).



Rysunek 31. Rozrzut wyników na płaszczyźnie opłacalności (AE wnioskodawcy)



Rysunek 32. Wykres krzywych akceptowalności kosztów (model wnioskodawcy)

Pionową linią oznaczono aktualny próg opłacalności.

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami – prawdopodobieństwo efektywności kosztowej TEC vs ST dla progu opłacalności wynoszącego 190 380 zł wynosi [redacted]

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 76. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Charakterystyka populacji na podstawie badania MajesTEC-1.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	NIE	Interwencję porównano z komparatorem ważonym (określonym również jako „wybór lekarza”, „terapia standardowa”), który nie spełnia kryteriów porównania z konkretną technologią (schematem terapeutycznym)
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Przedstawiono perspektywę płatnika (ok. 99% kosztu leczenia ponoszonego przez NFZ), perspektywę wspólną przedstawiono jako aneks do raportu.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto dożywotni horyzont czasowy analizy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Odpowiednio 5% i 3,5%.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	NIE	Przeprowadzony przegląd systematyczny HSU nie był wrażliwy na wyszukiwanie instrumentu specyficznego EQRTC QLQ-C30, wraz z kwestionariuszem QLQ-MY20, dla którego istnieją funkcje mapujące na EQ-5D, np. wskazana przez wnioskodawcę w bibliografii publikacja Proskorovsky 2014 lub odnaleziony przez analityków Agencji przegląd i walidacja Woodcock 2018.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono analizy: deterministyczną oraz probabilistyczną

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia założeń zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdz. 8. AE wnioskodawcy):

- Analizę przeprowadzono w oparciu o wyniki analizy klinicznej w zakresie efektywności stosowanych terapii. Wszelkie ograniczenia analizy klinicznej stanowią również ograniczenia niniejszego opracowania.
- Analizę przeprowadzono poprzez dostosowanie modelu globalnego dostarczonego przez Zamawiającego do warunków polskich. Wszelkie ograniczenia opracowania pierwotnego stanowią również ograniczenia niniejszej analizy.

Ograniczenia założeń zidentyfikowane przez Agencję

- Struktura modelu została opracowana na podstawie jednoramiennego badania MajesTEC-1, w związku z czym może ona pomijać istotne dla problemu decyzyjnego stany zdrowia lub cechy charakterystyki populacji, które mogą wystąpić/ mieć istotny wpływ na efekt terapii w przypadku stosowania leków z ramienia komparatora (Choon-Quinones 2023).

- Założenie dotyczące punktu stratyfikacji krzywych w zależności od wyniku odpowiedzi na leczenie, które ma na celu poprawienie homogeniczności grup nie jest równocześnie odzwierciedlone dla ramienia ST, w związku z czym założenie może faworyzować technologię wnioskowaną (szczególnie w przyjętym horyzoncie dożywnym). Zgodnie z przedstawionym wariantem E-1 wartość ICUR bez korekty dla ramienia TEC jest wyższa o ok. 5,8% względem wariantu uwzględniającego stratyfikację.
- W analizie nie przedstawiono informacji dotyczących *wastage* (marnowanie części dawki leku) – zgodnie z ChPL Tecvayli dawka przeliczana jest na rzeczywistą masę ciała pacjenta. Jedna dawka leku 153 mg pozwala na zastosowanie opakowania u chorego o masie ciała 102 kg. Nie ograniczono możliwości dzielenia jednej fiołki na kilka strzykawkę, jednakże mała liczba chorych oraz krótki czas przechowywania otwartego opakowania (max. 20 godzin) wskazuje na możliwość utraty części produktu.
- Co do zasady, w ramach komparatorów możliwe jest również stosowanie schematu dwulekowego Rd (lenalidomid+deksametazon), aczkolwiek nie jest znane rozpowszechnienie tej technologii w analizowanej populacji (w przypadku przeciwwskazań do stosowania daratumumabu, karfilzomibu).
- Założenie dotyczące „pominięcia dawki” (w zasadzie *compliance*, stosowanie się do programu leczenia) „uwzględnione w ramieniu ST, nie znajduje uzasadnienia – brak dowodów z badań RWD dotyczących stosowania się do leczenia technologiami w ramieniu komparatora.
- Założenie dotyczące „intensywności dawki” dla ramienia interwencji, zgodnie ze wskazaniem wnioskodawcy:

Zarówno w badaniach klinicznych, jak i w warunkach rzeczywistych, pacjenci nie zawsze otrzymują pełne dawki przepisanej terapii. W związku z tym dane z badań klinicznych odzwierciedlają skuteczność dawki otrzymanej, a nie dawki zaplanowanej do podania (str. 61 AE).

ma na celu przedstawienie dawki pozwalającej na otrzymanie skuteczności obserwowanej w warunkach badania klinicznego. W ramach analizy klinicznej nie przedstawiono jednak powodów pominięcia dawki (lub jej odłożenia w czasie), w związku z czym należy zaznaczyć, że jest to założenie wysoce niepewne, równocześnie faworyzujące interwencję (w ramach analizy wrażliwości w przypadku braku uwzględnienia tego parametru dla obu ramion [scenariusz RDI-1] wykazano wzrost ICUR o 7,6% względem wariantu podstawowego).

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia danych zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdz. 8. AE wnioskodawcy):

- *Charakterystykę pacjentów determinującą koszty leków (masa ciała, powierzchnia ciała) oraz śmiertelność populacji ogólnej (wiek początkowy) zaczerpnięto z badania MajesTEC-1. Charakterystyka polskich pacjentów z populacji docelowej w omawianym zakresie może się różnić od wartości przyjętych w analizie.*
- *Ze względu na brak odpowiednich danych nie było możliwe uwzględnienie skuteczności teklistamabu i leczenia standardowego określonych na podstawie wyników porównania bezpośredniego. Analizę przeprowadzono w oparciu o porównanie pośrednie (z zastosowaniem metody IPTW).*
- *Krzywe OS, PFS i TTD ekstrapolowano na okres dłuższy niż raportowany w uwzględnionych badaniach, co obciążone jest niepewnością. W celu zbadania wpływu ekstrapolacji na wynik w analizie wrażliwości uwzględniono alternatywne scenariusze obliczeniowe.*
- *Udziały poszczególnych terapii wchodzących w skład ST oszacowano na podstawie opinii ekspertów klinicznych. W ramach analizy wrażliwości przeanalizowano wpływ przyjętych założeń na wyniki analizy.*

Ograniczenia danych zidentyfikowane przez Agencję:

- Charakterystyka początkowa chorych pochodzi z badania MajesTEC-1, która może nie być zbieżna z charakterystyką populacji polskiej (w szczególności wiek chorych, zaawansowanie choroby, wcześniejsza historia leczenia).
- W modelu koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz dekrementy QALY związane z terapią zostały zamodelowane w pierwszym cyklu modelu - koszt naliczane są w okresie niedyskontowanym, jednokrotnie w trakcie terapii, niezależnie od czasu jej trwania. Należy wskazać, iż część zdarzeń niepożądanych może występować wielokrotnie, nie uwzględniono występowania (dodatkowego czasu trwania) takich zdarzeń w horyzoncie przekraczającym czas odcięcia danych.
- W analizie nie uwzględniono kosztów pośrednich obciążenia chorobą oraz kosztów związanych z opieką nad pacjentem z perspektywy systemu opieki społecznej.
- Dane dotyczące kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych pochodzą z różnych źródeł, co wpływa na niepewność związaną z aktualnością danych i przyjętych wycen.

- Użyteczności stanów zdrowia:
 - Przeprowadzony przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia nie był wrażliwy na wyszukiwanie instrumentu specyficznego EQRTC QLQ-30, wraz z kwestionariuszem QLQ-MY20, dla którego istnieją funkcje mapujące na EQ-5D, np. wskazana przez wnioskodawcę w bibliografii publikacja Proskorovsky 2014 lub odnaleziony przez analityków Agencji przegląd i walidacja Woodcock 2018.

W toku weryfikacji strategii wyszukiwania, po zastąpieniu wybranych przez wnioskodawcę słów kluczowych dot. instrumentów oceny użyteczności stanów zdrowia zwalidowanym filtrem CADTH dla HSU^{5,6}), odnaleziono 9 publikacji, które mogły dostarczyć dodatkowych, alternatywnych informacji w zakresie stanów zdrowia w trakcie leczenia i stanów przed/po progresji choroby (Efficace 2022, Fonseca 2023, Lee 2022, Nikolaou 2021, Rodriguez-Otero 2023, Popat 2023, Ribbands 2023, Siegel 2021, Weisel 2023).
 - HSU zależne od przebiegu leczenia pozyskano w ramach badania MajesTEC-1, które, zgodnie z deklaracją wnioskodawcy, zostały przeliczone na taryfę polską przez autorów oryginalnego modelu – dane źródłowe nie zostały opublikowane, w związku z czym brak jest możliwości weryfikacji przekształcenia danych do warunków lokalnych;
 - powyższy typ użyteczności jest stały w czasie po ok. 20 miesiącach od rozpoczęcia terapii.
 - HSU związane ze zdarzeniami niepożądanymi pozyskano w ramach przeglądu literatury lub przyjęto założenia (dla części stanów) – zgodnie z bibliografią dekrementy użyteczności pochodzą ze źródeł opublikowanych przed 2014 rokiem (wskazano opracowanie Bacelar 2014, będące raportem ERG dla bortezomibu – <https://www.nice.org.uk/guidance/ta586/history> [dostęp: 3.01.2024 r.] oraz publikację Brown 2013 – analiza kosztów-użyteczności lenalidomidu wcześniej leczonych co najmniej jedną terapią). W rzeczywistości wartości dekrementów pochodzą ze źródeł: Ossa 2007 (anemia, małopłytkowość), Lloyd 2006 (neutropenia), Cykert 1999 (zapalenie płuc), Coffey 2002 (neuropatia), Mathias 1999 (zakrzepica żył głębokich). Należy wskazać, iż dane pozyskane z przedstawionych źródeł mogą nie odpowiadać wartościom obserwowanym w populacji docelowej (Polska, szpiczak plazmocytowy, czwarta i dalsze linie leczenia).
 - Przyjęte różne metodyki określenia HSU dla stanu przed i po progresji (wartości zmienne w czasie vs stała) zaburza wnioskowanie w modelu – ujednoczenie metodyki (np. w scenariuszu Util-1) ma ograniczony wpływ na zmianę wielkości ICUR, jednakże nie jest znany wpływ uwzględnienia podobnej zmiany HSU w czasie dla stanu PFS (który byłby potencjalnie faworyzujący technologię wnioskowaną). Wartości stałe dla PFS należy zatem określić jako założenie konserwatywne.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w ramach analizy przeprowadził walidację wewnętrzną, konwergencji oraz zewnętrzną.

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca zadeklarował (AE, str. 97):

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Błędy podczas walidacji wewnętrznej nie zostały wykryte.

W ocenie analityków Agencji model globalny funkcjonuje poprawnie w pierwotnym zakresie analizy, tj. generuje logiczne wyniki na podstawie zaimplementowanych danych dla wariantu podstawowego.

Natomiast zaktualizowany model globalny, celem dostosowania dawkowania do nowej ChPL oraz znowelizowanej ustawy o refundacji, obarczony jest strukturalnymi błędami, w szczególności stwierdzono:

1. niespójności dopasowania krzywej dawkowania teklistamabu do zapisów odpowiedniej charakterystyki produktu leczniczego:
 - a. W ChPL Tecvayli przewiduje się **możliwość** (Można rozważyć zmniejszenie częstotliwości...[ChPL Tecvayli]) zmiany dawkowania u chorych z pełną lub lepszą odpowiedzią (CR lub sCR) trwającą przez co najmniej 6 miesięcy.

⁵ Economic - Health Utilities / Quality of Life - Standard - PubMed. In: CADTH Search Filters Database. Ottawa: CADTH; 2023: <https://searchfilters.cadth.ca/link/65>. Accessed 2023-11-30.

⁶ Economic - Health Utilities / Quality of Life - Standard - Embase. In: CADTH Search Filters Database. Ottawa: CADTH; 2023: <https://searchfilters.cadth.ca/link/18>. Accessed 2023-11-30

- b. W modelu krzywa ta (definiowana parametrem *tec_prop_dose_switch_curve*) przyjmuje wartości większe od 0 w cyklu 6, 7. a następnie od 11., choć zamiana ta powinna nastąpić najwcześniej od cyklu 25. (biorąc pod uwagę korektę połowy cyklu). Równocześnie w ChPL nie rekomenduje się zmniejszania dawki leku a w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych – zaleca się wstrzymanie terapii, gdzie w przypadku ponownego rozpoczęcia należy rozpocząć miareczkowanie i dawkowanie od początku.

W ramach oceny efektu przeanalizowano brak zmiany dawkowania – jako wariant analizy wrażliwości – uwzględniając definicję *No dose switching* (arkusz *Cost Inputs_nonCART*, komórka F18).

2. Niespójnych formuł szacujących ceny progowe (zarówno UCZ jak i CZN)

- a. W przypadku szacowania cen progowych stwierdzono istotne rozbieżności między ceną szacowaną z zastosowaniem RSS i bez instrumentu podziału ryzyka, mimo iż uwzględnienie opcji RSS w modelu wpływa wyłącznie na koszt technologii wnioskowanej – w związku z czym zmiana tego parametru nie powinna wpływać na oszacowanie progowej ceny zbytu netto (która określa jaką cenę netto należy zapłacić za lek, aby koszt jego stosowania był równy progowi opłacalności) – w modelu wnioskodawcy CZN liczona dla wariantu z/bez RSS różni się dla prezentacji 30 mg i 153 mg odpowiednio [redacted] za opakowanie.

- b. Zgodnie z propozycją RSS przedstawioną przez wnioskodawcę: [redacted]

- c. W ramach walidacji przeprowadzonej przez Agencję stwierdzono, iż w arkuszu 'Cost Data for PL' dla wariantu „z RSS” w modelu utożsamiono urzędową cenę zbytu (UCZ) z ceną hurtową brutto (czy też urzędową cenę zbytu z marżą hurtową), ponoszoną przez świadczeniodawców zgodnie z art. 9. ustawy o refundacji (w komórkach G191:H191 oraz G192:H192 uwzględniono te same dane), gdzie w wariancie „bez RSS” parametry te różnicowano (poprawnie). Powyższe oznacza, że UCZ przedstawiona w modelu (określona jako maksymalna cena dla świadczeniodawcy) nie odpowiada CHB wskazanej w propozycji instrumentu podziału ryzyka (nie zawiera marży hurtowej = 6% **cenę zbytu netto**).

- d. Odpowiednia parametryzacja na podstawie wniosków z pkt. b-c – oszacowanie CZN, UCZ ($1,08 \cdot \text{CZN}$) i UCZ+marża ($\text{UCZ} + 0,06 \cdot \text{CZN}$).

- e. Następnie w arkuszu 'Deterministic Results' formuła odpowiadająca za oszacowanie progowej ceny zbytu netto w komórce I32 ($=('Cost\ Inputs_nonCART'\$J\$248*(1-('Deterministic\ Results'\!I30-PSA_WTP*'Deterministic\ Results'\!I29)/Engine!\$CR\$20)/1,08)/WYBIERZ(i_RSS;1;1,06)$), dla wariantu „bez RSS” poprawnie szacuje cenę progową, natomiast w wariancie „z RSS” po uwzględnieniu wartości maksymalnej jako CHB – kosztu technologii ponoszonego przez świadczeniodawcę – pogrubiona formuła błędnie koryguje wartość progową, nie stosując dzielnika 1,06 dla oszacowania CZN (szacuje wyłącznie CH).

- f. Wprowadzenie powyższych aktualizacji, w ocenie Agencji, usuwa powyższą niespójność dla cen progowych opartych na progu opłacalności.

- g. Oszacowanie progowej UCZ (formuła w arkuszu 'Deterministic Results' $=((H26*136-H27)/Engine!\$CR\$20+1)*Cost\ Inputs_nonCART'\$J\$248/WYBIERZ(i_RSS;1;1,06)$) na podstawie rankingu CUR (zgodnie z §5 ust. 6 pkt 3. Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych) można przeprowadzić dwójako:

- i. Korygując CHB o współczynnik 0,947368421 ($1/1,14*1,08$).

- ii. **Szacując cenę zbytu netto i dodając 8% VAT (lub cenę zbytu netto – zgodnie z nowym rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych z dnia 30.10.2023 r.); - wariant wybrany przez Agencję, w obliczeniach własnych przedstawiono odpowiednie oszacowania.**

Walidacja konwergencji

W ramach oceny konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych, w których oceniano terapię z zastosowaniem teklistamabu i komparatora.

W analizie uwzględniono dwie spośród trzech publikacji dla ramienia komparatora (pomalidomid i daratumumab), nie odnaleziono publikacji porównujących teklistamab.

Wyniki przeprowadzonych analiz (przedstawionych w rozdziale 6.2. AE wnioskodawcy) wskazują, iż wyniki zdrowotne w ramieniu ST wyrażone w QALY lub LY są zbliżone do otrzymanych w niniejszej analizie.

W ramach dodatkowego przeszkolenia analitycy Agencji odnaleźli na stronie szwedzkiej TLV (TLV 2023, tłumaczenie maszynowe z zastosowaniem DeepL⁷), w której przeprowadzono analizę ekonomiczną teklistamabu na podstawie tożsamości modelu decyzyjnego, również uwzględniono komparator ważony (składowymi koszyka były schematy: 50% KCd, 25% PVd, 25% PCd [C - zawierające cyklofosfamid]), leczenie kolejnych linii określono na podstawie badania LocoMMotion i danych podmiotu odpowiedzialnego, HSU zależne od czasu trwania terapii – część dotyczącą dawkowania technologii zakreślono.

Otrzymane wartości inkrementalne – LY = 1,94, QALY – 1,14, ICUR: 1 980 612 koron szwedzkich (ok. 775 tys. zł, bez korekty o parytet siły nabywczej).

Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej wnioskodawca uwzględnił abstrakt konferencyjny Utervall 2022 (retrospektywne badanie obserwacyjne). W publikacjach przeprowadzono ocenę skuteczności terapii teklistamabem u chorych leczonych w ramach programu wczesnego dostępu do leku w Szwecji.

Przedstawione dane, jak wskazał również wnioskodawca, nie pozwalają na porównanie wyników AE wnioskodawcy ze wskazanym abstraktem – głównym czynnikiem jest brak szczegółowych informacji w zakresie przeprowadzonego badania, mała wielkość grupy obserwacji (17 pacjentów).

W ramach walidacji zewnętrznej przedstawiono dodatkowe zestawienie wyników odnalezionych publikacjach dla ramienia komparatora.

Wyniki walidacji zewnętrznej przedstawiono w rozdziale 6.3. AE wnioskodawcy.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W poniższym rozdziale przedstawiono ceny progowe produktu leczniczego oszacowane przez Agencję po modyfikacji formuł w modelu. Oszacowania dotyczą wariantu podstawowego analizy – nie przeprowadzono uzupełniających oszacowań dla analizy wrażliwości.

Dodatkowo przeprowadzono oszacowania współczynników CUR dla wszystkich porównywanych technologii oraz odpowiednich cen progowych.

Oszacowanie cen progowych dla wariantu podstawowego po modyfikacji formuł (wariant z RSS)

Tabela 77. Zestawienie progowych cen dla analizowanej technologii po skorygowaniu formuł. (obliczenia Agencji)

CUR/CER	Prezentacja leku	Progowa cena zbytu netto	Progowa urzędowa cena zbytu (+8% VAT)
CUR	Tecvayli 30 mg		
	Tecvayli 153 mg		
CER	Tecvayli 30 mg		
	Tecvayli 153 mg		

Ranking CUR oraz oszacowanie cen progowych zgodnie z §5 ust. 6. pkt. 3 rozporządzenia ws. wymagań minimalnych

W poniższej tabeli przedstawiono ranking CUR w zależności od przyjętej technologii dla prezentacji 153 mg. Ceny progowe dla prezentacji 30 mg są odpowiednio niższe (identyczne wartości w przeliczeniu na 1 mg).

Tabela 78. Oszacowanie cen progowych w zależności od wyniku rankingu CUR dla prezentacji 153 mg (oszacowania Agencji)

Schemat leczenia	ICUR/ICER	CUR	Progowa CZN	Progowa UCZ (CZN+VAT)
Kd				
KRd				
DVd				
DRd				
EloPd				
IsaPd				
IRd				

⁷ <https://www.deepl.com/pl/translator/files> [dostęp: 21.12.2023 r.]

PVd				
Pd				
BP				

Zgodnie z powyżej przedstawionymi oszacowaniami najkorzystniejszy współczynnik CUR obserwowany jest w przypadku schematu BP, względem którego progowa cena zbytu / urzędowa cena zbytu produktu Tecvayli 153 mg wynosi odpowiednio [redacted] oraz [redacted]

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było określenie opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Tecvayli, preparatu zawierającego substancję czynną teklistamab, w postaci roztworu do wstrzykiwań, w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym, którzy spełniają kryteria proponowanego programu lekowego, tj. wcześniej leczonych co najmniej trzema liniami leczenia, w tym: inhibitorem proteasomu, lekiem immunomodulującym oraz przeciwciałem anty-CD38.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA) oraz analizy kosztów-efektywności (CEA), w których jako komparator uwzględniono terapię standardową (ST), obejmującą zbiór różnych terapii i schematów leczenia refundowanych w Polsce w populacji docelowej, które stanowią aktualną praktykę postępowania w Polsce.

W ocenie analityków Agencji **zachodzą** okoliczności art. 13. ust. 3. Ustawy o refundacji.

Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika (NFZ) oraz wspólnej. Nie przedstawiono wyników analiz z perspektywy społecznej.

Zaproponowano instrument podziału ryzyka – [redacted]

Zgodnie ze scenariuszem podstawowym współczynnik ICUR z perspektywy NFZ wyniósł [redacted] zł/QALY, wartość ta znajduje się [redacted] aktualnego progu opłacalności (190 380 zł/QALY).

Zaproponowano utworzenie nowej grupy limitowej dla wnioskowanej technologii.

Wnioskodawca przedstawił oszacowanie progowych cen zbytu netto (CZN):

- Tecvayli 30 mg [redacted] zł/opak.;
- Tecvayli 153 mg [redacted] zł/opak.;

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje na silne zróżnicowanie wyników względem zakresu wartości określających skuteczność technologii wnioskowanej i komparatora.

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy obarczona jest szeregiem założeń i ograniczeń, w szczególności:

- Konstrukcją modelu, który został sparametryzowany na podstawie badania jednoramiennego i porównań pośrednich
- Przeprowadzeniem porównania z komparatorem określonym jako terapia standardowa, w skład której włączono technologie o prawdopodobnie zróżnicowanej skuteczności (chemioterapia, schematy celowane 2/3 składnikowe) ważne udziałem w rynku, który może nie odpowiadać danym rynkowym..
- Uwzględnieniem użyteczności stanów zdrowia o ograniczonej wartości wnioskowania dla lokalnych warunków epidemiologicznych;
- Niska jakość danych literaturowych, m. in. brak szczegółowej charakterystyki publikacji dotyczących analiz ekonomicznych oraz źródeł HSU.

Wyniki walidacji konwergencji z innymi analizami ekonomicznymi dla ocenianego problemu zdrowotnego oraz technologii pozwalają na wyciągnięcie zbieżnych wniosków dotyczących efektywności kosztowej terapii.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych teklistamabu (Tecvayli) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym (MM, ang. multiple myeloma), którzy przebyli wcześniej co najmniej trzy linie leczenia, w tym wcześniejsze leczenie inhibitorem proteasomu, lekiem immunomodulującym oraz przeciwciałem anty-CD38, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu, spełniający kryteria wnioskowanego programu lekowego.

Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym (MM, ang. multiple myeloma), którzy przebyli co najmniej trzy linie leczenia, w tym wcześniejsze leczenie inhibitorem proteasomu, lekiem immunomodulującym oraz przeciwciałem anty-CD38, u których wystąpiła progresja choroby w trakcie ostatniej linii leczenia.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy:

- płatnika publicznego oraz
- wspólnej płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

Koszty pacjentów stanowią znikomą część całkowitych kosztów NFZ ponoszonych na leczenie analizowanej jednostki chorobowej. Wyniki z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki wnioskodawca uznał jako wyniki dodatkowe.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy począwszy od 1 stycznia 2024 roku.

Kluczowe założenia

W scenariuszu istniejącym założono, że produkt leczniczy Tecvayli nie będzie finansowany ze środków publicznych w docelowej populacji chorych. Pacjenci stosują refundowane schematy terapii standardowej ST (ang. standard treatment) w ramach PL B.54: Pd, PVd, Kd, KRd, IRd, EloPd, DVd, DRd, IsaPd oraz chemioterapii standardowej w tym BP.

W scenariuszu nowym założono, że produkt leczniczy Tecvayli będzie finansowany ze środków publicznych w docelowej populacji chorych w ramach proponowanego programu lekowego.

Kategoria odpłatności i kwalifikacja do grupy limitowej

Założono, że w Tecvayli będzie finansowany w ramach odrębnej grupy limitowej.

Analiza wrażliwości

Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja docelowa

W celu wyznaczenia liczby pacjentów z MM kwalifikujących się do leczenia TEC, w analizie uwzględniono następujące źródła danych:

- dane pochodzące ze Statystyk NFZ dotyczące liczby pacjentów w PL B.54 leczonych daratumumabem,
- dane NFZ przedstawione w raporcie Szpiczak plazmocytowy, dotyczące schematów chemioterapii wykorzystywanych jako pierwszy schemat leczenia rozpoznanych pacjentów,
- analizę wpływu na budżet dla leku Darzalex (BIA Darzalex 2021),
- badanie CASTOR dla DARA w schemacie DVd,
- badania z rzeczywistej praktyki klinicznej dla MM (Yong 2016, Coriu 2018, Hajek 2018, Bruno 2020).

Podczas szacowania liczebności populacji docelowej uwzględniono konieczność zastosowania co najmniej 3 linii leczenia oraz stan sprawności ECOG 0-1. Ponadto zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego, aby możliwe było zastosowanie TEC, pacjent musi zastosować schemat leczenia, w skład którego wchodzi następujące klasy leków:

- inhibitor proteasomu (bortezomib, karfilzomib, iksazomib),
- lek immunomodulujący (talidomid, lenalidomid, pomalidomid),
- przeciwciało anti-CD38 (daratumumab, izatuksymab).

Zdaniem Wnioskodawcy: „Pozostałe kryteria włączenia cechują się wyższym stopniem szczegółowości, w konsekwencji brak jest danych pozwalających na ich uwzględnienie. Niemniej jednak nie wydaje się, aby kryteria te stanowiły istotne zawężenie liczebności populacji, a ich pominięcie stanowi podejście konserwatywne. Ponadto kryteria te w sposób pośredni są uwzględnione przy określeniu udziałów TEC i alternatywnych opcji.” (BIA Wnioskodawcy rozdz. 2.5).

Oszacowanie liczebności populacji docelowej Wnioskodawca przeprowadził w następujących krokach:

- Oszacowano prognozowaną liczbę pacjentów przerywających leczenie DARA w latach 2023-2025.
- Pacjentów przerywających leczenie DARA i potencjalnie kwalifikujących się do leczenia TEC podzielono na 4 grupy:
 - a. pacjenci stosujący schemat DVd w 2 linii, u których wcześniej zastosowano TAL w 1 linii,
 - b. pacjenci stosujący schemat DVd w 2 linii, u których wcześniej nie zastosowano TAL w 1 linii,
 - c. pacjenci stosujący schemat DVd w 3 linii,
 - d. pacjenci stosujący schemat DVd w 4 linii.
- Określono odsetki pacjentów leczonych schematem DVd według linii leczenia.
- Określono odsetek osób żyjących wśród przerywających leczenie DVd.
- Określono prawdopodobieństwo kontynuowania leczenia w kolejnej linii po przerwaniu leczenia DVd.
- Określono odsetki pacjentów przechodzących do kolejnych linii leczenia.
- Określono odsetek pacjentów ze stanem sprawności w skali ECOG 0-1.

Liczba pacjentów stosujących DARA

Do oszacowania liczebności populacji punktem wyjścia była liczba pacjentów leczonych schematem DVd w programie lekowym B.54, przedstawiona w BIA Wnioskodawcy w rozdz. 2.5.1 w tabeli 7. Wnioskodawca przyjął, że zastosowanie schematu DVd w 3 lub 4 linii leczenia jednoznacznie było ze spełnieniem kryteriów kwalifikacji do leczenia TEC w zakresie zastosowanych uprzednio terapii, a szczegółowy opis tych założeń przedstawiono w BIA Wnioskodawcy w rozdz. 2.5. Do stycznia 2023 roku jedynym finansowanym przeciwciałem anti-CD38 był daratumumab (DARA) stosowany w schemacie DVd (BIA Wnioskodawcy rozdz. 2.5).

Liczba pacjentów rozpoczynających leczenia DARA

Na podstawie danych ze Statystyk NFZ obliczono średnią liczbę pacjentów rozpoczynających miesięcznie leczenie DARA, wykorzystując dane dotyczące liczby nowych pacjentów z okresu 12 miesięcy (01.2022 – 12.2022 – najbardziej aktualny okres, dla którego dostępne są dane). Średnio w miesiącu leczenie DARA rozpoczyna [redacted] pacjentów.

Tabela 80. [redacted]

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

Źródło: BIA Wnioskodawcy rozdz. 2.5.1.2; *Średnią liczbę pacjentów rozpoczynających miesięcznie leczenie DARA obliczono, wykorzystując dane dotyczące liczby nowych pacjentów z okresu 12 miesięcy (01.2022 – 12.2022 – najbardziej aktualny okres, dla którego dostępne są dane) na podstawie tabeli 8 BIA Wnioskodawcy rozdz. 2.5.1.2.

Liczba pacjentów przerywających leczenie DARA

Średni miesięczny odsetek pacjentów przerywających leczenia DARA określono na podstawie danych pochodzących ze Statystyk NFZ dotyczących skumulowanej liczby pacjentów przyjmujących DARA w ramach programu lekowego B.54 w przedziałach czasowych w okresie od 07.2019 do 12.2022 oraz na podstawie liczby pacjentów w PL stosujących DARA w poszczególnych miesiącach. Oszacowano, że średniomiesięczne przerywanie leczenia DARA w okresie 01.2022 – 12.2022 wynosi [redacted]

[redacted] (BIA Wnioskodawcy rozdz. 2.5.1.3). Szczegółowe oszacowania liczby pacjentów przerywających leczenie DARA, przedstawiono w BIA Wnioskodawcy rozdz. 2.5.1.

Podział pacjentów względem linii leczenia

[redacted] Szczegóły dotyczące oszacowań znajdują się w BIA Wnioskodawcy rozdz. 2.5.2.1.

Tabela 81. [redacted]

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

Źródło: BIA Wnioskodawcy rozdz. 2.5.2.1

Na podstawie raportu NFZ 2019 - Szpiczak plazmocytowy (mnogi), oszacowano udział schematu chemioterapii zawierającej TAL wśród wszystkich schematów z BOR wykorzystywanych jako pierwszy schemat leczenia (zastosowanie schematu z BOR w pierwszej linii jest jednym z kryteriów kwalifikacji do leczenia DVd w 2 linii). Udział pacjentów, u których zastosowanym schematem chemioterapii był VTd, zawierający BOR i TAL wyniósł 42%. Udział schematów niezawierających TAL wyniósł 58%.

Tabela 82. Schematy chemioterapii wykorzystywane jako pierwszy schemat leczenia rozpoznanych pacjentów z MM – raport NFZ 2019

Schemat	Liczba pacjentów (łącznie), dla których dany schemat był pierwszym schematem leczenia*	Odsetek schematów chemioterapii zawierającej BOR**
VTd	435 (28%)	42%
VCd	252 (16%)	24%
CTd	200 (13%)	-

MPV	173 (11%)	17%
Vd	165 (11%)	17%
MPT	93 (6%)	-
Pozostałe[^]	210 (14%)	-

Źródło: BIA Wnioskodawcy rozdz. 2.5.2.1; * raport NFZ 2019 "Szpiczak plazmocytowy (mnogi). Ocena jakości informacyjnej rejestru kontraktowego"; ^ W przypadku części pacjentów zastosowano schematy sklasyfikowane jako „pozostałe”, a zatem mogły one zawierać również BOR i/lub TAL (ze względu na brak możliwości określenia szczegółowo składu tych schematów zostały one pominięte w obliczeniach); ** wybrano z kolumny pierwszej tylko schematy chemioterapii, które zawierają BOR i przeskalowano odsetki im odpowiadające.

Wnioskodawca wskazał, że „Przyjęte odsetki wyznaczające podział populacji pacjentów przerywających leczenie DARA względem linii leczenia odnoszą się do liczby pacjentów leczonych DVd, nie zaś do liczby przerywających leczenie tym schematem. Biorąc pod uwagę, że czas trwania leczenia schematem DVd w ramach 3-4 linii jest krótszy niż w ramach 2 linii, faktyczne odsetki odnoszące się do liczby przerywających terapię mogą być nieco inne (wyższy udział 3 i 4 linii w stosunku do 2 linii). Niemniej jednak brak jest danych pozwalających na określenie podziału pacjentów w odniesieniu do liczby pacjentów przerywających leczenie”. (BIA Wnioskodawcy rozdz. 2.5.2.3).

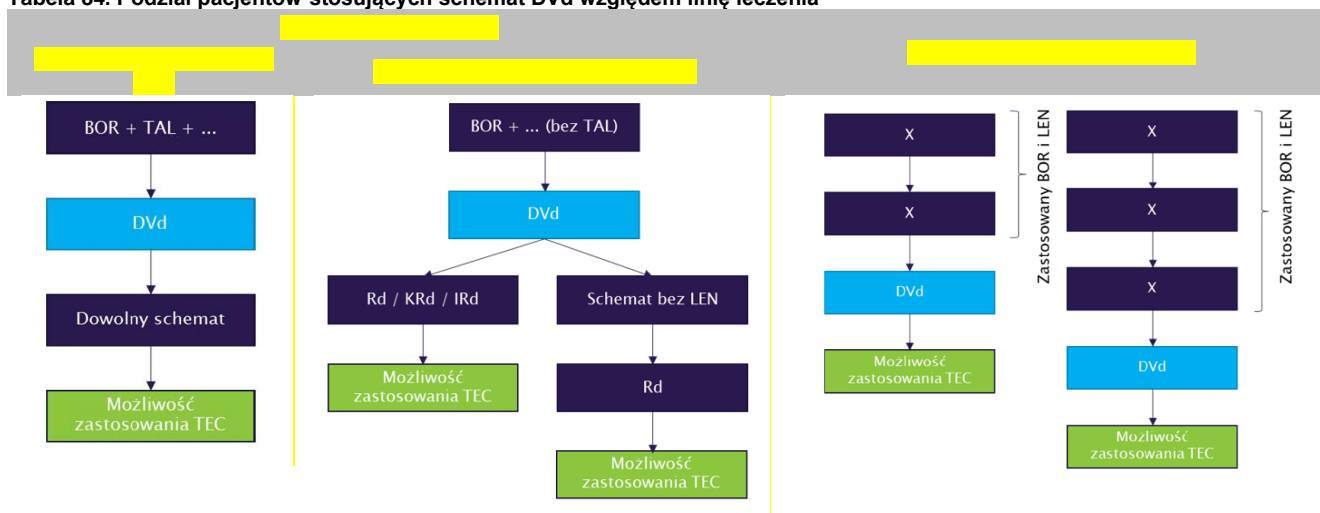
Tabela 83. Podział pacjentów względem linii leczenia – wartości przyjęte w analizie

Źródło: BIA Wnioskodawcy rozdz. 2.5.2; Przyjęte odsetki wyznaczające podział populacji pacjentów przerywających leczenie DARA względem linii leczenia odnoszą się do liczby pacjentów leczonych DVd, nie zaś do liczby przerywających leczenie tym schematem

Przeptyw pacjentów na kolejne linie po przerywaniu leczenia DARA

Po przerwaniu leczenia DARA, wnioskodawca określił przeptyw pacjentów na kolejne linie. Wnioskodawca założył, że: „W zakresie stosowania IMiD w 1 linii leczenia, w rozważanej ścieżce pacjentów uwzględniono jedynie stosowanie TAL, pominięto natomiast stosowanie LEN na tym etapie leczenia. Biorąc pod uwagę, że analizowane dane historyczne dotyczące terapii DARA obejmują okres do końca 2022 r., a LEN w 1 linii leczenia dostępny jest od marca 2022 r., ewentualna liczba pacjentów stosujących LEN w 1 linii terapii, a następnie stosujących DARA w 2 linii i przerywających tę terapię w 2022 r. jest niewielka (ze względu na krótkie okienko czasowe wynoszące 10 miesięcy mało prawdopodobne jest przejście w takim okresie przez 2 linie leczenia obejmujące zarówno LEN jak i DARA).” (BIA Wnioskodawcy rozdz. 2.5).

Tabela 84. Podział pacjentów stosujących schemat DVd względem linii leczenia



Źródło: BIA Wnioskodawcy rozdz. 2.5; Leczenie DARA (w schemacie DVd) w 2 linii możliwe jest wśród pacjentów, u których zastosowano jedną linię leczenia, obejmującą BOR oraz przeszczepienie komórek macierzystych.

W celu analizy przepływu pacjentów na kolejne linie leczenia po przerwaniu leczenia DARA, oszacowano parametry przedstawione w tabeli.

Tabela 85. Parametry do oszacowania populacji docelowej

[redacted]		[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] (Yong 2016, Coriu 2018 , Hajek 2018 oraz Bruno 2020)
	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	
[redacted]		[redacted]	[redacted]

Źródło: BIA Wnioskodawcy rozdz. 2.5.3

Oszacowanie populacji docelowej dla określonych grup pacjentów

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

Szczegóły dotyczące oszacowań znajdują się w BIA Wnioskodawcy rozdz. 2.5.4.

Stan sprawności ECOG

Średni ważony odsetek pacjentów ze statusem ECOG 0-1 wyniósł 63%. Oszacowanie odsetka pacjentów ze stanem sprawności ECOG 0-1 przedstawiono w BIA Wnioskodawcy w rozdz. 2.5.5 .

Wzrost liczebności populacji docelowej

[redacted] przedstawiono w BIA Wnioskodawcy w rozdz. 2.5.6, natomiast oszacowanie [redacted] przedstawiono w BIA Wnioskodawcy w rozdz. 2.5.8.

Oszacowanie populacji docelowej - podsumowanie

Tabela 86. Oszacowanie populacji docelowej

Parametr	Wartość				Źródło
[redacted]	[redacted]				Statystyki NFZ
Podział pacjentów względem linii leczenia	Podział pacjentów względem linii leczenia				
	Parametr	Odsetek	Liczba pacjentów		BIA Darzalex 2021, Raport NFZ 2019 Szpiczak plazmocytowy
			I rok	II rok	
	Pacjenci przerywający DARA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	Pacjenci po DVd w 2 linii	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
• po TAL w 1 linii	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
• bez TAL w 1 linii	[redacted]	[redacted]	[redacted]		

Parametr	Wartość			Źródło	
	Pacjenci po DVd w 3 linii	■	■	■	
	Pacjenci po DVd w 4 linii	■	■	■	
Przeptyw pacjentów na kolejne linie leczenia	Dane dotyczące przechodzenia pacjentów do kolejnych linii leczenia na podstawie zagranicznych rejestrów (Yong 2016, Coriu 2018, Hajek 2018, Bruno 2020)			Dane z rzeczywistej praktyki klinicznej (Yong 2016, Coriu 2018, Hajek 2018, Bruno 2020)	
	■	■	Źródło		
	■	■	Yong 2016, Coriu 2018, Hajek 2018		
	■	■	Yong 2016, Coriu 2018, Hajek 2018, Bruno 2020		
	■	■	Yong 2016, Coriu 2018, Hajek 2018, Bruno 2020		
	■	■	Yong 2016, Coriu 2018, Hajek 2018, Bruno 2020		
	■	■	Hajek 2018, Bruno 2020		
	■	■	Hajek 2018		
	■	■	Hajek 2018		
Stan sprawności ECOG 0-1	63%			Dane z rzeczywistej praktyki klinicznej (Hajek 2018, Despiegel 2018, Englhard 2020)	
■	■			Założenie Wnioskodawcy	
■	■			Opinia ekspertów	
■	Oszacowanie liczebności populacji docelowej			Prognoza w oparciu o powyższe dane	
	■	■	■		
	■	■	■		
	■	■	■		
	■	■	■		
	■	■	■		

źródło: BIA Wnioskodawcy rozdz. 1.4; *

^ na podstawie BIA Wnioskodawcy w rozdz. 2.5 „Sytuacja refundacyjna w szpiczaku mnogim zmieniła się wraz z 1 stycznia 2023 roku, od kiedy zaczął obowiązywać zmodyfikowany program leczenia tej jednostki chorobowej. Zmiany wprowadzone w 2023 roku dotyczą poszerzenia wskazań refundacyjnych dla obecnie dostępnych terapii oraz dodania do programu nowych schematów, tj.: objęcie refundacją schematu DVTd (daratumumab, bortezomib, talidomid, deksametazon) w 1 linii leczenia pacjentów kwalifikujących się do ASCT, poszerzenie wskazania dla schematu DVd oraz objęcie refundacją schematu DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon) w 2-4 linii leczenia, objęcie refundacją schematu EloPd (elotuzumab, pomalidomid, deksametazon) w 3 i kolejnych liniach leczenia, objęcie refundacją schematu IsaPd (izatuzymab, pomalidomid, deksametazon) w 3 i kolejnych liniach leczenia.”

Udziały

Na podstawie opinii ekspertów klinicznych ankietowanych przez wnioskodawcę, określono udziały schematów refundowanych w ramach PL B.54 oraz w ramach chemioterapii, wchodzących w skład ST.

Udziały TEC w analizie podstawowej oszacowano wykorzystując średnią wartość wskazaną przez ekspertów dla TEC, zakładając, że zostanie ona osiągnięta w 2 roku refundacji. Badania ankietowe przeprowadzono w październiku 2023 r. i zaprezentowano w BIA Wnioskodawcy w rozdz. A.3.

■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■

źródło: BIA Wnioskodawcy rozdz. 2.6

Koszty

Dane kosztowe w zakresie ceny TEC, określono w oparciu o informacje uzyskane od Wnioskodawcy i dane zaczerpnięte z analizy ekonomicznej. W analizie podstawowej uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty terapii TEC:
 - koszt leku,
 - koszt podania,
- koszty terapii standardowej ST:
 - koszty leków,
 - koszt podania,
- pozostałe koszty:
 - koszt monitorowania,
 - koszt leczenia zdarzeń niepożądanych,
 - koszt kolejnej linii,
 - koszt monitorowania po progresji,
 - koszt opieki terminalnej.

Koszt terapii TEC

Koszt terapii ST

Koszty ST w poszczególnych cyklach zaczerpnięto z modelu ekonomicznego, gdzie podczas ich wyliczania uwzględniono dawkowanie oraz udziały poszczególnych substancji. Koszty podania ST uwzględniono w obliczeniach, analogicznie jak koszty leków wchodzących w skład ST, poprzez wykorzystanie obliczonych kosztów podania w kolejnych cyklach z modelu ekonomicznego.

Kosztami różnicującymi wyniki z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej przy uwzględnieniu współpłacenia za leki, są koszty deksametazonu i prednizonu stosowanych w ramach ST oraz w schematach kolejnych linii. Uwzględnione koszty pacjentów stanowią znikomą część całkowitych kosztów NFZ ponoszonych na leczenie analizowanej jednostki chorobowej i w związku z tym wyniki z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki wnioskodawca uznał jako wyniki dodatkowe (BIA Wnioskodawcy rozdz. 2.3).

Tabela 90. Jednostkowe koszty substancji stosowanych w ramach schematów ST uwzględnione w analizie, zł

Substancja	Koszt za 1 mg	
	NFZ	NFZ + pacjent
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
• [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
• [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
• [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
• [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]				
• [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
• [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
• [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
• [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
• [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
• [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
• [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
• [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
• [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]				
• [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
• [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
• [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
• [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
• [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
• [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
• [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
• [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
• [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

źródło: BIA Wnioskodawcy rozdz. 3.





•				
•				
•				
•				
•				
•				
•				
•				
•				
•				
•				
•				
•				
•				
•				

źródło: BIA Wnioskodawcy rozdz. A.1.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy



Tabela 95. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Liczebność populacji docelowej wyznaczono na podstawie danych: ze Statystyk NFZ dotyczących liczby pacjentów leczonych daratumumabem w programie lekowym B.54, badań klinicznych i literatury oraz opinii ekspertów. Analiza wpływu na budżet nie zawiera wariantu, w którym liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych epidemiologicznych. Wnioskodawca wskazał, że „brak jest możliwości wiarygodnego oszacowania liczebności populacji w oparciu o badania epidemiologiczne”. Komentarz w rozdziale 6.3.1 Ocena modelu wnioskodawcy
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Horyzont analizy zgodny z wymaganiami ustawowymi oraz Rozporządzeniem MZ
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Komentarz w rozdziale 6.3.1 Ocena modelu wnioskodawcy

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	W BIA wnioskodawca wskazał jako komparator terapię aktualnie stosowane w 4 linii i kolejnych liniach, które są refundowane w programie lekowym B.54 (schematy Pd, PVd, Kd, KRd, IRd, EloPd, DRd, DVd, IsaPd) oraz chemioterapię standardową BP. W BIA nie uwzględniono schematu Rd, zatem należy uznać, iż analizy wnioskodawcy nie są spójne pod względem doboru komparatorów.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Dane dotyczące praktyki klinicznej zostały przedstawione w rozdziale 3.3.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym roczna wielkość dostaw, wyrażona w liczbie opakowań leku Tecvayli   Na podstawie modelu BIA dostawy liczby opakowań leku Tecvayli  <ul style="list-style-type: none">  Oszacowania wielkości przyszłej sprzedaży w odniesieniu do liczby opakowań różnią się wartościami w modelu BIA i we wniosku refundacyjnym.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Komentarz w rozdziale 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Komentarz w Rozdziale 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 6.3.2

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej wynosi 
W scenariuszu nowym liczba pacjentów z populacji docelowej, którzy rozpoczną leczenie teklistamabem wyniesie  Liczebność populacji docelowej wyznaczono na podstawie danych: ze Statystyk NFZ dotyczących liczby pacjentów leczonych daratumumabem w programie lekowym B.54, badań klinicznych i literatury oraz opinii polskich ekspertów. Do oszacowania liczebności populacji docelowej, punktem wyjścia była liczba pacjentów leczonych schematem DVd w programie lekowym B.54. Dane te są spójne z danymi uzyskanymi na podstawie bazy SWIAD oraz Statystyki NFZ. Oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadzono wykorzystując dane pochodzące m.in. z BIA Darzalex 2021, badania CASTOR 2016 dla schematu DVd oraz badania z rzeczywistej praktyki klinicznej dla MM. Należy podkreślić, że BIA Darzalex 2021 jest analizą wpływu na budżet przygotowaną na potrzeby wniosku refundacyjnego dla leku Darzalex (nr OT.4231.63.2021 oraz nr OT.4231.65.2021).

Ograniczeniem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie populacji docelowej, które przeprowadzono w oparciu o dane NFZ dotyczące liczby pacjentów przerywających leczenie daratumumabem, natomiast brak jest danych NFZ pozwalających na precyzyjne określenie pozostałych kryteriów niezbędnych do oszacowania liczby pacjentów spełniających kryteria populacji docelowej, w szczególności wnioskodawca wskazał, że nie było możliwe określenie historii leczenia pacjentów poszczególnymi schematami oraz aktualnej linii leczenia pacjentów

Należy podkreślić, że wnioskodawca przedstawił aktualną liczbę pacjentów biorących udział w programie lekowym B.54, na podstawie AOTMiT AWA Kyprolis (karfilzomib) nr OT.4231.63.2022 dotyczącej leczenia chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego z wykorzystaniem skojarzonego leczenia karfilzomibem, lenalidomidem i deksametazonem pacjentów ze stanem sprawności wg ECOG 0-2, u których zastosowano co najmniej jedną i nie więcej niż trzy poprzedzające linie leczenia. Należy podkreślić, że ta populacja nie dotyczy linii leczenia w analizowanym wskazaniu w niniejszym opracowaniu. Liczbę pacjentów biorących udział w programie lekowym B.54 na podstawie AWA Kyprolis 2023 nr OT.4231.63.2022 zaprezentowano w BIA Wnioskodawcy rozdz. 1.2.1 i przedstawiono poniżej. Powyższe dane są spójne z danymi uzyskanymi na podstawie danych na podstawie Statystyki NFZ.

Tabela 97. Liczba pacjentów biorących udział w programie lekowym B.54 (dane na podstawie AWA Kyprolis 2023 nr OT.4231.63.2022)

Parametr	2018	2019	2020	2021	2022
Liczba pacjentów w programie lekowym B.54	1 662	2 213	2 481	2692	3401

Źródło: BIA Wnioskodawcy rozdz. 1.2.1

Liczbę pacjentów leczonych poszczególnymi lekami w ramach programu lekowego B.54 oraz leczonych bortezomibem w ramach katalogu chemioterapii na podstawie AWA Kyprolis 2023 nr OT.4231.63.2022, zaprezentowano w BIA Wnioskodawcy rozdz. 1.2.1 i przedstawiono poniżej. Powyższe dane są spójne z danymi uzyskanymi na podstawie bazy SWIAD, istnieją jedynie niewielkie rozbieżności.

Tabela 98. Liczba pacjentów leczonych poszczególnymi lekami w ramach programu lekowego B.54 oraz leczonych bortezomibem w ramach katalogu chemioterapii

Lek	schemat	2018	2019	2020	2021	2022	I poł. 2023 roku
Lenalidomid	Rd 1L RVd1L Rd 2L+ KRd 2L+ IRd 3L+	1 633	1 950	2032	2 126	2613	-
Pomalidomid	Pd 3L+, PVd 2-4L EloPd 3L+	65	411	427	381	399	362
Daratumumab	DVTd 1L DVd 2L DRd 2L ASCT 3-4L	-	97	296	403	494	1002
Karfilzomib	KRd 2L+ Kd 2-4L	-	59	157	286	492	326
Iksazomib	IRd 3L+	-	-	-	30	59	74
Elotuzumab	EloPd 3L+	-	-	-	-	-	121
Izatuksymab	IsaPd 3L+	-	-	-	-	-	-
Bortezomib (w ramach katalogu chemioterapii)	-	2761	2 872	2 839	1 775 [^]	-	-

Źródło: BIA Wnioskodawcy rozdz. 1.2.1; [^] Dane za rok 2021 obejmują tylko pierwsze półrocze tj. od początku stycznia do końca czerwca; L - linia leczenia; * Finansowanie leczenia z wykorzystaniem lenalidomidu w 1 linii (schemat RVd i Rd) lub kolejnych liniach (schemat Rd) w ramach PL B.54 obowiązywało do grudnia 2022 roku. Od 1 stycznia 2023 roku lenalidomid jest refundowany w ramach katalogu chemioterapii (Załącznik C84.; Finansowanie leczenia z wykorzystaniem pomalidomidu (schemat Pd) w ramach PL B.54 obowiązuje od listopada 2018 roku, a finansowanie pomalidomidu w ramach schematu PVd od marca 2022 roku; Finansowanie leczenia daratumumabu (schemat DVd) oraz karfilzomibu (schemat KRd) w ramach PL B.54 obowiązuje od lipca 2019 roku; Finansowanie karfilzomibu (Kd) i iksazomibu (IRd) w ramach PL B.54 obowiązuje od maja 2021 roku; e) Finansowanie elotuzumabu w ramach PL B.54 obowiązuje od stycznia 2023 roku; f) Finansowanie izatuksymabu - ramach PL B.54 obowiązuje od stycznia 2023 roku.

Oszacowania wielkości przyszłej sprzedaży w odniesieniu do liczby opakowań różnią się wartościami w modelu BIA i we wniosku refundacyjnym.

Ograniczeniem analizy jest zakres komparatorów z jakim dokonano porównania. W ramach BIA nie uwzględniono schematu Rd, zatem należy uznać, iż analizy wnioskodawcy nie są spójne pod względem doboru komparatorów.

Ograniczenia analizy wskazane przez Wnioskodawcę (BIA Wnioskodawcy rozdz. 7)

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

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, zakładając zmienność najbardziej istotnych parametrów. Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości zostały przedstawione w BIA Wnioskodawcy w rozdz. 2.9 i w tabeli poniżej. Dane dotyczące zakresu zmienności poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem przedstawiono w aneksie Wnioskodawcy w rozdz. A.2.

Tabela 99. Zestawienie wariantów analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach	
		I rok	II rok
Liczebność populacji docelowej	A0	■	■
	A1	■	■
	A2	■	■
	A3	■	■
	A4	■	■
Rozpowszechnienie schematów stosowanych w ramach ST (na podstawie opinii ekspertów)	B0	■	
	B1	■	
	B2	■	
Rozpowszechnienie TEC (liczba pacjentów przyjmujących TEC)	C0	■	■
	C1	■	■
	C2	■	■

Źródło: BIA Wnioskodawcy rozdz. A.2.1

Wyniki analizy wrażliwości w wariantcie podstawowym przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 100. Wydatki inkrementalne w wariantcie podstawowym z perspektywy płatnika publicznego - analiza wrażliwości (mln zł)

Parametr	■	■	■
----------	---	---	---

		■	+	■	+	■	+	■	+
Liczebność populacji docelowej	■	■		■		■		■	
	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Rozpowszechnienie schematów stosowanych w ramach ST (na podstawie opinii ekspertów)	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Rozpowszechnienie TEC (liczba pacjentów przyjmujących TEC)	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■


Źródło: *BIA Wnioskodawcy rozdz. A.2.; ^obliczenia własne Agencji (zmiana procentowa wyników analizy wrażliwości względem wyników analizy podstawowej)

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

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

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych teklistamabu (Tecvayli) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym (MM, ang. multiple myeloma), którzy przebyli wcześniej co najmniej trzy linie leczenia, w tym wcześniejsze leczenie inhibitorem proteasomu, lekiem immunomodulującym oraz przeciwciałem anti-CD38, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu, spełniający kryteria wnioskowanego programu lekowego.



Ograniczenia analizy wpływu na budżet stanowią ograniczenia analizy klinicznej i ekonomicznej. Istnieje niepewność oszacowania liczebności pacjentów oraz udziałów schematów w związku z dynamicznymi zmianami w refundacji leków stosowanymi w leczeniu szpiczaka mnogiego w Polsce.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy jest wskazanie oszczędności pozwalających na pokrycie wydatków płatnika publicznego związanych z podjęciem pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych teklistamabu (Tecvayli) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym (MM, ang. multiple myeloma), którzy przebyli wcześniej co najmniej trzy linie leczenia, w tym wcześniejsze leczenie inhibitorem proteasomu, lekiem immunomodulującym oraz przeciwciałem anti-CD38, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu, spełniający kryteria wnioskowanego programu lekowego.

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca przedstawił następującą propozycję:

(AR Wnioskodawcy rozdz. 3).

Tabela 101.

Źródło: AR Wnioskodawcy rozdz. 3

Tabela 102.

Źródło: AR Wnioskodawcy rozdz. 3

Zaproponowane przez wnioskodawcę rozwiązanie racjonalizacyjne spowoduje uzyskanie dodatkowych oszczędności płatnika w wysokości około

Tabela 103. Podsumowanie analizy racjonalizacyjnej (mln zł)

Źródło: AR Wnioskodawcy rozdz. 4

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi do programu lekowego

Schemat IsaPd nie został uwzględniony w projekcie propozycji PL B.54. Wnioskodawca wskazał, że „Projekt programu lekowego podlegał konsultacjom przed 1.07.2023 r., tj. przed ostatnimi zmianami w programie B.54, obejmującymi m.in. objęcie refundacją schematu IsaPd. W toku procesu akceptacji treści uzgodnionego programu lekowego nie została wskazana konieczność aktualizacji uzgodnionej treści programu o zmiany w refundacji w programie lekowym B.54, które miały miejsce od 1.07.2023 r. W analizie wpływu na budżet uwzględniono schemat IsaPd, ze względu na aktualizację dokumentu przeprowadzoną na dzień 31 października 2023 r. (a więc gdy IsaPd był już refundowany w programie B.54) w związku z zarejestrowaniem w sierpniu 2023 roku przez EMA nowego schematu dawkowania produktu leczniczego Tecvayli. W konsekwencji, schemat IsaPd stanowił najdroższą opcję spośród schematów wchodzących w skład terapii standardowej i został przyjęty w wariantcie maksymalnym kosztu terapii standardowej.”

Dodatkowa prośba ze zlecenia kierowana do Agencji:

Minister w zleceniu zwrócił się do Agencji „z prośbą o ocenę, czy wymienione wskaźniki skuteczności terapii w części »Monitorowanie programu lekowego« uzgodnionego programu lekowego, tj. projektu programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozy (ICD -10: C90.0)” z dołączoną wnioskowaną terapią, są wystarczające w celu oceny skuteczności terapii refundowanych w ramach ww. programu., a jeśli nie, to proszę o wskazanie dodatkowych wskaźników, które mogłyby zostać zastosowane w przypadku ww. terapii.”

Biorąc pod uwagę zakres parametrów ocenianych w badaniach klinicznych oraz wytyczne praktyki klinicznej można uznać, że wskaźniki efektywności terapii wymienione w częściach »3. Monitorowanie skuteczności leczenia« oraz »4. Monitorowanie programu« w programie lekowym są właściwe.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

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

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 07.12.2023 przy zastosowaniu słów kluczowych: *tecvayli*, *teclistamab*, *multiple myeloma*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono dokument HAS 2023a, w którym opisano opinię korzystną dla refundacji (fr. avis favorable au remboursement). W większości instytucji ocena jest w trakcie lub odnotowano brak rekomendacji ze względu na brak wniosku (NICE 2023, AWMSG). Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 104. Rekomendacje refundacyjne dla Tecvayli (teclistamab)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
AWMSG 2023	Monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, u których wykazano progresję choroby podczas ostatniej terapii	Odstąpiono od oceny ze względu na ocenę NICE.
CADTH 2023	Leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym MM po co najmniej 3 liniach leczenia, w tym inhibitor proteasomu, lek immunomodulujący i przeciwciało anti-CD38, u których wykazano progresję choroby podczas ostatniej terapii	Ocena w trakcie
G-Ba 2023, IQWIG 2023	Dorośli z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym immunomodulator, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, a podczas ostatniej terapii doświadczyli progresji choroby.	G-Ba 2023: Ocena w trakcie. IQWIG 2023: Dodatkowa korzyść nie została udowodniona
HAS	W monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym środek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, u których doszło do progresji choroby podczas ostatniego leczenia, kiedy wyczerpano wszystkie możliwości terapeutyczne (z wyłączeniem terapii komórkowych), za radą multidyscyplinarnego spotkania konsultacyjnego (fr. RCP).	<ul style="list-style-type: none"> • HAS 2023a – opinia korzystna dla refundacji (fr. Avis favorable au remboursement). - Biorąc pod uwagę brak solidnych metodologicznie danych porównawczych, nie można określić miejsca TECVAYLI (teclistamab) w porównaniu z innymi dostępnymi alternatywami terapeutycznymi. - Rzeczywiste korzyści ze stosowania leku TECVAYLI (teclistamab, roztwór do wstrzykiwań 10 mg/ml lub 90 mg/ml) są znaczące we wskazaniu MM. - Komisja uważa, że przy obecnym stanie danych i w oczekiwaniu w szczególności na wyniki randomizowanego badania III fazy MajesTEC-3, TECVAYLI (teclistamab) nie zapewnia żadnej poprawy rzeczywistych korzyści (ASMR V) we wskazaniu. • HAS 2023b – Odnowienie decyzji o wczesnym dostępie (wrzesień 2023,). • HAS 2022 – Decyzja o wczesnym dostępie (wrzesień 2022,) Komitet ds. Przejrzystości (fr. CT) uznał, że:

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>- Wskazanie, o którym mowa we wniosku, stanowi poważną, rzadką chorobę powodującą niesprawność. Szpiczak może być odpowiedzialny za bolesną chorobę kości, prawdopodobnie związaną z hiperkalcemią lub uciskowymi powikłaniami neurologicznymi (uszkodzenie rdzenia kręgowego lub kości ogonowej). Liczbę przypadków zachorowań na szpiczaka mnogiego we Francji oszacowano na 5442 pacjentów w 2018 roku.</p> <p>- Nie ma odpowiedniego leczenia, ponieważ komparatory są objęte ograniczoną dostępnością, niedostępnością lub podlegają zasadzie indywidualnego dostępu.</p> <p>- Ponieważ choroba jest ciężka, rzadka i powodująca niepełnosprawność, a nie ma odpowiedniego leczenia, nie można opóźniać wdrożenia leczenia.</p> <p>- Zakłada się, że ten lek jest innowacyjny. Jest to nowa metoda leczenia, która prawdopodobnie przyniesie pacjentom istotną zmianę pod względem skuteczności w wybranym wskazaniu, pomimo profilu bezpieczeństwa charakteryzującego się wysoką hematotoksycznością, występowaniem zespołu uwalniania cytokin (CRS), który w większości przypadków ma niski stopień, ryzykiem infekcyjnym (zakażenia atypowymi zarazkami) oraz neurotoksycznością. Lek zaspokaja niedostatecznie zaspokojoną potrzebę medyczną i posiada odpowiedni plan rozwoju.</p>
NICE 2023	W leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego po 3 terapiach	Brak rekomendacji ze względu na brak dostarczonego wniosku o finansowanie – podmiot potwierdził, że nie zamierza przedstawiać dowodów do oceny, gdyż uważa, że jest mało prawdopodobne, aby istniały wystarczające dowody na to, że technologia ta zapewnia opłacalne wykorzystanie zasobów NHS dla tej populacji.
NCPE 2023	Monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, u których wykazano progresję choroby podczas ostatniej terapii	Ocena w trakcie.
TLV 2023	leczenia dorosłych pacjentów z tzw. nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których zastosowano co najmniej trzykrotne leczenie przeciwnowotworowe, obejmujące lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i u których wystąpiła progresja choroby podczas ostatniego leczenia.	Dostępna jest ocena ekonomiczna. Brak opinii/rekomendacji/decyzji.
Zorginstituut Nederland 2023	W monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i u których wykazano progresję choroby podczas ostatniej terapii.	Ocena w trakcie. Narodowy Instytut Zdrowia ocenia, czy tecvayli (Tecvayli) może być refundowany z podstawowego pakietu ubezpieczenia zdrowotnego. Lek ten jest stosowany w leczeniu niektórych pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Ze względu na spodziewane wysokie koszty teklistamab umieszczono w tym wskazaniu w „blokady na drogie leki” (<i>nl. sluis voor dure geneesmiddelen</i>).

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 25.07.2023 r., znak PLR.4500.534.2023.16.PRU PLR.4500.535.2023.16.PRU (data wpływu do AOTMiT 25.07.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 poz. 826 , z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Tecvayli (teklistamab), roztwór do wstrzykiwań, 90 mg/ml, 1 fiołka 1,7 ml, kod GTIN: 05413868121582,
- Tecvayli (teklistamab), roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiołka 3 ml, kod GTIN:05413868121575

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 22.11.2023 r., znak OT.423.1.34.2023.2.TG. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 14.12.2023 r. pismem z dnia 14.12.2023 r.

Problem zdrowotny

Szpiczak plazmocytowy to przebiegająca wieloetapowo choroba nowotworowa charakteryzująca się niekontrolowaną, wielogniskową proliferacją i gromadzeniem monoklonalnych plazmocytów w szpiku, wytwarzających monoklonalną immunoglobulinę lub same monoklonalne łańcuchy lekkie immunoglobulin (tzw. białko M) i powodujących uszkodzenia narządowe. Etiologia choroby jest nieznana.

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

U większości chorych choroba postępuje lub nawraca po kolejnych liniach leczenia, a mediana czasu przeżycia chorych z objawową postępującą postacią choroby wynosi 5-7 lat. Wyniki leczenia każdego kolejnego nawrotu są gorsze. Najczęstszą przyczyną zgonu są zakażenia.

Szpiczak mnogi stanowi ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych i ok 14% nowotworów układu krwiotwórczego. Zapadalność roczna w Europie waha się od 4,5/100 000 do 6/100 000. Szczyt zachorowań przypada na 7. dekadę życia (mediana wieku 70 lat). Około 5% chorych jest w wieku <60 lat, a 2% przed 40 r.ż.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparatory dla ocenianej technologii wnioskodawca wskazał schematy: Pd (pomalidomid + deksametazon), PVd (pomalidomid + bortezomib + deksametazon), Ird (iksazomib + lenalidomid + deksametazon), Kd (karfilzomib + deksametazon), KRd (karfilzomib + lenalidomid + deksametazon), IsaPd (izatuksymab + pomalidomid + deksametazon), EloPd (elotuzumab + pomalidomid + deksametazon), DVd (daratumumab + bortezomib + deksametazon), DRd (daratumumab + lenalidomid + deksametazon), Rd (lenalidomid + deksametazon), jako przedstawiciel chemioterapii standardowej BP (bendamustyna + prednizon).

Wybrane terapie są finansowane ze środków publicznych w Polsce.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Badanie jednoramienne MajesTEC-1

Dane z najdłuższego okresu obserwacji (mediana: 23 mies.) badania MajesTEC-1 wykazały, że leczenie TEC wiązało się z:

- uzyskaniem ogólnej odpowiedzi na leczenie u 63% pacjentów, która u ponad 45% pacjentów miała postać co najmniej całkowitej odpowiedzi,
- długotrwałym czasem trwania odpowiedzi na leczenie (mediana 21,6 mies.),
- mediany przeżycia wolnego od progresji choroby wynoszącej ponad rok (12,5 mies.),
- mediany przeżycia całkowitego wynoszącej prawie 2 lata (21,9 mies.),

- uzyskaniem negatywnej choroby resztkowej (MRD) na poziomie 10-5 u 27% pacjentów, w tym u 46% pacjentów z co najmniej całkowitą odpowiedzią na leczenie.

Ponadto wykazano, że dla tej samej mediany okresu obserwacji spośród pacjentów, którzy zmienili częstotliwość dawkowania z Q1W na Q2W u 65% z nich dalej utrzymywała się odpowiedź na leczenie.

Wyniki pochodzące z publikacji Martin 2023 (ocena jakości życia w 12. cyklu leczenia badania MajesTEC-1) wykazały m. in. występującą w 12. cyklu leczenia:

- istotną klinicznie średnią poprawę w zakresie obniżenia odczuwania bólu względem wartości początkowej (LSM: -19,9 [95%CI: -26,7; -3,30])
- istotną klinicznie średnią poprawę w zakresie polepszenia jakości życia pacjentów ocenianej kwestionariuszem EQ-5D-5L VAS względem wartości początkowej (LSM: 11,2 [95%CI: 6,4; 16,3])

Porównanie pośrednie z dostosowaniem TEC vs ST

Wyniki porównania pośredniego z dostosowaniem populacji opartego na danych dla ST pochodzących z badania Mateos 2023 wykazały istotną statystycznie przewagę TEC nad ST w odniesieniu do:

- zwiększenia szansy uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR); [redacted]
- wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby (PFS), [redacted]
- wydłużenia czasu do następnego leczenia (TTNT), [redacted]
- wydłużenia czasu przeżycia całkowitego pacjentów (OS), [redacted]

W przypadku pozostałych 2 porównań (opartych na badaniu LocoMMotion i Flatiron) wykazano podobne wyniki świadczące o znamiennej statystycznie przewadze TEC nad ST odnośnie do odpowiedzi na leczenie oraz progresji choroby.

Wyniki przeprowadzonego zestawienia wyników leczenia TEC z wynikami 6 badań dla ST (porównanie naiwne o ograniczonej wiarygodności) wskazywały na numeryczną przewagę TEC nad ST odnośnie do: odsetków pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie (63% vs 23–41%), mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie (18,4 mies. vs 5–7,7 mies.), mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (11,3 mies. vs 3,9–6,6 mies.) i mediany czasu przeżycia całkowitego: 18,3 mies. vs 8,2–13,8 mies.

Badania obserwacyjne

W badaniu **Uttervall 2022** dane dla dostępnej mediany okresu obserwacji wynoszącej 3,8 mies. wykazały, że spośród 15 pacjentów poddanych ocenie odpowiedzi na leczenie, ORR wystąpiła u 60% pacjentów, w tym co najmniej całkowita odpowiedź na leczenie wystąpiła u 20% pacjentów. Mediana czasu do uzyskania pierwszej i najlepszej odpowiedzi na leczenie wynosiła odpowiednio 1 i 2 mies.. Uzyskane w ramach badania Uttervall 2022 wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie są zbliżone do wyników uzyskanych w badaniu klinicznym MajesTEC-1.

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby nie została osiągnięta. U 6 (35%) pacjentów z badania Uttervall 2022 zaprzestano leczenia TEC. Najczęstszą przyczyną zaprzestania terapii była progresja choroby (24% pacjentów).

W badaniu **Firestone 2023** mediana wieku pacjentów wcześniej niestosujących terapii anty BCMA wynosiła 70 lat, a mediana wcześniejszych linii leczenia wynosiła 5. U 23 pacjentów (92%) występowała oporność na trzy klasy leków a, u 56% oporność na 5 różnych leków, w tym 2 leki z grupy IMiD, 2 leki z grupy IP oraz jeden lek z grupy przeciwciał anty-CD38. U 68% przeprowadzono wcześniej autologiczny przeszczep komórek macierzystych, a u 4% allogeniczny przeszczep komórek macierzystych.

Dane dla dostępnej mediany okresu obserwacji wynoszącej 3,1 mies. wykazały, że w grupie pacjentów wcześniej nieleczonych terapią BCMA mediana przeżycia wolnego od progresji choroby nie została osiągnięta. W publikacji nie raportowano innych punktów końcowych uwzględniających wyniki dla pacjentów wcześniej nieleczonych terapią anty BCMA.

Analiza bezpieczeństwa

Badanie jednoramienne MajesTEC-1

U wszystkich pacjentów, którzy leczeni byli TEC stwierdzono wystąpienie przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego (ZN). U 94% pacjentów raportowano ZN 3–4. stopnia, a u 93% leczonych wystąpiły zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (TRAE, treatment related adverse events).

U pacjentów leczonych TEC najczęściej raportowano hematologiczne zdarzenia niepożądane, w tym neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia, limfopenia, leukopenia. Najczęściej występującym zdarzeniem była neutropenia (72%), która w stopniu 3–4. wystąpiła u 65% pacjentów. Wraz z wydłużeniem okresu obserwacji nie pojawiały się nowe, nieobserwowane wcześniej zdarzenia niepożądane.

Najczęściej raportowanym ciężkim zdarzeniem niepożądanym było zakażenie COVID-19 (ang. Coronavirus Disease 2019; 14%) oraz zapalenie płuc (10%).

Zespół uwalniania cytokin (CRS, cytokine release syndrome, typowy dla stosowania terapii anty-BCMA jaką jest TEC) wystąpił ogółem u 72% pacjentów. Połowa z raportowanych CRS zaklasyfikowana została jako występująca w stopniu 1. W najwyższym zarejestrowanym stopniu 3. CRS pojawił się jedynie u jednego pacjenta. Należy zwrócić uwagę, że do wystąpienia CRS najczęściej dochodziło przy podaniu 1. oraz 2. dawki startowej TEC (44% i 35% przypadków), mediana czasu trwania tego typu zdarzeń wyniosła 2 dni. Zdarzenia neurologiczne były znacznie rzadsze niż CRS – wystąpiły u 15% leczonych pacjentów.

U 80% pacjentów z badania MajesTEC-1 wystąpiły zakażenia, w tym u 55% pacjentów były to zakażenia o nasileniu 3–4. Najczęściej występującymi zakażeniami raportowanymi u pacjentów leczonych TEC było zapalenie płuc i zakażenie COVID-19 (18%). Najczęstszym zakażeniem w 3–4. stopniu nasilenia było zapalenie płuc (12%). Liczba pojawiających się zakażeń stopnia ≥ 3 . zmniejszyła się u pacjentów, którzy w ciągu roku zmienili dawkowanie z Q1W na Q2W.

Badanie obserwacyjne Firestone 2023

Podczas zwiększania dawki teklistamabu u 27 z 52 pacjentów (52%) wystąpił CRS (początkowe objawy wystąpiły w ciągu 7 dni od pierwszej dawki).

U pacjentów bez CRS w trakcie zwiększania dawki nastąpiło znaczne zmniejszenie PFS w porównaniu z pacjentami z CRS ($p < 0,0001$).

U pacjentów odpowiadających na leczenie stwierdzano limfopenię stopnia 3. i 4. przed rozpoczęciem leczenia, chociaż pacjenci odpowiadający na leczenie mieli wyższy poziom limfocytów niż pacjenci nieodpowiadający na leczenie.

Badanie obserwacyjne Utervall 2022

CRS był raportowany u 9 (53%) pacjentów, przy czym u 8 pacjentów CRS występowało w stopniu 1., a u 1 pacjenta w stopniu 2., zespół neurotoksyczności związany z immunologicznym efektem komórek ICANS; ang. immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome) st. 1. wystąpił jedynie u jednego pacjenta. Ponadto u 6 (35%) pacjentów wystąpiły zakażenia wymagające hospitalizacji, które po zaimplementowaniu leczenia ustąpiły i możliwe było kontynuowanie leczenia TEC.

ChPL Tecvayli

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi o dowolnym nasileniu u pacjentów były: hipogammaglobulinemia (75%), zespół uwalniania cytokin (72%), neutropenia (71%), niedokrwistość (55%), bóle mięśniowo-szkieletowe (52%), zmęczenie (41%), małopłytkowość (40%), reakcja w miejscu wstrzyknięcia (38%), zakażenie górnych dróg oddechowych (37%), limfopenia (35%), biegunka (28%), zapalenie płuc (28%), nudności (27%), gorączka (27%), ból głowy (24%), kaszel (24%), zaparcia (21%) i ból (21%).

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

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było określenie opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Tecvayli, preparatu zawierającego substancję czynną teklistamab, w postaci roztworu do wstrzykiwań, w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym, którzy spełniają kryteria proponowanego programu lekowego, tj. wcześniej leczonych co najmniej trzema liniami leczenia, w tym: inhibitorem proteasomu, lekiem immunomodulującym oraz przeciwciałem anty-CD38.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA) oraz analizy kosztów-efektywności (CEA), w których jako komparator uwzględniono terapię standardową (ST), obejmującą zbiór

różnych terapii i schematów leczenia refundowanych w Polsce w populacji docelowej, które stanowią aktualną praktykę postępowania w Polsce.

W ocenie analityków Agencji **zachodzą** okoliczności art. 13. ust. 3. Ustawy o refundacji.

Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika (NFZ) oraz wspólnej. Nie przedstawiono wyników analiz z perspektywy społecznej.

Zaproponowano instrument podziału ryzyka –

Zgodnie ze scenariuszem podstawowym współczynnik ICUR z perspektywy NFZ wyniósł zł/QALY, wartość ta znajduje się aktualnego progu opłacalności (190 380 zł/QALY).

Zaproponowano utworzenie nowej grupy limitowej dla wnioskowanej technologii.

Wnioskodawca przedstawił oszacowanie progowych cen zbytu netto (CZN):

- Tecvayli 30 mg zł/opak.;
- Tecvayli 153 mg zł/opak.;

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje na silne zróżnicowanie wyników względem zakresu wartości określających skuteczność technologii wnioskowanej i komparatora.

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy obarczona jest szeregiem założeń i ograniczeń, w szczególności:

- Konstrukcją modelu, który został sparametryzowany na podstawie badania jednoramiennego i porównań pośrednich
- Przeprowadzeniem porównania z komparatorem określonym jako terapia standardowa, w skład której włączono technologie o prawdopodobnie zróżnicowanej skuteczności (chemioterapia, schematy celowane 2/3 składnikowe) ważne udziałem w rynku, który może nie odpowiadać danym rynkowym.
- Uwzględnieniem użyteczności stanów zdrowia o ograniczonej wartości wnioskowania dla lokalnych warunków epidemiologicznych;
- Niska jakość danych literaturowych, m. in. brak szczegółowej charakterystyki publikacji dotyczących analiz ekonomicznych oraz źródeł HSU.

Wyniki walidacji konwergencji z innymi analizami ekonomicznymi dla ocenianego problemu zdrowotnego oraz technologii pozwalają na wyciągnięcie zbieżnych wniosków dotyczących efektywności kosztowej terapii.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych teklistamabu (Tecvayli) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym (MM, ang. multiple myeloma), którzy przebyli wcześniej co najmniej trzy linie leczenia, w tym wcześniejsze leczenie inhibitorem proteasomu, lekiem immunomodulującym oraz przeciwciałem anty-CD38, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu, spełniający kryteria wnioskowanego programu lekowego.

Ograniczenia analizy wpływu na budżet stanowią ograniczenia analizy klinicznej i ekonomicznej. Istnieje niepewność oszacowania liczebności pacjentów oraz udziałów schematów w związku z dynamicznymi zmianami w refundacji leków stosowanymi w leczeniu szpiczaka mnogiego w Polsce.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Schemat IsaPd nie został uwzględniony w projekcie propozycji PL B.54. Wnioskodawca wskazał, że „Projekt programu lekowego podlegał konsultacjom przed 1.07.2023 r., tj. przed ostatnimi zmianami w programie B.54,

obejmującymi m.in. objęcie refundacją schematu IsaPd. W toku procesu akceptacji treści uzgodnionego programu lekowego nie została wskazana konieczność aktualizacji uzgodnionej treści programu o zmiany w refundacji w programie lekowym B.54, które miały miejsce od 1.07.2023 r. Szczegóły w rozdziale 8. Niniejszej AWA.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W dokumencie francuskiego HAS opisano opinię pozytywną dla refundacji. W czterech instytucjach ocena jest w trakcie (CADTH, G-Ba, NCPE, Zoorginstituut Nederland). W dwóch instytucjach brak rekomendacji ze względu na brak wniosku (NICE 2023, AWMSG), w TLV dostępna jest jedynie ocena ekonomiczna bez rekomendacji/opinii.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 107. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Analiza ekonomiczna		
<p>Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy podstawowej (§5 ust. 1 pkt 1, ust. 2 pkt 1-6 Rozporządzenia)</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W ramach analizy przedstawiono oszacowania porównujące wnioskowaną technologię z tzw. „komparatorem ważonym”, określonym w analizie jako standardowa terapia – „stanowiąca zbiór różnych terapii i schematów leczenia refundowanych w Polsce w populacji docelowej, które stanowią aktualną praktykę postępowania w Polsce” (AE, str. 8). Powyższe podejście nie spełnia kryteriów porównania z innymi refundowanymi technologiami, które miałyby być zastąpione poprzez wprowadzenie do refundacji wnioskowanego leku, ponieważ nie przedstawia wartości informacyjnej – która (konkretna) technologia (jaką może być lek lub terapia skojarzona) i w jakim stopniu technologia wnioskowana jest kosztowo-efektywna – np. z chemioterapią lub pomalidomidem.</p>	?	<p>Odp. Janssen:</p> <p><i>Porównanie pośrednie z poszczególnymi schematami wchodzącymi w skład terapii standardowej w oparciu o badania kliniczne nie jest możliwe ze względu na znaczną heterogeniczność populacji w odniesieniu do linii leczenia i wcześniejszego przebiegu terapii anty-CD38. W świetle dostępnych danych klinicznych możliwe jest natomiast porównanie pośrednie teklistamabu z terapią standardową („komparatorem ważonym”) w oparciu o dane dla populacji zgodnej z docelową tj. u pacjentów uprzednio leczonych wcześniej ≥ 3 liniami, w tym inhibitorem proteasomu, lekiem immunomodulującym i przeciwciałem anty-CD38. W konsekwencji w ramach analizy ekonomicznej nie jest możliwe przeprowadzenie porównania teklistamabu z poszczególnymi schematami, które by w sposób wiarygodny odzwierciedlało faktyczne efekty i koszty tych schematów w populacji docelowej. (...) Analiza ekonomiczna została uzupełniona o zestawienie rocznych kosztów terapii poszczególnymi schematami wchodzącymi w skład komparatora, z wyszczególnieniem najtańszego i najdroższego schematu.</i></p> <p>Komentarz Agencji:</p> <p>Nie przedstawiono oddzielnych oszacowań efektywności kosztowej z poszczególnymi komparatorami dostępnymi na rynku polskim. Wnioskodawca uzupełnił analizę o oszacowanie kosztu terapii poszczególnymi schematami (zestawienie naiwne).</p>
<p>Analiza nie zawiera oszacowań i kalkulacji wynikających z zachodzenia okoliczności art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji (§5 ust. 6 pkt 2-3 Rozporządzenia)</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Powyższe ograniczenie jest związane z wyszczególnionym w punkcie pierwszym – nie przedstawiono rankingu CUR i odpowiedniej kalkulacji urzędowej ceny zbytu (przedstawiono UCZ w porównaniu z „komparatorem ważonym”, a nie technologią alternatywną).</p>	?	<p>Odp. Janssen:</p> <p><i>(...) Analiza ekonomiczna została uzupełniona o wyniki dla CUR i cen progowych (urzędowych cen zbytu) względem CUR dla wszystkich wariantów analizy wrażliwości, w tym wspomnianych skrajnych wariantów dla składu komparatora</i></p> <p>Komentarz Agencji:</p> <p>Oszacowanie progowej UCZ / CZN dla technologii o najkorzystniejszym współczynniku kosztów/efektu (CUR) przedstawiono w ramach analizy wrażliwości (scenariusz ST-1). Wnioskodawca jako ceny progowe w analizie podstawowej wskazuje na wartości oszacowane dla „komparatora ważonego”.</p>
Analiza wpływu na budżet		
<p>Analiza nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku (§ 6. ust. 1 pkt 1 lit b Rozporządzenia).</p> <p>Uzasadnienie: W oszacowaniu populacji docelowej nie uwzględniono jednego z kryterium kwalifikacji pacjentów do leczenia teklistamabem w monoterapii w zakresie bezwzględnej liczby neutrofilii $\geq 1,0 \times 10^9/l$ lub liczby płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$.</p> <p>Ponadto analiza nie zawiera wariantu, w którym liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych epidemiologicznych. Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMIT z 2016 r. w pierwszej kolejności należy</p>	NIE	<p><u>Uzasadnienie wnioskodawcy:</u></p> <p>„Oszacowanie liczebności populacji przeprowadzono w oparciu o dane o liczbie pacjentów leczonych daratumumabem w Polsce oraz odsetki pacjentów przechodzących na kolejne linie leczenia. Należy mieć przy tym na uwadze, że kryterium progowej liczby neutrofilii i płytek krwi dotyczy niemal wszystkich schematów w programie lekowym B.54. W związku z powyższym, odsetki pacjentów przechodzących na kolejne linie leczenia odzwierciedlają możliwość rozpoczęcia leczenia alternatywnymi interwencjami, uwzględniają również dopuszczalną progową liczbę</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>korzystać z polskich danych epidemiologicznych. W przypadku niepewności danych epidemiologicznych w celu oszacowania liczebności populacji docelowej można wykorzystać dane sprzedażowe/refundacyjne. Dlatego zasadnym byłoby przedstawienie wariantu oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1, 2, 4, 5, 6 z uwzględnieniem danych epidemiologicznych w ramach analizy wrażliwości.</p>		<p>neutrofilii i płytek krwi. Tym samym odsetki te odzwierciedlają również omawiane kryterium włączenia do terapii teklistamabem.</p> <p>W odniesieniu do uwagi dot. oszacowania liczebności populacji na podstawie danych epidemiologicznych należy zaznaczyć, że dane epidemiologiczne zostały przedstawione w ramach analizy problemu decyzyjnego (APD, Rozdz. 2.2.). Nie odnaleziono jednak polskich badań epidemiologicznych dotyczących nawrotowego/opornego szpiczaka plazmocytoowego. Podobny wniosek sformułowano w analizie weryfikacyjnej nr OT.4231.46.2022 dla produktu Sarclisa (izatukysmab) w schemacie IsaKd („Brak jest danych epidemiologicznych dla nawrotowego/opornego szpiczaka mnogiego”). (...) Brak jest możliwości wiarygodnego oszacowania liczebności populacji w oparciu o badania epidemiologiczne, a zatem zgodnie z wytycznymi AOTMiT korzystano z danych, „których użycie wiązać się będzie z najmniejszym błędem oszacowań”.</p>
<p>Analiza nie zawiera oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7, oraz prognoz, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane (§ 6. ust. 3 Rozporządzenia).</p> <p>Uzasadnienie: Analiza nie zawiera wariantu, w którym liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych epidemiologicznych.</p>	NIE	<p>NIE</p>
<p>Analiza nie zawiera zestawienia tabelarycznego wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7, oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6 ust. 1 pkt 8 Rozporządzenia).</p> <p>Uzasadnienie: Analiza nie zawiera zestawienia tabelarycznego wartości liczbowych, na podstawie których dokonano oszacowań liczebności populacji docelowej i parametrów wykorzystywanych w analizie. W rozdz. 1.4 „Założenia analizy” w tabeli 6 wyszczególniono jedynie zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie</p>	NIE	<p><u>Uzasadnienie wnioskodawcy:</u></p> <p>„Wszystkie parametry uwzględnione w analizie zestawione zostały w sposób tabelaryczny w odpowiednich rozdziałach wraz ze stosownymi objaśnieniami dotyczącymi metodyki przeprowadzenia obliczeń. Rozporządzenie nie nakłada wymogu przedstawienia wszystkich wartości liczbowych w ramach jednej tabeli. Przedstawienie wszystkich wartości w ramach pojedynczej tabeli, biorąc pod uwagę stopień skomplikowania oszacowań (zwłaszcza w zakresie oszacowania liczebności populacji docelowej), skutkowałooby obszernym zestawieniem danych o niskiej czytelności i utrudniałoby klarowne przedstawienie kluczowych założeń metodycznych”.</p>

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Brechbühl 2021 Brechbühl S, Bacher U, Jeker B, Pabst T. (2021) Real-World Outcome in the pre-CAR-T Era of Myeloma Patients Qualifying for CAR-T Cell Therapy. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 13(1):e2021012.
- Firestone 2023 Firestone RS, McAvoy D i in. CD8 effector T cells enhance response in BCMA-exposed and -naïve multiple myeloma. *Blood Adv.* 2023 Oct 25: bloodadvances.2023011225. doi: 10.1182/bloodadvances.2023011225
- Flatiron Krishnan A, Nooka AK, Chari A, Garfall AL, Martin TG, Nair S, Lin X, Qi K, Londhe A, Pei L, Ammann E, Kobos R, Smit J, Parekh T, Marshall A, i in. (2023) Teclistamab versus real-world physician's choice of therapy in triple-class exposed relapsed/refractory multiple myeloma. *J Comp Eff Res* 12(6):e220186.
 Krishnan AY, Nooka AK, Chari A. (2022) Comparative effectiveness of teclistamab versus real-world treatments for patients with triple-class exposed (TCE), relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *Journal of Clinical Oncology* 40(16 suppl.):8036–8036.
 Krishnan A, Nooka AK, Chari A. Comparative Effectiveness of Teclistamab Versus Real-world Treatments for Patients With Triple-Class Exposed Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. Poster8036 presented at the 2022 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; June 3-7, 2022; Chicago, IL, USA & Virtual.
 Krishnan AY, Nooka AK, Chari A. (2022) Comparative effectiveness of teclistamab versus real-world treatments for patients with triple-class exposed (TCE), relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). Poster 8036 presented at the 2022 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; June 3-7, 2022; Chicago, IL, USA & Virtual.
 Krishnan AY, Nooka AK, Chari A. (2022) TECLISTAMAB COMPARED WITH REAL-WORLD THERAPIES IN PATIENTS WITH TRIPLE-CLASS EXPOSED RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA. *HemaSphere* 6:3485.
 Krishnan A, Nooka A, Chari A. (2022) Comparative effectiveness of teclistamab versus real-world physician's choice of therapy for patients with triple-class exposed relapsed/refractory multiple myeloma. *Clinical Lymphoma & Myeloma* 22(suppl1):S174.
- Mehra M, Vogel M, Valluri S. (2020) Patient characteristics, treatment patterns and outcomes in patients with triple class refractory multiple myeloma. *HemaSphere* 4(Supplement1):475–476.
- Mehra M, Vogel M, Valluri S. (2020) Patient characteristics, treatment patterns and outcomes in patients with triple class refractory multiple myeloma. Poster EP1032 presented at the 25th European Hematology Association (EHA) Annual Congress, June 11-14, 2020.
- Kim C, Braunlin M, Belani R. (2020) Progression free survival of relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM) after failure of three prior lines of therapy in United States (US) real-world practice. *Blood* 136:23–24.
- Kim C, Braunlin M, Mehta B. (2021) Outcomes of triple-class (proteasome inhibitor, immunomodulator, CD38 monoclonal antibody) exposed relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM) in United States (US) real-world practice. *Blood* 138:3042.
- Richter J, Singh E, Rice M. (2021) Real-world multiple myeloma treatment patterns by patient characteristics and outcomes in the United States. *Blood* 138:4114.
- Goldsmith 2020 Goldsmith SR, Fiala MA, Wang B, Schroeder MA, Wildes TM, Ghobadi A, Stockerl-Goldstein K, Vij R. (2020) DCEP and bendamustine/prednisone as salvage therapy for quad- and penta-refractory multiple myeloma. *Ann Hematol* 99(5):1041–1048.
 Goldsmith S, Fiala MA, Wang BB, Schroeder MA, Wildes TM, Ghobadi A, Stockerl-Goldstein KE, Vij R. (2018) D.C.E.P. in Patients with Quad- or Penta-Refractory Multiple Myeloma. *Blood* 132(Supplement 1):2021.
 Goldsmith S, Fiala MA, Wang BB, Schroeder MA, Wildes TM, Ghobadi A, Stockerl-Goldstein KE, Vij R. (2018) Bendamustine in Patients with Quad- and Penta-Refractory Multiple Myeloma. *Blood* 132(Supplement 1):5627.
- HDI UK Elsada A, Zalin-Miller A, Knott C, Caravotas L. (2021) A registry study of relapsed or refractory multiple myeloma pre-exposed to three or more prior therapies including a proteasome inhibitor, an immunomodulatory agent and CD38-targeted monoclonal antibody therapy in England. *eJHaem* 2(3):493–497.
- LocoMMotion Moreau P, van de Donk NWCJ, Delforge M, Einsele H, De Stefano V, Perrot A, Besemer B, Pawlyn C, Karlin L, Manier S, Leleu X, Weisel K, Ghilotti F, Diels J, Elsada A, i in. (2023) Comparative Efficacy of Teclistamab Versus Current Treatments in Real-World Clinical Practice in the Prospective LocoMMotion Study in Patients with Triple-Class-Exposed Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. *Adv Ther* 40(5):2412–2425.
 Einsele H, Moreau P, Delforge M. (2022) Real world comparative analysis of the efficacy of teclistamab versus current treatments in patients with triple-class exposed relapsed/refractory multiple myeloma from the LocoMMotion study. Poster P935 presented at the European Hematology Association (EHA) 2022 Hybrid Congress; June 9–12, 2022; Vienna, Austria. <https://library.ehaweb.org/eha/2022/eha2022-congress/357796/hermann.einsele.real.world.comparative.analysis.of.the.efficacy.of.teclistamab.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3Dteclistamab>.
 Einsele H, Moreau P, Delforge M. (2022) REAL WORLD COMPARATIVE ANALYSIS OF THE EFFICACY OF TECLISTAMAB VERSUS CURRENT TREATMENTS IN PATIENTS WITH TRIPLE-CLASS EXPOSED RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA FROM THE LOCOMOTION STUDY. *HemaSphere* 6:1582–1583.
 Van De Donk NW, Moreau P, Delforge M. (2022) Comparative efficacy of teclistamab (tec) versus current treatments (tx) in real-world clinical practice in the prospective LocoMMotion study in patients (pts) with tripleclass exposed (TCE) relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *Journal of Clinical Oncology* 40(16 suppl):8016–8016.
 Van De Donk NW, Moreau P, Delforge M. Comparative efficacy of teclistamab (tec) versus current treatments (tx) in real-world clinical practice in the prospective LocoMMotion study in patients (pts) with triple-class exposed (TCE) relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). Poster 8016 Presented at the 2022 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; June 3-7, 2022; Chicago, IL, USA & Virtual. <https://meetings.asco.org/abstracts-presentations/209181/poster>.

Van De Donk NWCJ, Moreau P, Delforge M. (2022) Comparative efficacy of teclistamab versus real-world physician's choice of therapy in the prospective LocoMMotion study in patients with triple-class exposed relapsed/refractory multiple myeloma. 19th International Myeloma Society Annual Meeting S33–S34.

Mateos M-V, Weisel K, De Stefano V, Goldschmidt H, Delforge M, Mohty M, Cavo M, Vij R, Lindsey-Hill J, Dytfeld D, Angelucci E, Perrot A, Benjamin R, van de Donk NWCJ, Ocio EM, i in. (2022) LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Leukemia* 36(5):1371–1376.

Moreau P, Weisel K, De Stefano V, Goldschmidt H, Delforge M, Mohty M, Lindsey-Hill J, Dytfeld D, Angelucci E, Vincent L, Perrot A, Benjamin R, van de Donk NWCJ, Ocio E, in 't Groen-Damen E, i in. (2023) P904: LOCOMOTION: A PROSPECTIVE, OBSERVATIONAL, MULTINATIONAL STUDY OF REAL-LIFE CURRENT STANDARDS OF CARE IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA– FINAL ANALYSIS AT 2-YEAR FOLLOW-UP. *Hemasphere* 7(Suppl):e05307aa.

Delforge M, Moreau P, Mateos. (2019) The Locomotion Study (MMY4001): A Prospective, Multinational Study of Real-Life Current Standards of Care in Patients with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma Who Received at Least 3 Prior Lines of Therapy Including PI, IMiD, and CD38 Monoclonal Antibody Treatment and Documented Disease Progression. *Blood* 134:5549.

Delforge M, Moreau P, Einsele H, De Stefano V, Lindsey-Hill J, Vincent L, Mangiacavalli S, Perrot A, Ocio E, ten Seldam S, in 't Groen-Damen E, Semerjian M, Strulev V, Schecter JM, Rocca T, i in. (2022) Health-related quality of life (HRQoL) in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) receiving real-life current standard of care (SOC) in the LocoMMotion study. *JCO* 40(16_suppl):8030–8030.

Delforge M, Moreau P, Einsele H, Stefano V. (2022) Health-related quality of life (HRQoL) in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) receiving real-life current standard of care (SOC) in the LocoMMotion study. Presented at the 2022 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; June 3-7, 2022; Chicago, IL, USA & Virtual. American Society of Clinical Oncology.

https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.8030.

Delforge M, Moreau P, Einsele H. (2022) Health-related quality of life in the locomotion study of real-life current standard of care in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *HemaSphere* 6:1632–1633.

Einsele H, Moreau P, De Stefano V, Dytfeld D, Angelucci E, Benjamin R, Goldschmidt H, van de Donk NWCJ, Besemer B, Scheid C, Vij R, in 't Groen-Damen E, Semerjian M, Strulev V, Schecter JM, i in. (2022) Subgroup analyses in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) receiving real-life current standard of care (SOC) in the LocoMMotion study. *JCO* 40(16_suppl):8031–8031.

Einsele H, Moreau P, De Stefano. (2022) Subgroup Analyses in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Receiving Real-Life Current Standard of Care in the LocoMMotion Study. Presentation presented at the 2022 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; June 3-7, 2022; Chicago, IL, USA & Virtual.

Einsele H, Moreau P, De Stefano V, Dytfeld D. (2022) Real-life current standard of care in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: subgroup analyses from the LocoMMotion study. *HemaSphere* 6:1628–1629.

Mateos M-V, Weisel K, De Stefano V, Perrot A, van de Donk NWCJ, Goldschmidt H, Kaiser MF, Vij R, Gay F, Broijl A, Potamianou A, Sakabedoyan C, Strulev V, Schecter JM, Vogel M, i in. (2021) LocoMMotion: A prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) receiving ≥ 3 prior lines of therapy. *JCO* 39(15_suppl):8041–8041.

Mateos MV, Weisel K, De Stefano V. LocoMMotion: A prospective, noninterventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) receiving ≥ 3 prior lines of therapy. Poster presented at the Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO), June 4–8, 2021.

Mateos MV, Weisel K, De Stefano V. A prospective, non-interventional, multinational study of real-life standard of care in patients with relapsed/refractory multiple myeloma with ≥ 3 prior lines of therapy: Interim data from locomotion. *HemaSphere* 5(S2):464.

Moreau P, Weisel K, De Stefano V. Locomotion: A prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed/refractory multiple myeloma who received ≥ 3 prior lines of therapy. *Blood* 138:3057–3060.

Janssen-Cilag Ltd. (2022) A Prospective, Multinational Study of Real-life Current Standards of Care in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma Who Received at Least 3 Prior Lines of Therapy Including PI, IMiD, and CD38 Monoclonal Antibody Treatment. Clinical trial registration, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04035226>.

MajesTEC-1

Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ, Nahi H, San-Miguel JF, Oriol A, Nooka AK, Martin T, Rosinol L, Chari A, Karlin L, Benboubker L, Mateos M-V, Bahlis N, Popat R, i in. (2022) Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine* 387(6):495–505.

Usmani SZ, Garfall AL, Donk NWCJ van de, Nahi H, San-Miguel JF, Oriol A, Rosinol L, Chari A, Bhutani M, Karlin L, Benboubker L, Pei L, Verona R, Girgis S, Stephenson T, i in. (2021) Teclistamab, a B-cell maturation antigen \times CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (MajesTEC-1): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1 study. *The Lancet* 398(10301):665–674.

Martin TG, Moreau P, Usmani SZ, Garfall A, Mateos M-V, San-Miguel JF, Oriol A, Nooka AK, Rosinol L, Chari A, Karlin L, Krishnan A, Bahlis N, Popat R, Besemer B, i in. (2023) Teclistamab Improves Patient-Reported Symptoms and Health-Related Quality of Life in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Results From the Phase II MajesTEC-1 Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* S2152-2650(23)02171–7.

Sidana S, Moreau P, Garfall A, Bhutani M, Oriol A, Nooka A, Martin T, Rosiñol Dachs L, Mateos M-V, Bahlis NJ, Popat R, Besemer B, Martinez-Lopez J, Krishnan A, Delforge M, i in. (2023) P879: LONG-TERM FOLLOW-UP FROM MAJESTEC-1 OF TECLISTAMAB, A B-CELL MATURATION ANTIGEN (BCMA) \times CD3 BISPECIFIC ANTIBODY, IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA (RRMM). *Hemasphere* 7(Suppl):e62475d0.

Sidana S, Moreau P, Garfall A, Bhutani M. (2023) Long-Term Follow-Up From MajesTEC-1 of Teclistamab, a BCMA \times CD3 Bispecific Antibody, in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. Poster 879 presented at the European Hematology Association (EHA) 2023 Hybrid Congress; June 8–11, 2023; Frankfurt, Germany.

- https://library.ehaweab.org/eha/2023/eha2023-congress/386708/surbhi.sidana.long-term.follow-up.from.majestec-1.of.teclistamab.a.b-cell.html?f=menu%3D16%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Ace_id%3D2489%2Aot_id%3D27922%2Atrend%3D4016%2Amarker%3D4178.
- Bhutani M, Garfall A, Uttervall K, Usmani SZ, Karlin L, Benboubker L, Nahi H, San Miguel J, Trancucci D, Qi K, Stephenson T, Perales-Puchalt A, Chastain K, Chari A. (2023) P881: DURABILITY OF RESPONSES WITH BIWEEKLY DOSING OF TECLISTAMAB IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA ACHIEVING A CLINICAL RESPONSE IN THE MAJESTEC-1 STUDY. *Hemasphere* 7(Suppl):e90600b0.
- Bhutani M, Garfall A, Uttervall K, Usmani SZ, Karlin L, Benboubker L, Nahi H, San Miguel J, Trancucci D, Qi K, Stephenson T, Perales-Puchalt A, Chastain K, Chari A. (2023) P881: DURABILITY OF RESPONSES WITH BIWEEKLY DOSING OF TECLISTAMAB IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA ACHIEVING A CLINICAL RESPONSE IN THE MAJESTEC-1 STUDY. Poster P881 presented at the European Hematology Association (EHA) 2023 Hybrid Congress; June 8–11, 2023; Frankfurt, Germany. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10430977/>
- Usmani S, Karlin L, Benboubker L, Nahi H. (2023) Durability of responses with biweekly dosing of teclistamab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma achieving a clinical response in the majesTEC-1 study. *Journal of Clinical Oncology* 41(16 suppl):8034–8034.
- Usmani S, Karlin L, Benboubker L, Nahi H. (2023) Durability of responses with biweekly dosing of teclistamab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma achieving a clinical response in the majesTEC-1 study. Poster 8034 presented at the 2023 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; June 2–6, 2023; Chicago, IL, USA & Virtual. *American Society of Clinical Oncology* https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.8034?role=tab.
- Usmani SZ, Karlin L, Benboubker L, Nahi H, San-Miguel J, Trancucci D, Qi K, Stephenson T, Puchalt AP, Chastain K, Chari A. (2023) MM-162 Durability of Responses With Biweekly Dosing of Teclistamab in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Achieving a Clinical Response in the MajesTEC-1 Study. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 23:S477.
- van de Donk N, Moreau P, Garfall A, Bhutani M, Oriol A, Nooka A, Martin T, Rosinol L, Mateos M-V, Bahlis N, Popat R, Besemer B, Lopez JM, Krishnan A, Delforge M, i in. (2023) MM-163 Long-Term Follow-Up From MajesTEC-1 of Teclistamab, a B-Cell Maturation Antigen (BCMA) x CD3 Bispecific Antibody, in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 23:S477–S478.
- Van De Donk NW, Moreau P, Garfall AL, Bhutani M, Oriol A, Nooka AK, Martin TG, Rosinol L, Mateos MV, Bahlis, Popat R, Besemer B, Martinez-Lopez J, Krishnan A. (2023) Long-Term Follow-Up From MajesTEC-1 of Teclistamab, a BCMAxCD3 Bispecific Antibody, in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. Presented at the 2023 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; June 2–6, 2023; Chicago, IL, USA & Virtual.
- Manier S, Nooka A, Rodriguez C, Mateos M-V, Chastain K, Banerjee A, Kobos R, Qi K, Verona R, Doyle M, Martin T, van de Donk N. (2023) MM-192 Preliminary Recommendations for Prevention and Management of Infections, Hypogammaglobulinemia, and Neutropenia During Treatment With Teclistamab Based on Experience From the MajesTEC-1 Study. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 23:S480–S481.
- Cliff E, Mian H, Mohyudin GR. (2022) Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 387(18):1721–1722.
- Hindie E. (2022) Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 387(18):1721.
- Krishnan AY, Garfall AL, Mateos M-V. (2021) Updated phase 1 results of teclistamab, a B-cell maturation antigen (BCMA) x CD3 bispecific antibody, in relapsed/refractory multiple myeloma (MM). *Journal of Clinical Oncology* 39(15 suppl):8007–8007.
- Van De Donk NW, Garfall AL, Mateos M-V. (2021) Teclistamab, A B-CELL maturation antigen (BCMA) x CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: Updated phase 1 results. *HemaSphere* 5:53.
- Martin TG, Moreau P, Usmani SZ. (2022) Health-related quality of life in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) treated with teclistamab, a B-cell maturation antigen (BCMA) x CD3 bispecific antibody: Patient-reported outcomes in MajesTEC-1. *Journal of Clinical Oncology* 40(16 suppl):8033–8033.
- Martin TG, Moreau P, Usmani S. (2022) Health-Related Quality of Life in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Treated With Teclistamab, a B-Cell Maturation Antigen x CD3 Bispecific Antibody: Patient-Reported Outcomes in MajesTEC-1. Poster 8033. Presented at the 2022 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; June 3-7, 2022; Chicago, IL, USA & Virtual.
- Martinez-Lopez J, Moreau P, Usmani SZ. (2022) UPDATED EFFICACY AND SAFETY RESULTS OF TECLISTAMAB, A B-CELL MATURATION ANTIGEN X CD3 BISPECIFIC ANTIBODY, IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA FROM MAJESTEC-1. *HemaSphere* 6:1554–1555.
- Martinez-Lopez J, Moreau P, Usmani SZ. (2022) Updated Efficacy and Safety Results of Teclistamab, a B-cell Maturation Antigen x CD3 Bispecific Antibody, in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma From MajesTEC-1 (P921). <https://library.ehaweab.org/eha/2022/eha2022-congress/357781/joquin.martinez-lpez.updated.efficacy.and.safety.results.of.teclistamab.a.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3Dteclistamab>.
- Moreau P, Usmani SZ, Garfall AL. (2021) Updated results from majestec-1: Phase 1/2 study of teclistamab, a b-cell maturation antigen x cd3 bispecific antibody, in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood* 138:896.
- Moreau P, Girgis S, Goldberg JD. (2022) Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. Reply. *N Engl J Med*. 387(18):1722–1723.
- Nooka AK, Moreau P, Usmani SZ. (2022) Teclistamab, a B-cell maturation antigen (BCMA) x CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): Updated efficacy and safety results from MajesTEC-1. *Journal of Clinical Oncology* 40(16 suppl):8007–8007.
- Nooka AK, Moreau P, Usmani S. (2022) Teclistamab, a B-cell Maturation Antigen (BCMA) x CD3 Bispecific Antibody, in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Updated Efficacy and Safety Results From MajesTEC-1. Presented at the 2022 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; June 3-7, 2022; Chicago, IL and Virtual. <https://meetings.asco.org/abstracts-presentations/207306/slides>.

- Popat R, Usmani S, Garfall A. (2022) UPDATED RESULTS FROM THE PHASE 1/2 MAJESTEC-1 STUDY OF TECLISTAMAB, A B-CELL MATURATION ANTIGEN X CD3 BISPECIFIC ANTIBODY, IN PATIENTS WITH RELAPSED/ REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA. HemaSphere 6:14.
- Popat R, Moreau P, Usmani SZ. HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE WITH TECLISTAMAB, A B-CELL MATURATION ANTIGEN X CD3 BISPECIFIC ANTIBODY, IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA FROM MAJESTEC-1. HemaSphere 6:1556–1557.
- Popat R, Moreau P, Usmani SZ. (2022) Health-Related Quality of Life With Teclistamab, a B-Cell Maturation Antigen x CD3 Bispecific Antibody: Patient-Reported Outcomes in MajesTEC-1, in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma From MajesTEC-1 (P922).
- Janssen Research & Development, LLC. A Study of Teclistamab in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (MajesTEC-1). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04557098>.
- Janssen Research & Development, LLC. Dose Escalation Study of Teclistamab, a Humanized BCMA*CD3 Bispecific Antibody, in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (MajesTEC-1). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03145181>.
- A Phase 1/2, First-in-Human, Open-Label, Dose Escalation Study of Teclistamab, a Humanized BCMA x CD3 Bispecific Antibody, in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=teclistamab>.
- EMA. (2022) Assessment report. Tecvayli. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecvayli-epar-public-assessment-report_en.pdf.
- FDA. (2022) Tecvayli_clinical_review. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2022/761291Orig1s000MultidisciplineR.pdf.
- Mateos 2023
- Mateos M-V, Chari A, Usmani SZ, Goldschmidt H, Weisel K, Qi K, Londhe A, Nair S, Lin X, Pei L, Ammann E, Kobos R, Smit J, Parekh T, Marshall A, i in. (2023) Comparative Efficacy of Teclistamab Versus Physician's Choice of Therapy in the Long-term Follow-up of APOLLO, POLLUX, CASTOR, and EQUULEUS Clinical Trials in Patients With Triple-class Exposed Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. Clin Lymphoma Myeloma LeukS2152-2650(23)00061–7.
- Mateos MV, Chari A, Usmani SZ. (2022) Indirect Treatment Comparison of Teclistamab in MajesTEC-1 Versus Physician's Choice of Therapy in the Long-term Follow-up of the CASTOR, POLLUX, EQUULEUS, and APOLLO Trials in Patients With Triple-Class Exposed Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. Presented at the 2022 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; June 3-7, 2022; Chicago, IL, USA & Virtual.
- Mateos M-V, Chari A, Usmani SZ. (2022) Indirect treatment (tx) comparison of teclistamab (tec) in MajesTEC-1 versus physician's choice of therapy in the long-term follow-up of the CASTOR, POLLUX, EQUULEUS, and APOLLO trials in patients (pts) with triple-class exposed (TCE), relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). Journal of Clinical Oncology 40(16 suppl.):8034–8034.
- Weisel K, Chari A, Usmani SZ. (2022) INDIRECT COMPARISON OF TECLISTIMAB IN MAJESTEC-1 VERSUS PHYSICIAN'S CHOICE OF THERAPY IN LONG-TERM FOLLOW-UP OF TRIPLE-CLASS EXPOSED RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA IN DARATUMUMAB TRIALS. HemaSphere 6:1655–1656.
- Weisel K, Chari A, Usmani S. (2022) Indirect Comparison of Teclistamab in MajesTEC-1 Versus Physician's Choice of Therapy in Long-term Follow-up of Triple-Class Exposed Relapsed/Refractory Multiple Myeloma in Daratumumab Trials. Poster P972 Presented at the European Hematology Association (EHA) 2022 Hybrid Congress; June 9–12, 2022; Vienna, Austria.
- Mateos M-V, Chari A, Usmani S. (2022) Adjusted comparison of teclistamab versus physician's choice of therapy in the long-term follow-up of daratumumab trials in patients with triple-class exposed relapsed or refractory multiple myeloma. 19th International Myeloma Society Annual MeetingS192.
- Uttervall 2022
- Uttervall K, Nahi H, Kashif M, Lemonakis K, Rosengren S, Brolin J, Lund J, Hansson M. (2022) Teclistamab for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Real-World Experience in an Early Access Program. Blood 140(Supplement 1):12605–12606
- Wang 2023
- Wang PF, Yee CW, Gorsh B, Zichlin ML, Paka P, Bhak RH, Boytsov N, Khanal A, Noman A, DerSarkissian M, Ferrante S, Duh MS. (2023) Treatment patterns and overall survival of patients with double-class and triple-class refractory multiple myeloma: a US electronic health record database study. Leuk Lymphoma 64(2):398–406.
- Wang PF, Sansbury L, DerSarkissian M, Ferrante S, Bhak R, Gorsh B, Zichlin ML, Yee CW, Boytsov N, Khanal A, Paka P, Noman A, Duh MS. (2021) MM-123: Real-World Study of Treatment Patterns in Heavily Pretreated Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) in the US. Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia 21:S423.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AWMSG 2023 <https://awtc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/teclistamab-tecvayli/> (dostęp: 07.12.2023)
- CADTH 2023 <https://www.cadth.ca/teclistamab> (dostęp: 07.12.2023)
- G-Ba 2023 <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/989/> (dostęp: 07.12.2023)
- HAS 2023b https://www.has-sante.fr/jcms/p_3369344/fr/tecvayli-teclistamab (dostęp: 07.12.2023) https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-09/tecvayli_decision_et_avisct_ct-ap244.pdf (dostęp: 07.12.2023)
- HAS 2023a https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19996_TECVAYLI_PIC_INS_AvisDef_CT19996.pdf (dostęp: 07.12.2023)
- HAS 2022 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-09/tecvayli_decision_et_avisct_ct-ap244.pdf (dostęp: 07.12.2023)
- IQWIG 2023 <https://www.iqwig.de/projekte/a23-91.html> (dostęp: 07.12.2023)
- NICE 2023 <https://www.nice.org.uk/guidance/ta869> (dostęp: 07.12.2023)

NCPE 2023 <https://www.ncpe.ie/teclistamab-tecvayli-hta-id-22064/> (dostęp: 07.12.2023)

TLV 2023 <https://www.tlv.se/lakemedelsforetag/kliniklakemedelsuppdraget/halsoekonomiska-bedomningar-och-rapporter-kliniklakemedel/arkiv-avslutade-halsoekonomiska-bedomningar/2023-09-06-halsoekonomisk-bedomning-av-tecvayli-vid-behandling-av-multipelt-myelom.html?query=tecvayli> (dostęp: 07.12.2023)

Zorginstituut Nederland 2023 <https://www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/kanker/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-teclistamab-tecvayli-voor-de-behandeling-van-multipel-myeloom> (dostęp: 07.12.2023)

MSAG 2022 https://myeloma.org.au/wp-content/uploads/2022/09/MSAG_Myeloma-Clinical-Practice-Guideline-2022_Final-1.pdf (dostęp: 15.12.2023)

PGSz 2023 http://szpiczak.org/wp-content/uploads/aktualnosci/2022/Zalecenia-Polskiej-Grupy-Szpiczakowej-2022_2023.pdf (dostęp: 15.12.2023)

NCCN 2023 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Multiple Myeloma. Version 2.2024 – November 2023 <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1445> (dostęp: 15.12.2023)

Analiza ekonomiczna

Komunikat DGL 09/2023 Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do lipca 2023 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.8473.html> [dostęp: 15.12.2023 r.]

Efficace 2022 Efficace F, Gaidano G, Petrucci MT, Niscola P, Cottone F, Codeluppi K, et al. Association of IMWG frailty score with health-related quality of life profile of patients with relapsed refractory multiple myeloma in Italy and the UK: A GIMEMA, Multicentre, cross-sectional study. *The Lancet Healthy Longevity*. 2022;3(9):e628–35

Fonseca 2023 Fonseca R, Tran D, Laidlaw A, Rosta E, Rai M, Duran J, et al. Impact of disease progression, line of therapy, and response on health-related quality of life in multiple myeloma: A systematic literature review. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2023;23(6):426-37

Lee 2023 Lee HC, Ramasamy K, Weisel K, Abonour R, Hardin JW, Rifkin RM, et al. Treatment patterns, survival, quality of life, and healthcare resource use among patients with triple-class refractory multiple myeloma in US clinical practice: Findings from the Connect MM Disease Registry. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2023;23(2):112–22.

Nikolaou 2021 Nikolaou A, Ambavane A, Shah A, Ma W, Tosh J, Kapetanakis V, et al. Belantamab mafodotin for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma in heavily pretreated patients: A US cost-effectiveness analysis. *Expert Review of Hematology*. 2021;14(12):1137–45.

Rodríguez-Otero 2023 Rodríguez Otero P, Towle K, Cope S, Caisip C, Davies FE, Delforge M, et al. An indirect treatment comparison of efficacy and health-related quality of life following treatment with Idecabtagene vicleucel versus Belantamab Mafodotin in triple-class exposed relapsed/refractory patients with multiple myeloma. *Leukemia & Lymphoma*. 2023;64(11):1864–9.

Popat 2023 Popat R, Lonial S, Voorhees P, Degli Esposti S, Gorsh B, Gupta I, et al. Patient-reported outcomes with Belantamab mafodotin treatment in patients with triple-class refractory multiple myeloma. *Journal of the Advanced Practitioner in Oncology*. 2023;14(6):503–18.

Ribbands 2023 Ribbands A, Boytsov N, Bailey A, Gorsh B, Luke E, Lambert A. Real-world patient-reported outcomes and concordance between patient and physician reporting of side effects across lines of therapy in multiple myeloma within the USA. *Supportive Care in Cancer*. 2023;31(6):371

Siegel 2021 Siegel D, Weisel K, Zahlten-Kumeli A, Medhekar R, Ding B, Leleu X. Health-related quality of life outcomes from the candor study in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia & Lymphoma*. 2021;62(12):3002–10.

Weisel 2023 Weisel K, Dimopoulos MA, San-Miguel J, Paner A, Engelhardt M, Taylor F, et al. Impact of elotuzumab plus pomalidomide/dexamethasone on health-related quality of life for patients with relapsed/refractory multiple myeloma: Final data from the phase 2 ELOQUENT-3 trial. *HemaSphere*. 2023;7(3):e843

Woodcock 2018 Woodcock F, Doble B, Fox SB, Collins I, Hayes T, Singh M, et al. Mapping the EORTC-QLQ-C30 to the EQ-5D-3L: An assessment of existing and newly developed algorithms. *Medical Decision Making*. 2018;38(8):954–67.

Proskorovsky 2014 Proskorovsky I, Lewis P, Williams CD, Jordan K, Kyriakou C, Ishak J, et al. Mapping Eortc QLQ-C30 and QLQ-MY20 to EQ-5D in patients with multiple myeloma. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2014;12(1):35

Golicki 2021 Golicki D. General Population Reference Values for the EQ-5D-5L index in Poland: Estimations using a Polish directly measured value set. *Polish Archives of Internal Medicine*. 2021;131(5):484-6

Golicki 2019 Golicki D, Jakubczyk M, Graczyk K, Niewada M. Valuation of EQ-5D-5L health states in Poland: The first EQ-VT-based study in Central and Eastern Europe. *PharmacoEconomics*. 2019;37(9):1165–76.

Henry 2020 Henry EB, Barry LE, Hobbins AP, McClure NS, O'Neill C. Estimation of an instrument-defined minimally important difference in EQ-5D-5L index scores based on scoring algorithms derived using the EQ-VT version 2 valuation protocols. *Value in Health*. 2020;23(7):936–44.

TLV 2023 Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. Hälsoekonomisk bedömning av Tecvayli (teklitamab) Injektionsvätska Utvärderad indikation Skrivning enligt produktresumén: Tecvayli i monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom som har fått minst tre tidigare terapier, inkluderande ett immunmodulerande medel, en proteasomhämmare och en anti-CD38-antikropp, och som har uppvisat sjukdomsprogression vid den senaste behandlingen. 28.08.2023 r. https://www.tlv.se/download/18.20a9f0b918a20f216f3e861b/1693981753568/bed230906_tecvayli.pdf [dostęp: 21.12.2023 r.]

Choon-Quinones 2023 Choon-Quinones M, Zelei T, Németh B, Tóth M, Jia XY, Barnett M, et al. Systematic literature review of health economic models developed for multiple myeloma to support future analyses. *Journal of Medical Economics*. 2023;26(1):110–9.

Bacelar 2014 Bacelar M, Durand A, Cooper C, Hyde C, Latimer N, Murray, D. The clinical and costeffectiveness of lenalidomide for people who have received at least one prior therapy with bortezomib (partial review of TA171). *Single Technology*

- Appraisal NIHR HTA Programme (13/07/01), Matrix and Peninsula Technology Assessment Group, 2014. <https://njl-admin.nihr.ac.uk/document/download/2022654> [dostęp: 3.01.2024 r.]
- Brown 2013 Brown RE, Stern S, Dhanasiri S, Schey S. Lenalidomide for multiple myeloma: Cost-effectiveness in patients with one prior therapy in England and Wales. *The European Journal of Health Economics*. 2013;14(3):507–14.
- Ossa 2007 Ossa DF., Briggs A, McIntosh E, Cowell W, Littlewood T, Sculpher M. Recombinant erythropoietin for chemotherapy-related anaemia: economic value and health-related quality-of-life assessment using direct utility elicitation and discrete choice experiment methods. *Pharmacoeconomics*. 2007;25:223–237
- Lloyd 2006 Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health State Utilities for metastatic breast cancer. *British Journal of Cancer*. 2006;95(6):683–90.
- Cykert 1999 Cykert S, Joines JD, Kissling G, Hansen CJ. Racial differences in patients' perceptions of debilitated health states. *Journal of General Internal Medicine*. 1999;14(4):217–22.
- Coffey 2002 Coffey JT, Brandle M, Zhou H, Marriott D, Burke R, Tabaei BP, et al. Valuing health-related quality of life in diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(12):2238–43.
- Mathias 1999 Mathias SD, Prebil LA, Putterman CG, Chmiel JJ, Throm RC, Comerota AJ. A health-related quality of life measure in patients with deep vein thrombosis: A validation study. *Drug Information Journal*. 1999;33(4):1173–87.

Pozostałe publikacje

- AWA AOTMiT Darzalex 2021 Wniosek o objęcie refundacją leku Darzalex (daratumumab) postać podskórna w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego (ICD-10 C90.0) daratumumabem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem” Analiza weryfikacyjna AOTMiT nr: OT.4231.65.2021
- AWA AOTMiT Kyprolis 2022 Wniosek o objęcie refundacją leku Kyprolis (karfilzomib) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozowego (ICD-10: C90.0)” Analiza weryfikacyjna AOTMiT nr OT.4231.63.2022
- AWA AOTMiT Kyprolis 2022 Wniosek o objęcie refundacją leku Kyprolis (karfilzomib) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozowego (ICD-10: C90.0)” Analiza weryfikacyjna AOTMiT nr OT.4231.63.2022
- AWA AOTMiT Darzalex Wniosek o objęcie refundacją leku Darzalex (daratumumab) postać dożylna w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego (ICD-10 C90.0) daratumumabem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem”. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4231.63.2021
- BIA Darzalex 2021 HTA Consulting. Analiza wpływu na budżet. Daratumumab (Darzalex) skojarzony z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytozowego. Wersja 2.0. Kraków – marzec 2021
- Bruno 2020 Bruno AS, Willson JL, Opalinska JM, Nelson JJ, Lunacsek OE, Stafkey-Mailey DR, Willey JP. (2020) Recent real-world treatment patterns and outcomes in US patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Expert Review of Hematology* 13(9):1017–1025
- CASTOR 2016 Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, Spicka I, Hungria V, Munder M, Mateos MV, Mark TM, Qi M, Schecter J, Amin H, Qin X, i in. (2016) Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2016, 375(8):754–766
- ChPL Tecvayli Charakterystyka Produktu Leczniczego Tecvayli (30.10.2023)
- Coriu 2018 Coriu D, Dytfeld D, Niepel S, Spicka I, Markuljak I, Mihaylov G, Kolonic SO, Fink L, Toka KS, Björklöf K. (2018) Real-world multiple myeloma management practice patterns and outcomes in six Central and Eastern European countries. *Polish Archives of Internal Medicine*
- Despiégel 2019 Despiégel N, Touboul C, Flinois A, Saba G, Suzan F, Gonzalez-McQuire S, Bonnetain F. (2019) Health-Related Quality of Life of Patients With Multiple Myeloma Treated in Routine Clinical Practice in France. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 19(1):e13–e28
- Engelhardt 2021 Engelhardt M, Ihorst G, Singh M, Rieth A, Saba G, Pellan M, Lebiada A. (2021) Real-World Evaluation of Health-Related Quality of Life in Patients With Multiple Myeloma From Germany. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 21(2):e160–e175
- Hájek 2018 Hájek R, Jarkovsky J, Maisnar V, Pour L, Špička I, Minařík J, Gregora E, Kessler P, Sýkora M, Fraňková H, Campioni M, DeCosta L, Treur M, Gonzalez-McQuire S, Bouwmeester W. (2018) Real-world Outcomes of Multiple Myeloma: Retrospective Analysis of the Czech Registry of Monoclonal Gammopathies. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 18(6):e219–e240
- Interna Szczeklika Interna Szczeklika, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.15>. (dostęp: 04.11.2022)
- KRN Krajowy Rejestr Nowotworów <https://onkologia.org.pl/pl> (dostęp: 14.12.2023)
- NFZ 2019 Szpiczak plazmocytozowy. Ocena jakości informacyjnej rejestru kontraktowego. NFZ 2019 <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty/szpiczak-plazmocytozowy> (dostęp: 28.12.2023)
- Statystyki NFZ <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms> (dostęp: 12.12.2023)
- Tecvayli TLI Tecvayli (teklistamab) we wskazaniu: do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej trzy wcześniejsze terapie, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i u których stwierdzono progresję choroby w trakcie ostatniej terapii. Opracowanie analityczne. Raport oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2023. Nr: 27/2023. Data ukończenia: 10.03.2023 https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2023/27_Tecvayli_reoptr.pdf (dostęp: 07.12.2023)
- Yong 2016 Yong K, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, Gonzalez-McQuire S, Safaei R, Karlin L, Mateos M, Raab MS, Schoen P, Cavo M. (2016) Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. *Br J Haematol* 175(2):252–264

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

* Przedstawiono projekt programu lekowego przekazany ze zleceniem (pismo z dnia 25.07.2023 r., znak PLR.4500.534.2023.16.PRU, PLR.4500.535.2023.16.PRU). Należy mieć na uwadze, że pismem z dnia 10.11.2023 r. (nr SOLR PLR.4500.534.2023.20.MSO) w związku z wprowadzonymi przez EMA zmianami w ChPL wnioskodawca przekazał opis programu lekowego ze zmianami schematu dawkowania leku – w Schematach dawkowania leków w punkcie 1.2.9. na końcu trzeciego akapitu dodano zdanie „ [Redacted] ”.