

**Elranatamab (Elrexio®)
w nawrotowym
lub opornym na leczenie
szpiczaku mnogim**

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2024

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Bristol Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

Zamawiający

Bristol Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
ul. Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa
tel.: (22) 260 64 00

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	7
Słowa kluczowe	10
1 Cel analizy.....	11
2 Uzasadnienie kliniczne.....	13
3 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	16
4 Metody	18
4.1 Strategia i technika analityczna	18
4.2 Perspektywa	18
4.3 Horyzont czasowy	19
4.4 Opis modelu	20
4.4.1 Struktura modelu	20
4.4.2 Populacja docelowa	21
4.4.3 Skuteczność	22
4.4.3.1 Elranatamab	23
4.4.3.2 Komparator	25
4.4.3.3 Podsumowanie	27
4.4.4 Czas trwania leczenia.....	29
4.4.5 Bezpieczeństwo.....	29
4.4.6 Użyteczności zdrowia	31
4.4.6.1 Zmniejszenie użyteczności w związku z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych i czas trwania zdarzeń niepożądanych	31
4.4.7 Analizowane koszty	35
4.4.7.1 Elranatamab - dawkowanie, koszty nabycia i premedykacja	36
4.4.7.2 Skład koszyka terapii (ramię komparatora)	38
4.4.7.3 Terapie stosowane w ramach kolejnych linii leczenia po ELR i komparatorze.....	39
4.4.7.4 Dawkowanie leków stosowanych w ramach koszyka terapii oraz w kolejnych liniach leczenia	41
4.4.7.5 Względna intensywność dawki (RDI).....	46
4.4.7.6 Koszty podania leków stosowanych w ramach koszyka terapii oraz w kolejnych liniach leczenia	47
4.4.7.7 Koszty monitorowania.....	49
4.4.7.8 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	51
4.4.7.9 Koszty opieki terminalnej	52
4.4.8 Dyskontowanie.....	53
4.4.9 Podsumowanie założeń i parametrów modelu	53

4.5	Walidacja modelu	54
4.6	Analiza wrażliwości	57
4.6.1	Deterministyczna analiza wrażliwości	57
4.6.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości	59
4.7	Analiza progowa	60
5	Wyniki analizy	61
5.1	Analiza z uwzględnieniem RSS	61
5.1.1	Analiza podstawowa.....	61
5.1.2	Deterministyczna analiza wrażliwości	63
5.1.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	65
5.1.4	Analiza progowa	66
5.2	Analiza bez uwzględnienia RSS.....	68
5.2.1	Analiza podstawowa.....	68
5.2.2	Deterministyczna analiza wrażliwości	69
5.2.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	71
5.2.4	Analiza progowa	72
6	Ograniczenia i dyskusja	74
7	Wyniki końcowe.....	80
8	Podsumowanie i wnioski końcowe.....	84
9	Aneks.....	87
9.1	Badanie ankietowe	87
9.2	Koszyk terapii – wybór rozkładu	91
9.3	Metodologia analizy użyteczności	92
9.4	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	96
9.5	Przegląd systematyczny użyteczności	99
9.6	Zgodność z minimalnymi wymaganiami	104
	Spis rysunków.....	107
	Spis tabel	108
	Bibliografia	111

Wykaz skrótów i akronimów

95%CI	95% przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
ADC	koniugat przeciwciało-lek (ang. <i>antibody-drug conjugate</i>)
AE	analiza ekonomiczna
AIC	kryterium Informacyjne Akaike (ang. <i>Akaike information criterion</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCT	autologiczna transplantacja komórek macierzystych (ang. <i>autologic stem cell transplantation</i>)
AWA	analiza weryfikacyjna
BEN	bendamustyna
BC	analiza podstawowa (ang. <i>base case analysis</i>)
BCMA	antygen dojrzewania komórek B (ang. <i>B-cell maturation antigen</i>)
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. <i>Bayesian information criterion</i>)
BICR	zaślepiąca niezależna ocena centralna (ang. <i>blinded independent central review</i>)
BOR	bortezomib
BP	bendamustyna + prednizon
BsAb	przeciwciało bispecyficzne (ang. <i>bispecific antibody</i>)
CAR-T	limfocyty T rozpoznające chimeryczne receptory antygenowe (ang. <i>chimeric antigen receptor T</i>)
CD	cyklofosfamid/ deksametazon
CD38	antygen różnicowania komórkowego 38 (ang. <i>cluster of differentiation 38</i>)
CD38Moab	przeciwciało anti-CD38 (ang. <i>anti CD38 monoclonal antibody</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence intervals</i>)
CIS	cisplatyna
CR	odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i>)
CTD	cyklofosfamid/talidomid/ deksametazon
CUA	analiza kosztów-użyteczności (ang. <i>cost-utility analysis</i>)
CYKLO	cyklofosfamid
DARA	daratumumab
DEX	deksametazon
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DoR	czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i>)
DOX	doksorubicyna
DRd	daratumumab/ lenalidomid/ deksametazon
DT-PACE	deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd
DVd	daratumumab/bortezomib/deksametazon
ELO	elotuzumab
EloPd	elotuzumab/pomalidomid/deksametazon
ELR	elranatamab
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPd	elotuzumab/pomalidomid/deksametazon
ETO	etopozyd

FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IHiT	Instytut Hematologii i Transfuzjologii
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
IMiD	lek immunomodulujący (ang. <i>immunomodulatory drug</i>)
IRd	iksazomib/ lenalidomid/ deksametazon
ISA	izatuksymab
IsaPd	izatuksymab/ pomalidomid/ deksametazon
IXA	iksazomib
KAR	karfilzomib
Kd	karfilzomib/deksametazon
KRd	karfilzomib/ lenalidomid/ deksametazon
KM	Kapłana-Meiera
LEN	lenalidomid
LoT	linia terapii (ang. <i>line of therapy</i>)
LYG	zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i>)
m	mediana
mAb	przeciwciało monoklonalne (ang. <i>monoclonal antibody</i>)
MAiC	porównanie pośrednie z dopasowaniem populacji (ang. <i>matching-adjusted indirect comparison</i>)
MM	szpiczak mnogi (ang. <i>multiple myeloma</i>)
MP	melfalan + prednizon
MZ	Minister Zdrowia
na	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>)
NE	nie do oszacowania (ang. <i>not evaluable</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
ORR	odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PCM	szpiczak plazmocytowy (ang. <i>plasma cell myeloma</i>)
PCT	leczenie zgodnie z wyborem lekarza (ang. <i>physicians' choice of treatment</i>)
Pd	pomalidomid/deksametazon
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PGSz	Polska Grupa Szpiczakowa
PH	proporcjonalny hazard (ang. <i>proportional hazard</i>)
PI	inhibitor proteasomów (ang. <i>proteasome inhibitor</i>)
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)
POM	pomalidomid
POZ	Podstawowa Opieka Zdrowotna
PPS	przeżycie po progresji (ang. <i>post-progression survival</i>)

PRE	prednizon
PVd	pomalidomid/bortezomib/deksametazon
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
Rd	lenalidomid/deksametazon
RDI	względna intensywność dawkowania (ang. <i>relative dose intensity</i>)
RRMM	oporny lub/i nawrotowy szpiczak mnogi (ang. <i>refractory or/and relapsed multiple myeloma</i>)
RSA	instrumenty dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing agreements</i>)
RSS	schematy podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing schemes</i>)
SA	analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i>)
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
SoC	opieka standardowa (ang. <i>standard of care</i>)/ koszyk terapii
TAL	talidomid
TCE	z ekspozycją na trzy klasy leków (ang. <i>triple-class exposed</i>)
TCR	z chorobą oporną na trzy klasy leków (ang. <i>triple-class refractory</i>)
TTD	czas do przerwania leczenia (ang. <i>time to treatment discontinuation</i>)
VCD	bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon
Vd	bortezomib/ deksametazon
ZN	zdarzenia niepożądane

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania elranatamabu (Elrexio®, Pfizer; ELR) w monoterapii w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytoowego (PCM/MM) u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym lek immunomodulujący (IMiD) i inhibitor proteasomu (PI) oraz przeciwciało anty-CD38 (CD38Moab), z progresją w trakcie lub po ostatniej linii leczenia, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego w porównaniu z koszykiem terapii, którego skład ustalono w oparciu o badanie ankietowe.

Strategia analityczna, struktura i parametry analizy

Dla porównania opłacalności stosowania ELR z koszykiem terapii zastosowaną techniką analityczną jest analiza kosztów-użyteczności w związku z tym, iż wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej wskazują na przewagę skuteczności stosowania ELR w porównaniu z koszykiem terapii (patrz Analiza kliniczna).

W analizie wykorzystano model ekonomiczny udostępniony przez Zleceniodawcę adaptowany do warunków polskich. Zastosowano model przeżycia podzielonego (PSM), inaczej pola powierzchni pod krzywą (AUC) z następującymi stanami: przed progresją choroby, po progresji choroby i zgon. Długość cyklu w modelu wniosła tydzień, a horyzont czasowy 25 lat (tj. dożywności).

Dane kliniczne (skuteczność i bezpieczeństwo) dotyczące interwencji i komparatorów uzyskano na podstawie odpowiednich badań klinicznych (MagnetisMM-3 dla interwencji a dla komparatora [koszyka terapii] – LocoMMotion). Wartości użyteczności pochodziły głównie z danych dotyczących wyników zgłaszanych przez pacjentów (ang. *patient reported outcome*, PRO) z badania MagnetisMM-3, uzupełnionych w stosownych przypadkach danymi z literatury.

W analizie uwzględniono dane z kohorty A (pacjenci, którzy wcześniej nie otrzymywali terapii ukierunkowanej na BCMA) z badania MagnetisMM-3.

Zadanie analityczne polegało na oszacowaniu i wprowadzeniu polskich danych (dotyczących zużycia zasobów i kosztów), a następnie na weryfikacji założeń i struktury modelu w polskich warunkach klinicznych oraz interpretacji otrzymanych wyników analizy kosztów-użyteczności.

Analizę podstawową przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), a w ramach analizy wrażliwości uwzględniono perspektywę wspólną NFZ i świadczeniobiorcy. Przyjęto dyskontowanie zgodne z wytycznymi AOTMiT (5% na koszty i 3,5% na efekty zdrowotne).

W analizie uwzględnione zostały wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. Nie uwzględniono kosztów pośrednich ze względu na zaawansowany wiek chorych, a tym samym spodziewany niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem.

Do oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych w poszczególnych stanach modelu wykorzystano dane nt. zużycia zasobów według badania ankietowego przeprowadzonego wśród ■ ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem chorych na szpiczaka plazmocytoowego, zlecenia dotyczących leczenia opornego lub nawrotowego szpiczaka

plazmocytozowego złożone do AOTMiT, Zarządzenia Prezesa NFZ, Uchwały Rady NFZ, Komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami (DGL), Statystyki JGP, Informator o Umowach NFZ i Obwieszczenie MZ oraz dane Wnioskodawcy.

Dawkowanie leków przyjęto w oparciu o program lekowy (PL) leczenia szpiczaka mnogiego lub charakterystyki produktów leczniczych (ChPL), a w razie braku dawkowania dla rozpatrywanych schematów w tych źródłach, szukano ich w wytycznych Polskiej Grupy Szpiczakowej czy na stronie Instytutu Hematologii i Transfuzjologii (IHIT). Średnia masa ciała i średnia powierzchnia ciała oraz względna intensywność dawki pochodzą z badania klinicznego MagnetisMM-3.

Koszty i użyteczności zostały zastosowane do każdego stanu zdrowia i naliczone w czasie, aby można było przeanalizować i porównać różne koszty i wyniki zdrowotne między terapiami.

Wyniki analizy przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR).

W celu zbadania wpływu poszczególnych parametrów na końcowe wyniki analizy przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości oraz analizę probabilistyczną, w której oszacowano średni współczynnik kosztów-użyteczności przy jednoczesnym uwzględnieniu zmienności wszystkich kluczowych parametrów modelu zgodnie z zadaniem prawdopodobieństwem. Ponadto, przeprowadzono analizę progową przy obowiązującym progu na poziomie 190 380 PLN/QALY.

Wyniki analizy z RSS

- Stosowanie elranatamab w monoterapii (ELR) w porównaniu z koszykiem terapii powoduje odsunięcie w czasie momentu progresji i związane jest z dłuższym przeżyciem chorych, w tym w pełnym zdrowiu (stosowanie ELR powoduje wydłużenie życia o prawie 2/3 w porównaniu z koszykiem terapii oraz wydłużenie życia w pełnym zdrowiu o ponad 3/4 w porównaniu z koszykiem terapii).
- Stosowanie elranatamabu w monoterapii w porównaniu z koszykiem terapii powodowało uzyskanie większej liczby lat życia (2,30 vs 1,39) i lat życia w pełnym zdrowiu (1,62 vs 0,91) przy kosztach wyższych o ████████ PLN.
- Koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu oszacowano na poziomie ████████ PLN/QALY, a koszt dodatkowego roku życia - na poziomie ████████ PLN/LYG.

Wnioski

Zgodnie z wynikami modelu w ramieniu elranatamabu otrzymano znacznie korzystniejsze wyniki zdrowotne w porównaniu z koszykiem terapii, co wynikało z wykazanej w analizie klinicznej przewagi, jaką niesie za sobą stosowanie elranatamabu. Stosowanie elranatamab w monoterapii (ELR) w porównaniu z koszykiem terapii powoduje odsunięcie w czasie momentu progresji i związane jest z dłuższym przeżyciem chorych, w tym w pełnym zdrowiu (stosowanie ELR powoduje wydłużenie życia o prawie 2/3 w porównaniu z koszykiem terapii oraz wydłużenie życia w pełnym zdrowiu o ponad 3/4 w porównaniu z koszykiem terapii).

Stosowanie elranatamabu w monoterapii w porównaniu z koszykiem terapii powodowało wydłużenie życia o 0,91 lat (2,30 vs 1,39), w tym o 0,70 lat życia w pełnym zdrowiu (1,62 vs 0,91), przy kosztach wyższych o ██████ PLN (analiza z RSS z perspektywy NFZ; wyniki z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta są zbliżone). Koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu oszacowano na poziomie ██████ PLN/QALY, a koszt dodatkowego roku życia - na poziomie ██████ PLN/LYG. Wyznaczony koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest wyższy od przyjętego progu opłacalności terapii w Polsce (tj. 190 380 PLN/QALY). Jednakże należy mieć na uwadze, że stosowanie elranatamabu w monoterapii w porównaniu z koszykiem terapii w nawrotowym i opornym szpiczaku plazmocytowym wydłuża oczekiwane przeżycie pacjentów o 66%, w tym o 77% w pełnym zdrowiu, co jest znaczącą poprawą, oraz powoduje odsunięcie w czasie momentu progresji.

Należy podkreślić, że zapewnienie dostępu do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, w tym powodującej odsunięcie w czasie momentu progresji choroby oraz wydłużającej przeżycie chorych, wpisuje się w priorytety zdrowotne pod hasłem: „zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych” (Priorytety zdrowotne).

Należy zauważyć, że w Polsce nie ma żadnego leku wymienianego przez wytyczne kliniczne dedykowanego tak zaawansowanej populacji (patrz Analiza problemu decyzyjnego), choć istnieje suboptymalna możliwość leczenia terapiami zalecanymi we wcześniejszych liniach leczenia, opartymi w większości na grupach leków, na które docelowa populacja wykazała oporność. Elranatamab jest wartościowym wyborem terapeutycznym dla pacjentów z TCE MM, biorąc pod uwagę korzyści w zakresie przeżycia w przypadku jego zastosowania.

Większość pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym doświadcza nawrotu lub oporności choroby na leczenie, często w obliczu zwiększonego nasilenia objawów i zmniejszania szans na dłuższe przeżycie przy każdej kolejnej próbie leczenia. Oferując trwałą odpowiedź kliniczną z ustalonym profilem bezpieczeństwa i wygodą podawania podskórnego, elranatamab zapewnia bardzo potrzebną nową opcję dla leczonych wcześniej pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, którzy zmagają się z nawrotem choroby (Hematoonkologia ELR).

Objęcie refundacją Elrexio® – humanizowanego przeciwciałem bispecyficznym ukierunkowanym na BCMA (antygen dojrzewania komórek B, ang. *B-cell maturation antigen*) i CD3 (nowej forma immunoterapii raka) – zapewni najbardziej potrzebującym chorym dostęp do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności w docelowej populacji. Elranatamab otrzymał status terapii przełomowej (ang. *Breakthrough Therapy Designation*) od FDA w listopadzie 2022 r. do leczenia RRMM na podstawie tymczasowych danych z badania fazy 2 **MagnetisMM-3**. Otrzymał również status leku sierociego od FDA i EMA, a także status przyspieszonej ścieżki (ang. *Fast Track Designation*) od FDA i został wymieniony jako lek priorytetowy w ramach programu PRIME (EMA) do leczenia pacjentów z RRMM (Pfizer 2022).

Słowa kluczowe

elranatamab, ELR, szpiczak mnogi, szpiczak plazmocytowy, analiza ekonomiczna

1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania elranatamabu (Elrexio®, Pfizer; ELR) w monoterapii w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytozy (ang. *plasma cell myeloma*, PCM, *multiple myeloma*, MM) u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym lek immunomodulujący (ang. *immunomodulatory drug*, IMiD) i inhibitor proteasomu (ang. *proteasome inhibitor*, PI) oraz przeciwciało anty-CD38 (ang. *anti CD38 monoclonal antibody*, CD38Moab), z progresją w trakcie lub po ostatniej linii leczenia, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji musi być istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna. Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie, wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytozy oraz obecną praktykę kliniczną, komparator dla elranatamabu będzie stanowił koszyk terapii. Skład koszyka ustalono w badaniu ankietowym (patrz rozdz. 4.4.7.2 i 9.1; afiliacje zebrane w osobnym dokumencie). W jego skład wchodzi przede wszystkim schematy terapeutyczne finansowane w ramach programu lekowego (ponad $\frac{3}{4}$ chorych leczonych jest w ramach programu lekowego; Kd - karfilzomib/ deksametazon; Pd - pomalidomid/ deksametazon; EloPd - elotuzumab/ pomalidomid/ deksametazon; PVd - pomalidomid/ bortezomib/ deksametazon; IsaPd - izatuksymab/ pomalidomid/ deksametazon; KRd - karfilzomib/ lenalidomid/ deksametazon; DVd - daratumumab/ bortezomib/ deksametazon; DRd - daratumumab/ lenalidomid/ deksametazon; IRd - iksazomib/ lenalidomid/ deksametazon), ponadto prawie 1/6 chorych leczona jest w ramach badań klinicznych, a <10% chorych otrzymuje schematy terapeutyczne spoza programów lekowych i badań klinicznych.

W ramach Analizy klinicznej odnaleziono badanie kliniczne **MagnetisMM-3** (NCT04649359) – trwające, otwarte, wieloośrodkowe, jednoramienne badanie fazy 2, którego celem jest ocena bezpieczeństwa i skuteczności monoterapii elranatamabem u pacjentów z RRMM. Analizowani pacjenci reprezentują silnie leczoną populację, która wcześniej otrzymywała co najmniej trzy klasy terapii, w tym inhibitor proteasomu, lek immunomodulujący i przeciwciało monoklonalne anty-CD38 (Pfizer 2022). Dla komparatora (koszyka terapii) włączono badania obserwacyjne (LocoMMotion). **Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego metodą MAIC wskazują na istotną korzyść ze stosowania elranatamabu w porównaniu z koszykiem terapii (z badania LocoMMotion) w odniesieniu do wszystkich analizowanych punktów końcowych.** Wyniki badania MagnetisMM-3 i badania LocoMMotion wykorzystano w modelu ekonomicznym oceniającym opłacalność stosowania elranatamabu w monoterapii w porównaniu z obecnie stosowanym koszykiem terapii w Polsce w ramach analizy kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility analysis*, CUA).

W poniższej tabeli przedstawiono kontekst analizy wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Tab. 1. Schemat PICO przyjęty w analizie.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli chorzy z nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których zastosowano wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anti-CD38, z progresją w trakcie lub po ostatniej linii leczenia
Interwencja (I)	elranatamab (Elrexio®, Pfizer) w monoterapii (ELR)
Komparator główny (C)	<ul style="list-style-type: none"> koszyk terapii (SoC)
Perspektywa	<ul style="list-style-type: none"> płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w ramach analizy podstawowej i NFZ + pacjenta w ramach analizy wrażliwości (tożsama z perspektywą wspólną NFZ i pacjenta)
Horyzont analizy	<ul style="list-style-type: none"> 25 lat (dożywotni)
Parametry	<p>skuteczność i zdarzenia niepożądane:</p> <ul style="list-style-type: none"> na podstawie badania klinicznego MagnetisMM-3 i badania LocoMMotion <p>użyteczność stanów zdrowia:</p> <ul style="list-style-type: none"> na podstawie badania klinicznego MagnetisMM-3 <p>koszty:</p> <ul style="list-style-type: none"> bezpośrednie koszty medyczne w oparciu o dane sprzedażowe, literaturowe oraz badanie ankietowe
Wyniki (O)	<ul style="list-style-type: none"> inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, PLN/QALY) inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER, PLN/LYG)

CUA - analiza użyteczności kosztów (ang. *cost-utility analysis*); ICER - inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*); ICUR - inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio*); LYG - zyskane lata życia (ang. *life years gained*); QALY - lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years*); SoC - opieka standardowa (ang. *standard of care*).

2 Uzasadnienie kliniczne

Szpiczak mnogi jest chorobą nieuleczalną, w której zdecydowana większość pacjentów ma nawroty i wymaga licznych linii terapii (ang. *line of therapy*, LoT) w czasie, niezależnie od ich początkowego leczenia. Większość pacjentów jest narażona (ang. *triple-class exposed*, TCE) i staje się oporna na trzy główne klasy leków (ang. *triple-class refractory*, TCR). Nie ma opieki standardowej (ang. *standard of care*, SoC) dla TCE MM, a zarówno wskaźniki odpowiedzi, jak i czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DoR) spadają, a przeżycie bez progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS) spada do <1 roku (Dhanasiri 2021, Gandhi 2019a, Kumar 2017).

Odsetki odpowiedzi zmniejszają się z każdą kolejną LoT po ekspozycji trójklasowej na IMiD, PI i mAb anti-CD38, a odsetek pacjentów z postępującą chorobą wzrasta z każdą LoT, podobnie jak odsetek pacjentów, którzy nie otrzymują dodatkowego leczenia i pacjentów, którzy umierają przed otrzymaniem kolejnego leczenia (Bruno 2020, Gandhi 2019a).

Ponieważ większość pacjentów otrzymuje terapię trójlekową, a czasami poczwórną we wczesnym LoT, a zdecydowana większość pacjentów z MM doświadcza wielokrotnych nawrotów, pacjenci są wcześniej narażeni i oporni na wszystkie trzy główne klasy leków (Kim 2021). Co więcej, skuteczność leczenia zmniejsza się z każdym nawrotem, co prowadzi do zmniejszenia DoR w kolejnej LoT, a także zwiększonej oporności, ponieważ guzy gromadzą mutacje i zmiany prowadzące do oporności na terapię (Kumar 2016, Kumar 2017).

Pacjenci z TCE MM odzwierciedlają zatem populację intensywnie leczoną wcześniej, która nie doświadcza długich ani silnych odpowiedzi na obecne terapie, z medianą czasu do przerwania leczenia (ang. *median time-to-treatment discontinuation*, mTTD) około 4,4 miesiąca (Dechow 2022, Madduri 2021). Biorąc pod uwagę, że nie ma standardowego paradygmatu leczenia, pacjentom często przepisuje się schematy, na które byli wcześniej narażeni lub stali się oporni, i doświadczają oni krótszych czasów trwania terapii wraz z kolejnymi liniami leczenia po TCE (Dhanasiri 2021, Goyal 2023, Madduri 2021, Varughese 2022, Wang 2022). W związku z tym obecne podejścia do TCE obejmują konwencjonalną chemioterapię, ratunkową ASCT (autologiczna transplantacja komórek macierzystych, ang. *autologic stem cell transplantation*) i ponowne zastosowanie poprzednich schematów (Mikhael 2020). Sugeruje to, że brakuje skutecznych, dobrze tolerowanych opcji dla intensywnie leczonych wcześniej pacjentów, którzy byli narażeni na trzy główne klasy leków stosowanych w MM.

Analizowaną interwencją jest elranatamab w monoterapii 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 monoklonalne anti-CD38, i u których stwierdzono progresję choroby w trakcie ostatniej terapii. We wskazaniu tym został zarejestrowany 07.12.2023 przez EMA.¹

¹ Lek ten otrzymał warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. Decyzję tę przyznano w interesie zdrowia publicznego, ponieważ lek zaspokaja niezaspokojoną potrzebę medyczną, a korzyść z natychmiastowej dostępności przewyższa ryzyko wynikające z mniej wyczerpujących danych niż jest to zwykle wymagane.

Elranatamab jest humanizowanym BsAb (przeciwciało bispecyficzne, ang. *bispecific antibody*) ukierunkowanym na BCMA (antygen dojrzewania komórek B, ang. *B-cell maturation antigen*) i CD3. BsAbs to nowa forma immunoterapii raka, która wiąże się i angażuje jednocześnie dwa różne cele. Jedno ramię wiąże się bezpośrednio ze specyficznymi antygenami na komórkach nowotworowych, a drugie ramię wiąże się z komórkami T, łącząc oba typy komórek. Powinowactwo wiązania elranatamabu z BCMA i CD3 zostało zaprojektowane tak, aby wywołać silne działanie przeciwszpiczakowe, w którym pośredniczą limfocyty T. Elranatamab podaje się podskórnie, co zapewnia większą wygodę niż podawanie dożylnie (Pfizer 2022).

Elranatamab otrzymał status terapii przełomowej (ang. *Breakthrough Therapy Designation*) od FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków, ang. *U.S. Food and Drug Administration*) w listopadzie 2022 r. do leczenia RRMM na podstawie tymczasowych danych z badania fazy 2 MagnetisMM-3. Otrzymał również status leku sierociego od FDA i EMA (Europejska Agencja Leków, ang. *European Medicines Agency*), a także status przyspieszonej ścieżki (ang. *Fast Track Designation*) od FDA i został wymieniony jako lek priorytetowy w ramach programu PRIME (EMA) do leczenia pacjentów z RRMM (Pfizer 2022).

Badanie MagnetisMM-3 (NCT04649359) to otwarte, wielośrodkowe, nierandomizowane badanie fazy 2, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo elranatamabu wśród pacjentów ze szpiczakiem mnogim z nawrotem lub opornością na co najmniej jeden inhibitor proteasomu (PI), jeden lek immunomodulujący (IMiD) i jedno przeciwciało monoklonalne (ang. *monoclonal antibody*, mAb) anty-CD38 (tj. z chorobą oporną na trzy klasy leków, ang. *triple-class refractory*, TCR). Badanie obejmowało dwie kohorty: pacjentów, którzy wcześniej nie otrzymywali terapii ukierunkowanej na BCMA (kohorta A) oraz pacjentów, którzy otrzymali wcześniej terapię ukierunkowaną na BCMA (ADC, koniugat przeciwciało-lek, ang. *antibody-drug conjugate* lub CAR-T, limfocyty T rozpoznające chimeryczne receptory antygenowe, ang. *chimeric antigen receptor T*; kohorta B).

Tab. 2. Główne wyniki badania MagnetisMM-3 w kohorcie A* (N=123).

Punkt końcowy	Lesokhin 2023**	Tomasson 2023***
ORR, % (95%CI)	61,0% (51,8; 69,6)	61,0% [51,8; 69,6]
Mediana PFS, mies. (95%CI)	NE (9,9; NE)	17,2 [9,8; NE]
Mediana OS, mies. (95%CI)	NE (13,9; NE)	21,9 [13,4; NE]
Mediana TTD, mies. (zakres)	5,6 (0,03; 23,0)	5,6 (0,03-29,5)

95%CI - 95% przedział ufności (ang. *confidence interval*); NE - nie do oszacowania (ang. *not evaluable*); * pacjenci, którzy wcześniej nie otrzymywali terapii ukierunkowanej na BCMA; ** mediana obserwacji 14,7 mies. (zakres 0,2-251, mies.); *** mediana obserwacji 17,6 mies. (zakres 0,2-31,1 mies.).

Skuteczność komparatora (koszyka terapii) analizowano w oparciu o badanie obserwacyjne (LocoMMotion). Badanie LocoMMotion (NCT04035226) jest trwającym, prospektywnym, nieinterwencyjnym badaniem, w którym szczegółowo opisano zastosowanie leczenia wybranego przez lekarza u pacjentów z TCE MM. Pomimo tego, że LocoMMotion jest badaniem nieinterwencyjnym, dostarcza danych na temat koszyka terapii stosowanych w rzeczywistej praktyce klinicznej u pacjentów z TCE.

Porównanie wyników badań MagnetisMM-3 i LocoMMotion w przeprowadzonej Analizie klinicznej wskazuje na większą skuteczność elranatamabu w porównaniu z koszykiem terapii. Wyniki badania MagnetisMM-3 i badania LocoMMotion wykorzystano w modelu ekonomicznym

oceniającym opłacalność stosowania elranatamabu w monoterapii w porównaniu z obecnie stosowanym koszykiem terapii w Polsce w ramach analizy kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility analysis*, CUA).

3 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie wskazań programu lekowego B.54 (Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy) o nowe wskazanie refundacyjne: elranatamab w monoterapii w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytozy u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu oraz przeciwciało monoklonalne anti-CD38, z progresją w trakcie lub po ostatniej linii leczenia.

Elranatamab nie jest obecnie refundowany w żadnej grupie limitowej.

1. Nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której byłyby leki o tej samej nazwie międzynarodowej lub innej nazwie międzynarodowej, ale podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania do elranatamabu – brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej (Ustawa refundacyjna).
2. Nie zidentyfikowano również grupy limitowej, w której byłyby leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny do elranatamabu, pomimo odmiennych mechanizmów działania leków – brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej (Ustawa refundacyjna).

Elranatamab jest lekiem, co oznacza, że art. 15 ust. 3 pkt 3 ustawy odnoszący się do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego nie znajduje zastosowania (Ustawa refundacyjna).

W Analizie klinicznej wykazano, że stosowanie elranatamabu w monoterapii daje dodatkowe efekty zdrowotne w porównaniu do koszyka terapii (wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego metodą MAIC wskazują na istotne statystycznie korzyści elranatamabu w porównaniu z koszykiem terapii w odniesieniu do przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby oraz odsetków odpowiedzi) – spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 1 ustawy zezwalających na utworzenie nowej grupy limitowej (patrz: Analiza kliniczna, Ustawa refundacyjna).

W związku z powyższym, ze względu na brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy i zapisów art. 15 ust. 3 pkt 2 wskazujących na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej oraz uzyskiwane efekty zdrowotne i dodatkowe efekty zdrowotne wykazane w ramach Analizy klinicznej (spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 1 zezwalających na utworzenie odrębnej grupy limitowej) wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto większego opakowania (zgodnie z dawkowaniem leku wg ChPL stosowana będzie głównie dawka 76 mg).

Zgodnie z Ustawą o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego

przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN (Ustawa refundacyjna).

W związku z powyższym, elranatamab kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).



Tab. 3. Wnioskowana cena preparatu Elrexio® (bez RSS).

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto, PLN	Urzędowa cena zbytu, PLN*	Cena hurtowa brutto, PLN**	Wysokość limitu finansowania, PLN	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
Elrexio 76 mg	████████	████████	████████	████████	0,00
Elrexio 44 mg	████████	████████	████████	████████	0,00

* VAT 8%; ** marża hurtowa 6%; *** równy cenie hurtowej brutto preparatu, który będzie stanowił podstawę limitu (Elrexio 76 mg).

Mając na uwadze potrzebę racjonalizacji wydatków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia oraz Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, proponuje się zawarcie umowy podziału ryzyka (ang. *risk sharing agreement*, RSA). Poniższa propozycja umowy jest zgodna z zapisem Art. 11 ust. 5 pkt. 4 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Ustawa refundacyjna).

Zgodnie z proponowanym instrumentem dzielenia ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*, RSS)



████████████████████ – patrz tabela poniżej.

Tab. 4. Proponowana cena preparatu Elrexio® z RSS.

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto [#] , PLN	Urzędowa cena zbytu, PLN*	Cena hurtowa brutto, PLN**	Wysokość limitu finansowania, PLN	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
Elrexio 76 mg	████████	████████	████████	████████	0,00
Elrexio 44 mg	████████	████████	████████	████████	0,00



4 Metody

W analizie wykorzystano model ekonomiczny udostępniony przez Zleceniodawcę. Model jest skoroszytem kalkulacyjnym wykonanym w oprogramowaniu Microsoft Office z wykorzystaniem makr napisanych w języku programowania *Visual Basic for Applications* (VBA). Zadanie analityczne polegało na adaptacji do warunków lokalnych (polskich), tj. na oszacowaniu i wprowadzeniu polskich danych (dotyczących zużycia zasobów i kosztów), a następnie na weryfikacji założeń i struktury modelu w polskich warunkach klinicznych oraz interpretacji otrzymanych wyników analizy kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności.

4.1 Strategia i technika analityczna

Dla porównania opłacalności stosowania ELR z koszykiem terapii zastosowaną techniką analityczną jest analiza kosztów-użyteczności (i dodatkowo kosztów-efektywności) w związku z tym, iż wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej wskazują na przewagę skuteczności stosowania ELR w porównaniu z koszykiem terapii (patrz Analiza kliniczna).

Nie ma zdefiniowanej opieki standardowej (SoC) dla TCE MM. Skład koszyka ustalono w badaniu (patrz rozdz. 4.4.7.2 i 9.1; afiliacje zebrane w osobnym dokumencie). W jego skład wchodzi przede wszystkim schematy terapeutyczne finansowane w ramach programu lekowego (ponad $\frac{3}{4}$ chorych leczonych jest w ramach programu lekowego; Kd - karfilzomib/ deksametazon; Pd - pomalidomid/ deksametazon; EloPd - elotzumab/ pomalidomid/ deksametazon; PVd - pomalidomid/ bortezomib/ deksametazon; IsaPd - izatuksymab/ pomalidomid/ deksametazon; KRd - karfilzomib/ lenalidomid/ deksametazon; DVd - daratumumab/ bortezomib/ deksametazon; DRd - daratumumab/ lenalidomid/ deksametazon; IRd - iksazomib/ lenalidomid/ deksametazon), ponadto prawie 1/6 chorych leczona jest w ramach badań klinicznych, a <10% chorych otrzymuje schematy terapeutyczne spoza programów lekowych i badań klinicznych. W modelu ekonomicznym oznaczono go skrótem PCT oznaczającym leczenie zgodnie z wyborem lekarza (ang. *physicians' choice of treatment*).

Wyniki analizy zostały przedstawione w postaci kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY; tj. inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności – ICUR) oraz dodatkowo dla analizy podstawowej w postaci kosztu dodatkowego roku życia (PLN/LYG; tj. inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności – ICER).

4.2 Perspektywa

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ) analizę przeprowadzono z punktu widzenia płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w ramach analizy podstawowej (ang. *base case analysis*, BC) oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta w ramach analizy wrażliwości (ang. *sensitivity analysis*, SA).

Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT: „jeżeli nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono znikome w zestawieniu z kosztem

ponoszonym przez płatnika publicznego, można uwzględnić jedynie perspektywę płatnika publicznego.” (Wytyczne AOTMiT).

W związku z tym, że większość z analizowanych leków finansowana jest w ramach programu lekowego lub katalogu chemioterapii, a co za tym idzie brak współpłacenia pacjenta za otrzymywane świadczenie, perspektywa płatnika publicznego jest praktycznie tożsama z perspektywą wspólną płatnika publicznego oraz pacjenta. Analiza z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta rozpatrywana jest jedynie w ramach analizy wrażliwości w związku ze znikomym wpływem na wyniki.

Nie uwzględniono kosztów niemedyceńskich i pośrednich ze względu na wiek chorych - większość zachorowań na szpiczaka występuje u osób starszych, w wieku poprodukcyjnym (patrz rysunek poniżej; KRN raporty) a średni wiek wejścia do modelu wynosi ok. 67 lat (zgodnie z badaniem MagnetisMM-3; patrz rozdz. 4.4.2). Spodziewany jest zatem niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem.

Rys. 1. Liczba zachorowań na szpiczaka plazmocytowego i nowotwory z komórek plazmatycznych według grup wieku w Polsce w 2020 r. (KRN raporty).



4.3 Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) „Horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Powinien on być taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych”.

W niniejszej ocenie rozpatrywano standardowo dożywni horyzont czasowy w celu uchwycenia całkowitego wpływu porównywanych terapii na zdrowie i wyniki w zakresie kosztów w życiu chorego. W tym celu przyjęto 25-letni horyzont czasowy – chorzy wchodzi do modelu w wieku ok. 67 lat (patrz rozdz. 4.4.2), a odsetek żyjących pacjentów w ramieniu interwencji i komparatora wynosi <1%, co potwierdza, że 25-letni horyzont czasowy stanowi wystarczające przybliżenie horyzontu dożywniego. W ramach analizy wrażliwości badano

jaki wpływ na wyniki ma skrócenie horyzontu czasowego analizy o 5 lat (tj. do horyzontu czasowego jak w Zleceniu nr 101/2023 dla teklistamabu z TCE RRMM; AOTMiT BIP).

Długość cyklu wynosiła jeden tydzień, aby w wystarczającym stopniu uwzględniała zmiany w stanach zdrowia modelu lub strategii leczenia, analogicznie jak w większości z poprzednich wniosków do NICE w RRMM (izatuksymab – NICE TA658, daratumumab – NICE TA510, ixazomib – NICE TA505 i pomalidomid – NICE TA427). Zastosowano korektę połowy cyklu, która umożliwiła dokładniejsze oszacowanie wyniku zdrowotnego i kosztów w cyklach modelu.

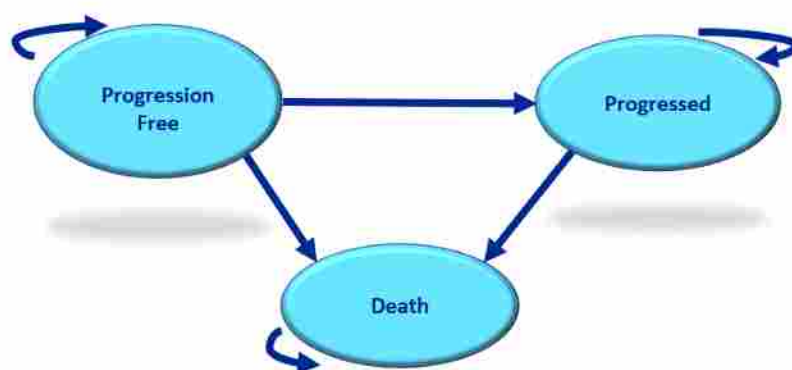
4.4 Opis modelu

4.4.1 Struktura modelu

Model składa się z trzech wykluczających się wzajemnie stanów zdrowia, odzwierciedlających naturalny przebieg choroby szpiczaka plazmocytozy (patrz wykres poniżej):

- bez progresji (ang. *progression-free*; stan początkowy, od daty podania pierwszej dawki do potwierdzonej progresji choroby zgodnie z kryteriami IMWG),
- po progresji (ang. *progressed*; czas od pierwszej progresji do zgonu)
- i zgonu (stan pochłaniający).

Rys. 2. Struktura modelu.



W analizie zastosowano model przeżycia podzielonego (ang. *partitioned survival model*, PSM). Podziały zastosowane w modelu ekonomicznym oparto na danych dotyczących przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) i przeżycia całkowitego (OS), które są częstymi punktami końcowymi w kluczowych, randomizowanych badaniach klinicznych nad zaawansowanym rakiem. W przeciwieństwie do modelu Markowa, w którym wymagane są prawdopodobieństwa przejścia między dowolnymi dwoma stanami zdrowia, PSM bezpośrednio szacuje odsetki pacjentów w każdym stanie zdrowia w każdym punkcie czasowym. W rezultacie zastosowanie podejścia PSM ma tę zaletę, że umożliwia bezpośrednie odzwierciedlenie całościowo danych dotyczących PFS i OS w badaniu.

Prawdopodobieństwo przebywania pacjentów w każdym stanie zdrowia w dowolnym punkcie czasowym zostało obliczone za pomocą metod wyjaśnionych poniżej:

- PFS: prawdopodobieństwo, że u pacjenta nie nastąpiła jeszcze progresja i że nadal żyje, obliczone na podstawie krzywej PFS;
- stan progresji: (prawdopodobieństwo, że pacjent żyje, obliczone na podstawie krzywej OS) - (prawdopodobieństwo, że pacjent nie osiągnął jeszcze progresji i nadal żyje, obliczone na podstawie krzywej PFS);
- zgon: 1 - (prawdopodobieństwo, że pacjent żyje, obliczone z krzywej OS).

Krzywa OS została wykorzystana do oszacowania odsetka kohorty, która przeżyła w czasie, i została ekstrapolowana poza dostępne dane, aby spełnić wymóg modelowania w wybranym horyzoncie czasowym. Obszar pod ekstrapolowaną krzywą OS dostarczył oszacowania średniej długości życia. Ponadto dla każdego stanu zdrowia w każdym okresie przypisano określone koszty i użyteczności (jakość życia), aby obliczyć skumulowane koszty i QALY w horyzoncie czasowym modelu.

Opis stanów zdrowia niniejszego modelu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 5. Stany zdrowia w modelu.

Stan zdrowia	Opis
Wolny od progresji	Okres dla pacjentów bez progresji Uwarunkowana stanem zdrowia jakość życia pacjentów wolnych od progresji Koszty leczenia i podania, zużycia zasobów medycznych (monitorowania), postępowania w przypadku zdarzeń niepożądanych
Progresja	Okres dla pacjentów z progresją Uwarunkowana stanem zdrowia jakość życia pacjentów z progresją Koszt kolejnych terapii (nabycia i podania leków), zużycia zasobów medycznych (monitorowania)
Zgon	Zgon Koszt końca życia

4.4.2 Populacja docelowa

Populacja pacjentów uwzględniona w modelu składała się z dorosłych pacjentów z RRMM, którzy otrzymali co najmniej trzy wcześniejsze terapie, w tym PI, IMiD, mAb anti-CD38 i wykazali progresję choroby podczas ostatniej terapii (tj. TCE).

Charakterystykę kohorty populacji pacjentów uwzględniona w modelu oparto na badaniu MagnetisMM-3 - uwzględniono dane z kohorty A (pacjenci, którzy wcześniej nie otrzymywali terapii ukierunkowanej na BCMA). W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę początkową pacjentów w modelu.

Do badania MagnetisMM-3 włączono 187 pacjentów – 123 pacjentów, którzy nie zostali wcześniej poddani terapii ukierunkowanej na BCMA (antygen dojrzewania limfocytów B, ang. *B-cell maturation antigen*; **kohorta kluczowa A**) oraz 64 pacjentów, którzy otrzymali wcześniej terapię ukierunkowaną na BCMA z zastosowaniem koniugatu przeciwciało-lek (ang. *antibody drug conjugate*, ADC) lub terapii opartej o limfocyty T z chimerycznym receptorem antygenowym (ang. *chimeric antigen receptor T cell therapy*, CAR-T) (kohorta

wspomagająca B) (Elrexio ChPL). Główna publikacja z badania dotyczy kohorty A.² Należy zauważyć, że kohorta B nie odpowiada polskim warunkom, w którym terapie ukierunkowane na BMCA nie są refundowane (a zatem i szeroko stosowane). W związku z tym, pomimo iż w modelu jest możliwość wyboru łączonej kohorty A+B (model globalny adresuje sytuację w krajach, w których taka praktyka jest stosowana), nie stanowi ona przedmiotu niniejszej analizy i nie została uwzględniona w raporcie.

W związku z tym, iż dawki części leków wchodzących w skład koszyka terapii zależą od masy ciała lub powierzchni ciała chorego (patrz rozdz. 4.4.7.4), w ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne wartości masy i powierzchni ciała w oparciu o Zlecenie nr 121/2022 (najnowsze zlecenie w szpiczaku) dla karfilzomibu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym wcześniej leczonych (AOTMiT BIP).

Tab. 6. Charakterystyka kohorty populacji pacjentów uwzględniona w modelu.

Charakterystyka	Kohorta A	Źródło
Średni wiek (SE), lata	██████████	MagnetisMM-3 (██████████)
> 75 r.ż., %	██████	MagnetisMM-3 (██████████)
Średnia masa ciała (SE), kg	██████████	MagnetisMM-3 (██████████)
Średnia wysokość (SE), cm	██████████	MagnetisMM-3 (██████████)
Średnia powierzchnia ciała, m ²	██████████	obliczone z powyższych
Mężczyźni, %	55,3%	MagnetisMM-3 (Lesokhin 2023)

SE - błąd standardowy (ang. *standard error*); * w ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne wartości masy i powierzchni ciała w oparciu o Zlecenie nr 121/2022, tj. masę ciała równą 75 kg i powierzchnię ciała 1,71 m² (AOTMiT BIP).

4.4.3 Skuteczność

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa elranatamabu oparto na 15-miesięcznych danych z MagnetisMM-3. Krzywe Kapłana-Meiera (KM) i standardowe krzywe parametryczne zostały dopasowane do OS i PFS.

Dane dla komparatora uzyskano na podstawie porównania pośredniego z dopasowaniem populacji (ang. *matching-adjusted indirect comparison*, MAIC; do badania MagnetisMM-3) z wykorzystaniem badania LocoMMotion (Mateos 2022, NICE TA505), które jest prospektywnym badaniem w warunkach rzeczywistych terapii RRMM stosowanych u pacjentów TCE. Do badania LocoMMotion włączono łącznie 248 pacjentów, z czego 225 (90,7%) pochodziło z Europy.

W przypadku elranatamabu standardowe dopasowania parametryczne (tj. Weibulla, log-normalny, wykładniczy, log-logistyczny, Gomperta, uogólniona gamma i gamma) zostały dopasowane do krzywych KM w oparciu o 15-miesięczne dane z MagnetisMM-3. Najlepsze dopasowania parametryczne zostały wybrane na podstawie zarówno kontroli wizualnych, jak

² Wyniki dla kohorty B odnaleziono jedynie w raporcie EMA, ale już w ChPL podano wyniki tylko dla kluczowej kohorty A.

i statystyk – kryterium informacyjnego Akaike (ang. *Akaike information criterion*, AIC)/ bayesowskiego kryterium informacyjnego (ang. *Bayesian information criterion*, BIC).

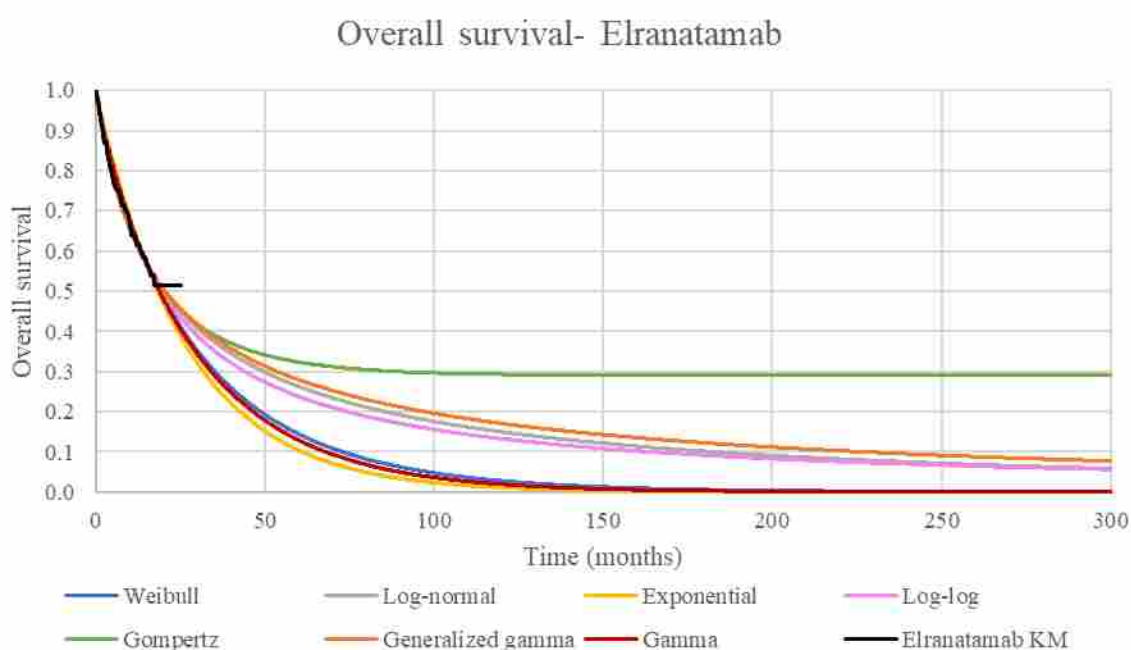
W modelu uwzględniono polskie tablice trwania życia za 2022 r. (GUS tablice), aby ryzyko zgonu w modelu nie było niższe niż ryzyko zgonu w populacji ogólnej. Dopasowane krzywe PFS były ograniczone dopasowanymi krzywymi OS, tak aby krzywe PFS nigdy nie były wyższe niż krzywe OS.

4.4.3.1 Elranatamab

Przeżycie całkowite

W analizie podstawowej OS dla elranatamabu określono na podstawie kohorty A badania MagnetisMM-3 (dane z 14,7 mies.). Do krzywych KM dopasowano standardowe dopasowania parametryczne – patrz wykres poniżej.

Rys. 3. Standardowe dopasowanie parametryczne – OS dla elranatamabu.



Statystyki AIC i BIC zaprezentowano w poniższej tabeli.

Rozkłady Gompertza, uogólniony gamma, logarytmiczno-normalny i log-logistyczny prowadzą do przeszacowania na podstawie kontroli wizualnych. Na przykład zgodnie z ekstrapolacją wg Gompertza aż 29% pacjentów przeżywa 25 lat, co nie jest realistyczne w porównaniu z tym, co obserwuje się w rzeczywistych warunkach (NICE TA658, Lee 2021). Przy uwzględnieniu pozostałych trzech rozkładów (uogólniony gamma, logarytmiczno-normalny i log-logistyczny) od 6% do 8% pacjentów nadal żyje w 25 roku. Wydaje się to również być zbyt optymistyczne w porównaniu z obserwacjami w rzeczywistych warunkach, w których mniej niż 10% pacjentów nadal żyło po 3 latach (NICE TA658).

Spośród pozostałych rozkład wykładniczy dał najlepsze dopasowanie statystyczne (tj. najniższy AIC/BIC). Wybrano jednak rozkład **Weibulla**, ze względu na fakt, że w podejściu MAIC nie można zastosować rozkładu wykładniczego ponieważ w tym rozkładzie stosowane jest założenie o proporcjonalności ryzyk.

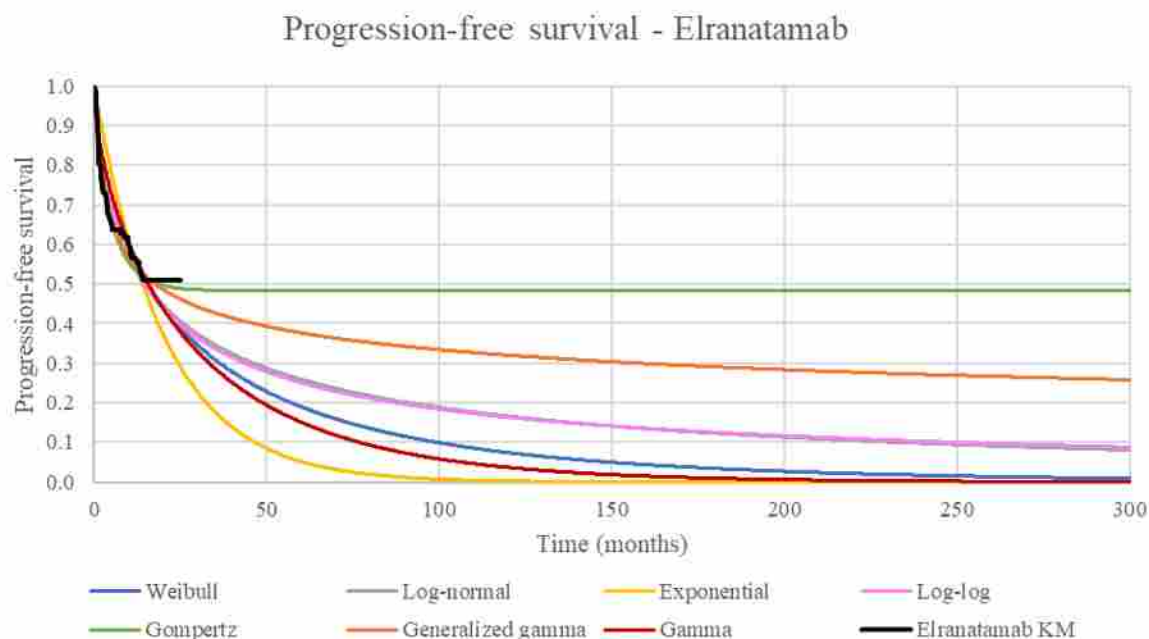
Tab. 7. Statystyki AIC i BIC standardowych dopasowań parametrycznych – OS dla elranatamabu.

	AIC	BIC	Średnia z AIC i BIC	Ranga
Weibulla	473,698	479,322	476,510	5
Logarytmiczno-normalny	470,893	476,517	473,705	1
Wykładniczy	472,574	475,386	473,980	2
Log-logistyczny	472,385	478,009	475,197	3
Gompertza	472,427	478,051	475,239	4
Uogólniony gamma	472,832	481,269	477,051	7
Gamma	473,954	479,579	476,767	6

Przeżycie wolne od progresji choroby

W analizie podstawowej PFS dla elranatamabu określono na podstawie kohorty A badania MagnetisMM-3 (dane z 14,7 mies.). Do krzywych KM dopasowano standardowe dopasowania parametryczne – patrz wykres poniżej.

Rys. 4. Standardowe dopasowanie parametryczne – PFS dla elranatamabu.



Statystyki AIC i BIC zaprezentowano w poniższej tabeli.

Podobnie jak w przypadku OS, rozkłady Gompertza, uogólniony gamma, logarytmiczno-normalny i log-logistyczny prowadzą do przeszacowania PFS na podstawie inspekcji wizualnej (NICE TA658, Lee 2021). Do analizy podstawowej wybrano rozkład **Weibulla** z najlepszymi (najniższymi) statystykami AIC/BIC spośród pozostałych rozkładów.

Tab. 8. Statystyki AIC i BIC standardowych dopasowań parametrycznych – PFS dla elranatamabu.

	AIC	BIC	Średnia z AIC i BIC	Ranga
Weibulla	413,295	418,919	416,107	5
Logarytmiczno-normalny	403,916	409,540	406,728	2
Wykładniczy	426,764	429,576	428,170	7
Log-logistyczny	408,937	414,562	411,750	4
Gompertza	403,917	409,541	406,729	3
Uogólniony gamma	396,879	405,315	401,097	1
Gamma	415,673	421,297	418,485	6

4.4.3.2 Komparator

Porównanie pośrednie z dopasowaniem populacji (MAIC)

Biorąc pod uwagę, że MagnetisMM-3 jest badaniem jednoramiennym i istnieją potencjalne różnice w kluczowych parametrach wyjściowych między badaniami (MagnetisMM-3 i LocoMMotion), przeprowadzono niezakotwiczone MAIC między elranatamabem a komparatorem (██████████). Poniżej przedstawiono krótki opis metod MAIC (więcej szczegółów patrz *Analiza kliniczna*).

W analizie podstawowej MAIC wykorzystano jednoczynnikowe modele proporcjonalnego hazardu Coxa do zidentyfikowania potencjalnych zmiennych prognostycznych (ang. *potential variable*, PV) na podstawie danych z badania MagentisMM-3. Ze względu na fakt, że badanie MagentisMM-3 jest badaniem jednoramiennym nie była możliwa ocena czynników modyfikujących efekt (ang. *effect modifier*, EM) jedynie w oparciu o dane z badania klinicznego. W wyniku przeglądu systematycznego literatury przeprowadzonego w 2021 roku w RR MM (patrz aneks w Analizie klinicznej), przeglądu najnowszych badań klinicznych w TCE/R MM i przeglądu opublikowanych ostatnio porównań pośrednich leczenia przeprowadzonych w 2023 roku zidentyfikowano dodatkowe PV i EM, które w dalszej kolejności zostały potwierdzone w oparciu o opinię eksperta (na etapie tworzenia modelu globalnego). Zidentyfikowane PV/EM stanowiły: wiek, czas od wstępnego rozpoznania, *International Staging System* (ISS), ryzyko cytogenetyczne, pozaszpikowa lokalizacja zmian, liczba dotychczasowych linii leczenia, status wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), klirens kreatyniny, status oporności (po zastosowaniu pięciu terapii lub przy oporności na pięć terapii) i rodzaj szpiczaka. (Philippo 2016). W analizie z punktem końcowym OS uwzględniono płeć. Zastosowano wagi równoważące do korekty danych na poziomie poszczególnych pacjentów (ang. *individual patient-level data*, IPD) dla elranatamabu, aby przeciętna charakterystyka podstawowa odpowiadała połączonym charakterystykom populacji dla interwencji i komparatora. Metoda ta posłużyła do wygenerowania obiektywnego oszacowania porównawczych badań efektywności elranatamabu vs komparator, i została opracowana przez *NICE Decision Support Unit Technical Support Document 18: “Methods for population-adjusted indirect comparisons in submissions to NICE”*, oraz była zastosowana we wcześniejszych wnioskach (Philippo 2016).

Przeprowadzono również analizę wrażliwości, w oparciu o losową imputację, przypisując brakujące zmienne w danych z badania MagnetisMM-3. Nie znaleziono istotnych różnic między analizą podstawową i analizą wrażliwości. W niniejszej ocenie ekonomicznej wykorzystano wyniki MAIC z analizy podstawowej.

Względny efekt leczenia stosowanego w badaniu MagnetisMM-3 w porównaniu z leczeniem stosowanym w badaniu LocoMMotion na punkty końcowe czasu do wystąpienia zdarzenia (ang. *time-to-event endpoints*) określono ilościowo jako hazard względny (ang. *hazard ratio*, HR) z 95% przedziałem ufności (CI). W tym celu krzywe KM z badania dla komparatora zostały zdigitalizowane zgodnie z badaniem Guyot 2012 (Guyot 2012).

Przeżycie całkowite

W analizie podstawowej przeprowadzono niezakotwiczone MAIC, aby dostosować potencjalne różnice w kluczowych cechach wyjściowych między badaniami. Poniższa tabela zawiera HR skorygowane o MAIC. [REDACTED]

[REDACTED] Założenie proporcjonalnego hazardu (ang. *proportional hazard*, PH) zostało przetestowane, aby upewnić się, że można zastosować stałe HR.

Tab. 9. Wyniki MAIC elranatamabu vs koszyka terapii – OS.

Komparator	HR (95%CI)	Wartość p	Komentarz
Koszyk terapii	0,62 (0,40; 0,94)	0,03	Przy uwzględnieniu kohorty A MagnetisMM-3

ns - nieistotne statystycznie.

Przeprowadzono testy Schoenfelda, uzupełnione wykresami hazardu skumulowanego logarytmicznie. Dla koszyka terapii (badanie LocoMMotion) założenie PH jest spełnione ($p=0,18$).

Przeżycie wolne od progresji choroby

Podobnie jak w przypadku OS, przeprowadzono niezakotwiczone MAIC między elranatamabem a komparatorem w celu uzyskania skorygowanego HR dla PFS. Skorygowane zmienne obejmowały m.in. stopień zaawansowania szpiczaka wg ISS, typ szpiczaka mnogiego na podstawie Ig wytwarzanych przez komórki szpiczaka (tj. IgG, IgA, IgD, IgE, IgM), liczbę wcześniejszych linii leczenia, wiek, obecność choroby pozaszpikowej i status oporności MM.

Tab. 10. Wyniki MAIC elranatamabu vs koszyka terapii – PFS.

Komparator	HR (95%CI)	Wartość p	Komentarz
Koszyk terapii	0,32 (0,20; 0,49)	0,00	Przy uwzględnieniu kohorty A MagnetisMM-3

bd - brak danych.

Przeprowadzono testy Schoenfelda, aby ocenić, czy założenie PH zostało spełnione, uzupełnione wykresami hazardu skumulowanego logarytmicznie. Zgodnie z wynikami testu Schoenfelda dla koszyka terapii (badanie LocoMMotion) założenie PH nie jest spełnione ($p \leq 0,1$). W związku z tym HR uzyskane z MAIC nie mogły być zastosowane bezpośrednio do krzywej elranatamabu w modelu jako stałe HR. Zaproponowano i zastosowano alternatywne podejście (dalej zwane „skorygowaną krzywą MAIC”).

Ogólna zasada tego podejścia jest następująca:

1) Zamiast mierzyć efekt leczenia za pomocą HR, wpływ leczenia elranatamabu na parametry każdego rozkładu przeżycia (np. kształtu i skali) oszacowano na podstawie danych ważonych z MAIC.

2) W modelu efekty leczenia elranatamabu odjęto od nieważonych parametrów dopasowań parametrycznych elranatamabu (np. kształtu i skali) w celu uzyskania dostosowanych parametrów dopasowań komparatora (np. dopasowanego kształtu i skali).

3) Skorygowane parametry dopasowań komparatora wykorzystano do ekstrapolacji krzywych OS i PFS.

Oszacowano krzywe parametryczne skorygowane o MAIC (wybór dopasowania parametrycznego został oparty na kontroli wizualnej i dobroci dopasowań modelu) – w poniższej tabeli przedstawiono wpływ leczenia na parametry rozkładu (pozostałe rozkłady patrz 9.2). Wybrano rozkład Weibulla, ponieważ rozkład wykładniczy zakładał proporcjonalność ryzyk i nie można go wykorzystać podejścia z krzywą korygowaną o MAIC. Ponadto, dla elranatamabu i komparatora wybrano ten sam rozkład, zgodnie z rekomendacjami NICE (Latimer 2013).

Tab. 11. Ważony wpływ leczenia na parametry kształtu i skali dla koszyka terapii (LocoMMotion) – PFS.

Rozkład parametryczny		Efekt leczenia	SE	Skorygowane parametry krzywej dla koszyka terapii
Weibull	kształtu	████	████	████
	skali	████	████	████

4.4.3.3 Podsumowanie

W poniższej tabeli podsumowano przyjęte rozkłady w modelu w analizie podstawowej.

Ponadto wykonano analizy wrażliwości - dla ELR przyjęto w nich indywidualne dopasowania parametryczne zgodnie z rozkładami o najlepszych statystykach AIC i BIC (ranga 1 i 2), a dla koszyka indywidualne dopasowania parametryczne (tzw. porównanie naiwne) z wykorzystaniem rozkładu Weibulla (zachowanie spójności z rozkładem wybranym w analizie podstawowej dla ELR).

Tab. 12. Podsumowanie parametrów skuteczności uwzględnionych w modelu.

Terapia	Podejście	Uzasadnienie
OS		
Elranatamab	Indywidualne dopasowania parametryczne (Weibull)*	Na podstawie 15-miesięcznych danych z MagnetisMM-3
Koszyk terapii (LocoMMotion)	Na podstawie danych HR uzyskanych z MAIC**	Założenie proporcjonalności jest spełnione
PFS		
Elranatamab	Indywidualne dopasowania parametryczne (Weibull)***	Na podstawie 15-miesięcznych danych z MagnetisMM-3
Koszyk terapii (LocoMMotion)	Na podstawie skorygowanej krzywej MAIC (Weibull)**	Założenie proporcjonalności nie jest spełnione

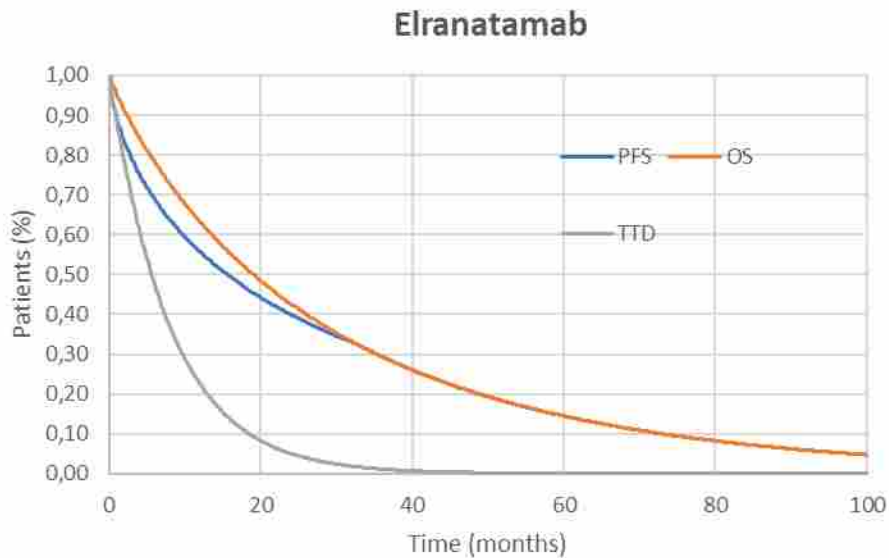
* w SA indywidualne dopasowania parametryczne zgodnie z rozkładami o najlepszych statystykach AIC i BIC (ranga 1 i 2), tj. rozkład logarytmiczno-normalny i wykładniczy;

** w SA zgodnie z założeniami pierwotnych autorów modelu indywidualne dopasowania parametryczne (tzw. porównanie naiwne) z wykorzystaniem rozkładu Weibulla (zachowanie spójności z rozkładem wybranym dla ELR);

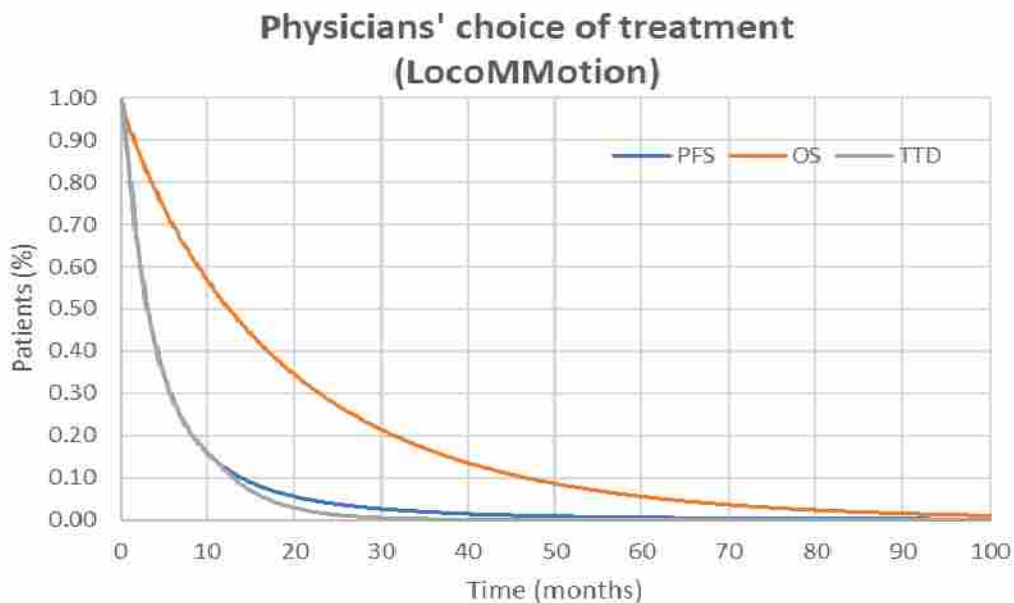
*** indywidualne dopasowania parametryczne zgodnie z rozkładami o najlepszych statystykach AIC i BIC (ranga 1 i 2), tj. rozkład uogólniony gamma i logarytmiczno-normalny.

Poniżej przedstawiono krzywe OS, PFS i TTD (patrz rozdz. 4.4.4) zastosowane w modelu (w analizie podstawowej).

Rys. 5. OS, PFS i TTD – ekstrapolowane krzywe dla elranatamabu.



Rys. 6. OS, PFS i TTD – ekstrapolowane krzywe dla koszyka terapii (LocoMMotion).



4.4.4 Czas trwania leczenia

Pacjenci ze szpiczakiem mnogim mogą przerwać leczenie z różnych powodów, takich jak zdarzenia niepożądane, progresja choroby, decyzja badacza lub preferencje pacjenta. W związku z tym krzywe czasu do przerwania leczenia (TTD) zostały dopasowane do czasu spędzonego na leczeniu w stanie PFS, a pacjentów w stanie bez progresji choroby podzielono na pacjentów na leczeniu (ang. *on treatment*) i bez leczenia (ang. *off treatment*).

Ponieważ dla komparatora dostępna była tylko mediana czasu trwania leczenia, w analizie podstawowej krzywe TTD uzyskano na podstawie mediany czasu trwania leczenia przy założeniu rozkładu wykładniczego³.

Tab. 13. Mediana TTD elranatamabu i koszyka terapii.

Terapia	Mediana TTD	Źródło
Elranatamab	██████████	Badanie MagnetisMM-3 ██████████ ██████████
Koszyk terapii (LocoMMotion)	4,00 mies.	Badanie LocoMMotion (mediana wg Moreau 2023)

4.4.5 Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane mają wpływ zarówno na koszty (patrz rozdz. 4.4.7.8), jak i wyniki zdrowotne (patrz rozdz. 4.4.6.1) i zostały w związku z tym uwzględnione w modelu. Dane dotyczące bezpieczeństwa uzyskano z badania MagnetisMM-3 dla elranatamabu i z badania LocoMMotion dla koszyka terapii.

W modelu uwzględniono jedynie najważniejsze zdarzenia niepożądane (ZN), tj. ZN 3 i 4 stopnia występujące z częstością co najmniej 5% (w ramieniu interwencji lub komparatora), z wyjątkiem zespołu uwalniania cytokin (ang. *cytokine release syndrome*, CRS) oraz neurotoksyczności – ze względu na potencjalnie znaczący wpływ CRS i neurotoksyczności na jakość życia i koszty, uwzględniono wszystkie stopnie tych dwóch zdarzeń (niezależnie od ich częstości występowania; uwzględnione jedynie w ramieniu ELR, nie koszyka).

Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych w LocoMMotion zostały zebrane w ramach rutynowej praktyki klinicznej. Zgłoszone częstości zdarzeń niepożądanych mogą stanowić konserwatywne oszacowanie w porównaniu z elranatamabem, dla którego wykorzystano częstości zdarzeń niepożądanych uzyskane z badania klinicznego.

Częstości zdarzeń niepożądanych w modelu przedstawiono w poniższej tabeli, a częstości dla CRS i neurotoksyczności - w kolejnej.

³ Wybór dla wszystkich komparatorów możliwych do rozpatrywania w modelu (w tym dla nieodpowiadających polskiej praktyce klinicznej) w celu zapewnienia spójności.

Tab. 14. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub 4 raportowanych z min 5% częstością.

Zdarzenia niepożądane (3/4 stopnia)		Elranatamab: MagnetisMM-3 (15-mies. data odcięcia, ████████████████████)	PCT: LocoMMotion (Mateos 2022)
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	Anemia	37,4%	10,9%
	Neutropenia	48,8%	13,3%
	Trombocytopenia	23,6%	17,7%
	Limfopenia	25,2%	5,6%
	Leukopenia	████	4,8%
Infekcje i zakażenia	Infekcja	████	6,5%
	Zapalenie płuc	████	0,0%
	Sepsa	████	0,0%
Badania	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	████	0,0%
Zaburzenia metaboliczne i odżywiania	Hipokaliemia	10,6%	0,0%
Zaburzenia nerek i układu moczowego	Zaburzenia nerek i układu moczowego	████	5,2%
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie	████	0,0%

Tab. 15. Częstość zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania.

	Elranatamab: MagnetisMM-3 (████████████████████)
CRS 1-2 stopnia	57,7%
CRS 3-4 stopnia	0,0%
Neurotoksyczność 1-2 stopnia	████
Neurotoksyczność 3-4 stopnia	████

4.4.6 Użyteczności zdrowia

Do każdego stanu zdrowia przypisano wartość użyteczności, aby uwzględnić wpływ choroby na jakość życia. W tym celu wykorzystano dane z badania MagnetisMM-3 (punkt odcięcia w 15-ym mies.; [REDACTED]). Dane na temat użyteczności w badaniu MagnetisMM-3 zbierane były w 5-poziomowej wersji kwestionariusza oceny jakości życia *EuroQol Group* (EQ-5D-5L). Ze względu na to, że najnowsze wytyczne NICE zalecają używanie danych na temat użyteczności z 3-poziomowej wersji kwestionariusza EQ-5D (EQ-5D-3L; NICE manual 2022) dane EQ-5D-5L zmapowano na EQ-5D-3L przy użyciu metody opublikowanej przez Hernández i wsp. (Hernández 2023).

W celu oszacowania wartości użyteczności przeprowadzono zarówno regresję jednoczynnikową, jak i wieloczynnikową regresję efektów mieszanych z powtarzanimi pomiarami. Więcej informacji przedstawiono w aneksie (patrz rozdz. 9.3).

Wartości użyteczności stanów zdrowia zastosowane w analizie przedstawiono w poniższej tabeli. Użyteczności są stosowane do wszystkich terapii uwzględnionych w modelu.

Tab. 16. Wartości użyteczności przyjęte w analizie.

Stan zdrowia	Wartość użyteczności	Źródło
Przed progresją (PFS)	[REDACTED]	MagnetisMM-3 (punkt odcięcia w 15-ym mies.; [REDACTED]) i analiza regresji
Po progresji (PPS)	[REDACTED]	

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym nie odnaleziono alternatywnych wartości użyteczności (patrz rozdz. 9.5).

W analizie wrażliwości wykorzystano użyteczności dla innego leku w populacji chorych z RRMM TCE (ciltacabtagene autoleucel) w oparciu o wnioski oceniony przez CADTH (CADTH Carvykti) - patrz tabela poniżej.

Tab. 17. Wartości użyteczności przyjęte w analizie wrażliwości.

Stan zdrowia	Wartość użyteczności	Źródło
Przed progresją (PFS)	0,826	CADTH Carvykti
Po progresji (PPS)	0,676/0,786	

4.4.6.1 Zmniejszenie użyteczności w związku z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych i czas trwania zdarzeń niepożądanych

W analizie podstawowej zmniejszenie użyteczności w związku z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych i czas trwania zdarzeń niepożądanych (z wyjątkiem CRS i neurotoksyczności) oszacowano na podstawie danych z badania klinicznego MagnetisMM-3. W przypadku niektórych z powszechnych zdarzeń niepożądanych 3 i 4 stopnia raportowano niewiele obserwacji w badaniu klinicznych. Z tej przyczyny nie obliczono utraty użyteczności specyficznej dla zdarzeń niepożądanych. Zamiast tego, dla wszystkich powszechnych

zdarzeń niepożądanych 3 i 4 stopnia oszacowano i zastosowano całkowitą wartość utraty użyteczności na podstawie analizy użyteczności (tj. █████), patrz tabela poniżej (szczegóły dotyczące analizy użyteczności przedstawiono w aneksie - patrz rozdz. 9.3). W analizie wrażliwości zmniejszenie użyteczności w związku z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych i czas trwania zdarzeń niepożądanych (z wyjątkiem CRS i neurotoksyczności) oszacowano na podstawie danych z literatury (patrz tabela poniżej).

Tab. 18. Zmniejszenie użyteczności w związku z wystąpieniem powszechnych zdarzeń niepożądanych i czas ich trwania.

		Analiza podstawowa			Analiza wrażliwości		
Zdarzenia niepożądane (3/4 stopnia)		██████████	██████████	Źródło	Zmniejszenie użyteczności	Czas trwania (dni)	Źródło - użyteczność/ czas trwania
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	Anemia	██████████	██████████	MagnetisMM-3 (██████████ ███████████)	-0,310	180,0	NICE TA510/ NICE TA510, Brown 2013
	Neutropenia	██████████	██████████		-0,150	28,0	NICE TA510/ NICE TA510
	Trombocytopenia	██████████	██████████		-0,310	28,0	NICE TA510/ NICE TA510
	Limfopenia	██████████	██████████		-0,070-	28,0	NICE TA510/ NICE TA510
	Leukopenia	██████████	██████████		-0,070-	28,0	NICE TA510/ NICE TA510
Infekcje zakażenia	Infekcja	██████████	██████████	-0,016	28,0	NICE TA505/ założenie (w celu zachowania spójności z NICE TA510)	
	Zapalenie płuc	██████████	██████████	-0,190	7,0	NICE TA510/ NICE TA510, Brown 2013	
	Sepsa	██████████	██████████	-0,200	28,0	NICE TA510/ NICE TA510	
Badania	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	██████████	██████████	-0,016	28,0	jak dla ASPAT wg: NICE TA505/ założenie (w celu zachowania spójności z NICE TA510)	

		Analiza podstawowa		Analiza wrażliwości		
Zaburzenia metaboliczne i odżywiania	Hipokaliemia	■	■	-0,200	0,02	NICE TA510/ NICE TA510, Brown 2013
Zaburzenia nerek i układu moczowego	Zaburzenia nerek i układu moczowego	■	■	-0,016	37,0	NICE TA505/ NICE TA505
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie	■	■	-0,070	0,01	NICE TA510/ NICE TA510

ASPAT - zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej.

Ze względu na ograniczoną liczbę obserwowanych zdarzeń CRS i neurotoksyczności w badaniu klinicznym MagnetisMM-3, oszacowanie utraty użyteczności byłoby niewiarygodne lub niewykonalne. Z tego powodu zastosowano dane wejściowe dotyczące zmniejszenia użyteczności w związku z wystąpieniem tych ZN z literatury (Howell 2022). W odniesieniu do czasu trwania CRS i neurotoksyczności zastosowano mediany czasu trwania zgodnie z danymi dla elranatamabu (██████████). W poniższej tabeli przedstawiono utraty użyteczności, czasy trwania CRS i neurotoksyczności.

Tab. 19. Zmniejszenie użyteczności w związku z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania i czas ich trwania.

	Utrata użyteczności (Howell 2022)	Czas trwania (mediana dni) - MagnetisMM-3 (██████████)
CRS 1-2 stopnia	-0,04	██████████
CRS 3-4 stopnia	-0,18	██████████
Neurotoksyczność 1-2 stopnia	-0,05*	██████████
Neurotoksyczność 3-4 stopnia	-0,23	██████████

* Utraty użyteczności dla 1 i 2 stopnia są raportowane osobno. Utrata użyteczności 1 stopnia wynosi -0,01, podczas gry 2 stopnia -0,05. Zgodnie z wnioskiem dla cilta-cel, jako dane wejściowe zastosowano utratę użyteczności 2 stopnia (CADTH Carvykti, Berdeja 2021).

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości badano wpływ braku uwzględnienia spadków użyteczności ze względu na występowanie zdarzeń niepożądanych (powszechnych i specjalnego zainteresowania) na wyniki analizy.

4.4.7 Analizowane koszty

W niniejszej analizie uwzględniono koszty zgodnie z przyjętą perspektywą analizy. Analizę przeprowadzono z uwzględnieniem bezpośrednich kosztów medycznych – koszty nabycia leków i koszty ich podania (dotyczy elranatamabu, terapii wchodzących w skład komparatora, tj. koszyka terapii oraz terapii stosowanych po progresji), koszty premedykacji w przypadku stosowania elranatamabu (upraszczając brak kosztów prewencji w przypadku komparatora złożonego), standardowego monitorowania, opieki terminalnej i leczenia zdarzeń niepożądanych.

Nie uwzględniono kosztów niemedycejskich i pośrednich ze względu na wiek chorych - większość zachorowań na szpiczaka występuje u osób starszych, w wieku poprodukcyjnym (patrz rozdz. 4.3; KRN raporty) a średni wiek wejścia do modelu wynosi ok. 67 lat (zgodnie z badaniem MagnetisMM-3; patrz rozdz. 4.4.2). Spodziewany jest zatem niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem.

Do oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych w poszczególnych stanach modelu wykorzystano dane nt. zużycia zasobów według badania ankietowego przeprowadzonego wśród ████████ ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem chorych na szpiczaka plazmocytozy, zlecenia dotyczące leczenia opornego lub nawrotowego szpiczaka

plazmocytopowego złożone do AOTMiT, Zarządzenia Prezesa NFZ, Uchwały Rady NFZ, Komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami (DGL), Statystyki JGP, Informator o Umowach NFZ i Obwieszczenie MZ oraz dane Wnioskodawcy.

Dawkowanie leków przyjęto w oparciu o program lekowy (PL) leczenia szpiczaka mnogiego lub charakterystyki produktów leczniczych (ChPL), a w razie braku dawkowania dla rozpatrywanych schematów w tych źródłach, szukano ich w wytycznych Polskiej Grupy Szpiczakowej czy na stronie Instytutu Hematologii i Transfuzjologii (IHIT).

Średnia masa ciała i średnia powierzchnia ciała oraz względna intensywność dawki pochodzą z badania klinicznego MagnetisMM-3 (patrz rozdz. 4.4.2 i 4.4.7.5).

Wszystkie koszty są podawane w PLN i są aktualne na kwiecień 2024 r.

Do obliczeń przyjęto, że rok ma 365,25 dni.

4.4.7.1 Elranatamab - dawkowanie, koszty nabycia i premedykacja

Elranatamab – dawkowanie i koszty

Dawkowanie elranatamabu przyjęto, zgodnie z wnioskowanym programem lekowym, według Charakterystyki Produktu Leczniczego dla elranatamabu (Elrexio ChPL).

Zalecane dawki to dawki stopniowo zwiększane – 12 mg w 1. dniu i 32 mg w 4. dniu, a następnie pełna dawka terapeutyczna wynosząca 76 mg podawana raz na tydzień od 2. tygodnia do 24. tygodnia.

W przypadku pacjentów, którzy zostali poddani co najmniej 24-tygodniowemu leczeniu i u których uzyskano odpowiedź na leczenie (częściową zgodnie z Lesokhin 2023), odstęp między dawkami należy zmienić na co dwa tygodnie. [REDACTED]

[REDACTED] Zakłada się, że pacjenci, którzy nie zmienili dawkowania w badaniu albo naruszyli protokół, mieli długofalową przerwę w dawkowaniu, albo nie odpowiedzieli na leczenie według badacza lub BICR (zaślepiąca ocena centralna przeprowadzona przez niezależny zespół ekspertów, ang. *blinded independent central review*) i nie kontynuują już leczenia (przerywanie odzwierciedlone krzywymi skuteczności - patrz rozdz. 4.4.3.1). Należy zauważyć, że brak co najmniej częściowej odpowiedzi po 6 cyklach leczenia stanowi kryterium wykluczenia w programie lekowym.

Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).

Leczenie należy kontynuować do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności (patrz krzywe OS, PFS i TTD w rozdz. 4.4.3.1).

Tab. 20. Elranatamab – dawkowanie.

Etap	Lek	Dawka, mg	Liczba podań w cyklu	Długość cyklu, dni	Źródło
Zwiększania dawki	Elranatamab - 1. tydzień 1. cyklu	12 mg w 1. dniu i 32 mg w 4. dniu	1 podanie 12 mg i 1 podanie 32 mg	7*	Elrexio ChPL
	Elranatamab - po 1. tyg. w 1. cyklu	76 mg QW	3 podania 76 mg	21*	Elrexio ChPL
Dawkowanie cotygodniowe	Elranatamab - od cyklu 2.	76 mg QW	4 podania 76 mg w cyklu	28	Elrexio ChPL
Dawkowanie co w tygodnie	Elranatamab - od cyklu 27., jeżeli dopuszczalna jest zmiana dawkowania**	76 mg Q2W	2 podania 76 mg w cyklu	28	Elrexio ChPL

* łącznie tworzą pierwszy 28-dniowy cykl; ** ██████████.

Koszty jednostkowe elranatamabu przyjęto zgodnie z danymi Wnioskodawcy (patrz rozdz. 3).

Tab. 21. Koszty jednostkowe nabycia elranatamabu (dane Wnioskodawcy).

Zawartość opakowania	Koszt NFZ*, PLN/opak. - analiza bez RSS	Koszt NFZ*, PLN/opak. - analiza z RSS
Elrexio 76 mg	████████	████████
Elrexio 44 mg	████████	████████

* tożsamy z perspektywą wspólną NFZ i pacjenta.

Elranatamab – premedykacja

Zalecane produkty lecznicze stosowane w premedykacji przyjęto zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla elranatamabu (Elrexio ChPL).

Na około 1 godzinę przed podaniem pierwszych trzech dawek elranatamabu, aby zmniejszyć ryzyko CRS, należy podać:

- paracetamol 500 mg doustnie (lub odpowiednik),
- deksametazon 20 mg doustnie lub dożylnie (lub odpowiednik),
- difenhydramina 25 mg doustnie (lub odpowiednik).

Tab. 22. Elranatamab – premedykacja CRS uwzględniona w modelu.

Lek	Dawka, mg*	Liczba podań**	Źródło
paracetamol	500	3	Elrexio ChPL
deksametazon	20	3	Elrexio ChPL
difenhydramina	25	3	Elrexio ChPL

* RDI założono 100% w związku z brakiem danych; ** w 1. cyklu podania elranatamabu.

Koszty jednostkowe leków nierefundowanych, tj. paracetamolu i difenhydraminy, przyjęto zgodnie z Indekslem Leków MP - jak dla preparatu z najniższą ceną za tabletkę zawierającą 500 mg paracetamolu i 25 mg difenhydraminy. W przypadku deksametazonu w postaci doustnej przyjęto jako średnią ważoną sprzedaną liczbą mg (sprzedaż i udział poszczególnych preparatów ustalony w oparciu o najnowszy Komunikat DGL, tj. za styczeń 2024 r.; Komunikaty DGL sprzedaż) mniejszego z jednostkowych kosztów poszczególnych preparatów spośród Obwieszczenia MZ a Komunikatu DGL. Koszty jednostkowe leków stosowanych w premedykacji zebrano w poniższej tabeli.

W przypadku leków z katalogu A1 (DEX) i preparatów nierefundowanych (paracetamol + difenhydramina) podawanych drogą doustną założono brak kosztu podania leku (leki te przepisywane są przez lekarza Podstawowej Opieki Zdrowotnej, w związku z czym ich podanie/wydanie nie generuje dodatkowych kosztów).

Tab. 23. Koszty jednostkowe nabycia leków stosowanych w premedykacji (Indeks Leków MP).*

Zawartość opakowania	Koszt NFZ, PLN	Koszt NFZ+pacjenta**, PLN	Źródło
paracetamol + difenhydramina	0 PLN/tabletka	0,73 PLN/tabletka	Indeks leków MP - cena minimalna
deksametazon p.o.	0,64 PLN/mg	0,75 PLN/mg	mniejsze z kosztów z Obwieszczenia MZ i Komunikatu DGL dla poszczególnych preparatów ważone liczbą sprzedanych mg wg Komunikatów DGL

* koszty podania 0 PLN; ** inny niż w perspektywie wspólnej NFZ i pacjenta, ale dotyczy tylko 3 podań, więc pomijalny.

4.4.7.2 Skład koszyka terapii (ramię komparatora)

Skład koszyka terapii stosowanych w populacji docelowej dla elranatamabu (chorych z TCE RRMM) w Polsce określono w oparciu o badanie ankietowe (przeprowadzone w [REDAKTOWANE] wśród [REDAKTOWANE] ekspertów klinicznych zajmujących się na co dzień leczeniem szpiczaka mnogiego) – patrz tabela poniżej (badanie ankietowe patrz rozdz. 9.1 w aneksie; afiliacje zebrano w osobnym dokumencie).

Tab. 24. Struktura leczenia w populacji chorych z TCE RRMM w oparciu o badanie ankietowe.

Schemat terapeutyczny	Odsetek chorych*
Schematy z programu lekowego:	
PVd, %	[REDAKTOWANE]
DVd, %	[REDAKTOWANE]
DRd, %	[REDAKTOWANE]
Kd, %	[REDAKTOWANE]
KRd, %	[REDAKTOWANE]
IRd, %	[REDAKTOWANE]
Pd, %	[REDAKTOWANE]

Schemat terapeutyczny	Odsetek chorych*
EloPd, %	■
IsaPd, %	■
Inne:	
Rd, %	■
Vd, %	■
schematy oparte na bendamustynie - BEN lub BP	■
schematy oparte na bendamustynie - CD, CTD, VCD	■
DT-PACE	■
MP	■
badanie kliniczne**	■
Łącznie, %	100%

* dotyczy terapii, które byłyby zastępowane przez ELR w przypadku jego refundacji; ** koszty leków stosowanych w ramach badań klinicznych pominięto (niemożliwe do określenia oraz nieponoszone przez NFZ czy pacjenta); BEN - bendamustyna w monoterapii; BP - bendamustyna/ prednizon; CD - cyklofosfamid/ deksametazon; CTD - cyklofosfamid/ talidomid/ deksametazon; DRd - daratumumab/ lenalidomid/ deksametazon; DT-PACE - deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd, DVd - daratumumab/ bortezomib/ deksametazon; EloPd - elotuzumab/ pomalidomid/ deksametazon; ELR - elranatamab; IRd - iksazomib/ lenalidomid/ deksametazon; IsaPd - izatuksymab/ pomalidomid/ deksametazon; Kd - karfilzomib/ deksametazon; KRd - karfilzomib/ lenalidomid/ deksametazon; MP (melfalan, prednizon); Pd - pomalidomid/ deksametazon; PVd - pomalidomid/ bortezomib/ deksametazon; Rd - lenalidomid/ deksametazon; VCD (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon); Vd - bortezomib/ deksametazon.

4.4.7.3 Terapie stosowane w ramach kolejnych linii leczenia po ELR i komparatorze

Terapie stosowane po progresji (upraszczająco bez podziału na kolejne linie leczenia) po elranatamabie i koszyku terapii w Polsce określono w oparciu o badanie ankietowe (przeprowadzone w ■ wśród ■ ekspertów klinicznych zajmujących się na co dzień leczeniem szpiczaka mnogiego) – patrz tabela poniżej (badanie ankietowe patrz rozdz. 9.1 w aneksie; afiliacje zebrano w osobnym dokumencie).

Tab. 25. Struktura leczenia po progresji po elranatamabie i koszyku terapii stosowanych w populacji chorych z TCE RRMM w oparciu o badanie ankietowe.

Schemat terapeutyczny	Odsetek chorych po ELR	Odsetek chorych po koszyku terapii
Brak aktywnego leczenia	■	■
Schematy z programu lekowego:		
Pd, %	■	■
EloPd, %	■	■
IsaPd, %	■	■
Inne:		
Rd, %	■	■
Vd, %	■	■
schematy oparte na bendamustynie - BEN lub BP	■	■
schematy oparte na bendamustynie - CD, CTD, VCD	■	■

Schemat terapeutyczny	Odsetek chorych po ELR	Odsetek chorych po koszyku terapii
DT-PACE	■	■
MP	■	■
badanie kliniczne**	■	■
Łącznie, %	100%	100%

* uzupełniono w związku z niesumowaniem się do 100% w ankietach; koszty BSC pominięto (założenie upraszczające); ** koszty leków stosowanych w ramach badań klinicznych pominięto (niemożliwe do określenia oraz nieponoszone przez NFZ czy pacjenta).

Koszty kolejnych linii leczenia, zarówno nabycia leków (patrz wyżej), jak i ich podania (patrz rozdz. 4.4.7.6), naliczane są jako koszt jednorazowy oszacowany w oparciu o koszty jednostkowe oraz medianę czasu trwania leczenia. Koszt ten naliczany jest w momencie progresji nowo progresujących chorych.

Jak wynika z danych z badania MagnetisMM-3, spośród tych pacjentów z nowo rozpoznaną progresją dalsze leczenie zastosowano u ■■■■■ pacjentów, jednakże w ramach tego leczenia w modelu uwzględniono jedynie drogie nowe leki (przeciwnowotworowe przeciwciała monoklonalne; karfilzomib, cyklofosamid, deksamazon; bortezomib, cyklofosamid, deksametazon; karfilzomib, daratumumab, deksametazon; karfilzomib, deksametazon, selineksor; belantamab mafodotin; karfilzomib, deksametazon; karfilzomib; daratumumab, pomalidomid, deksametazon; selineksor, bortezomib, deksametazon; selineksor, pomalidomid, deksametazon) z jedynie dwoma wyjątkami (bortezomib, cisplatyna, cyklofosamid, deksametazon, etoposide; bortezomib, deksametazon) (■■■■■). W związku z tym, że w badaniu ankietowym (patrz rozdz. 4.4.7.3) nowe leki stanowią niewielki udział w wymienionych terapiach stosowanych w kolejnych liniach leczenia (■■■■■); ■■■■■; ■■■■■; uwzględnione brak aktywnego leczenia czy badania kliniczne za 0 PLN w koszyku) założono, że wymieniony koszyk stosowany jest u wszystkich chorych (a w analizie wrażliwości przyjęto stosowanie leczenia u ■■■■■ chorych po progresji).

Mediana czasu trwania dalszego leczenia w kohorcie A lekiem MagnetisMM-3 wyniosła ■■■■■ ■■■■■ - jest to zatem wartość docelowa dla ELR - dla koszyka terapii przyjętą tę samą wartość (założenie, brak danych z badania LocoMMotion). Rzeczywisty czas trwania każdego kolejnego leczenia stosowany w obliczeniach jest jednakże ograniczony długością modelowanego PPS, stąd może być krótszy niż ■■■■■. W modelu ponadto jest możliwość stosowania leczenia po progresji do zgonu, co uwzględniono jako analizę wrażliwości.

Podsumowując, w analizie podstawowej założono, że wszyscy pacjenci otrzymają dalsze leczenie po progresji przez maksymalnie ■■■■■ (ale nie dłużej niż czas trwania PPS). Wykonane analizy wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 26. Kolejne linie leczenia - parametry.*

Analiza	Odsetek chorych	Długość leczenia
BC	100%	max ██████ (ograniczone PPS)
SA	████	max ██████ (ograniczone PPS)
SA	100%	do zgonu
SA	████	do zgonu

* opis źródeł w tekście.

4.4.7.4 Dawkowanie leków stosowanych w ramach koszyka terapii oraz w kolejnych liniach leczenia

Poniżej przedstawiono dawkowanie leków wchodzących w skład koszyka terapii (ramię komparatora, patrz rozdz. 4.4.7.2) i w skład terapii stosowanych w ramach kolejnych linii leczenia po ELR i komparatorze (terapię jak w koszyku terapii z wyjątkiem tych niefinansowanych w dalszych liniach; patrz rozdz. 4.4.7.3).

Dawkowanie schematów finansowanych w ramach programu lekowego B.54: Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy przyjęto zgodnie z zapisami programu lekowego (Obwieszczenie MZ). W przypadku pozostałych schematów dawkowanie oparto na Zaleceniach Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozy oraz innych dyskrazji plazmocytozy na rok 2022/23 (PGSz 2022/23) lub na rekomendowanych schematach terapeutycznych wg Instytutu Hematologii i Transfuzjologii⁴ (IHIT).

Tab. 27. Dawkowanie leków stosowanych w ramach koszyka terapii oraz w kolejnych liniach leczenia.

Substancja czynna	Długość cyklu i dawkowanie	Źródło
PVd	długość cyklu 21 dni	program lekowy B.54
pomalidomid	4 mg, p.o., dni podawania w cyklu 1-14	
bortezomib	1,3 mg/m ² pc. raz na dobę, dożylnie lub podskórnie [^] w dniach 1., 4., 8. i 11. każdego cyklu w cyklach 1-8, a następnie w dniach 1. i 8. każdego kolejnego cyklu	
deksametazon	20 mg (10 mg u chorych >75 lat) doustnie raz na dobę w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. w cyklach 1-8, a następnie w dniach 1., 2., 8. i 9. każdego kolejnego cyklu	
DVd	Od 1. tygodnia do 24. tygodnia każdy cykl trwa 21 dni (3 tygodnie) = pierwsze 8 cykli. Od 25. tygodnia każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie)	program lekowy B.54

⁴ gdy brak było danych dla tych schematów w PGSz 2022/23 lub w PGSz 2022/23 dotyczyły leczenia indukującego u chorych kwalifikujących się do transplantacji a w IHIT leczenia chorych niekwalifikujących się do transplantacji

Substancja czynna	Długość cyklu i dawkowanie	Źródło
daratumumab	16 mg/kg mc. i.v. lub 1800 mg/podanie s.c.^, raz w tygodniu w tygodniach 1-9, co trzy tygodnie w tygodniach 10-24 oraz od 25 tygodnia leczenia co 4 tygodnie	
bortezomib	1,3 mg/m ² pc. dożylnie lub podskórnie^ w dniach 1., 4., 8. i 11. każdego cyklu przez pierwsze 8 cykli	
deksametazon	20 mg doustnie w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. każdego cyklu przez pierwsze 8 cykli (tj. w dawce 80 mg/tydzień przez dwa z trzech tygodni cyklu lub w zmniejszonej dawce 20 mg/tydzień u pacjentów w wieku > 75 lat^^)	
DRd	długość cyklu 28 dni	program lekowy B.54
daratumumab	16 mg/kg mc. i.v. lub 1800 mg/podanie s.c.^, raz w tygodniu w tygodniach 1-8, co dwa tygodnie w tygodniach 9-24 oraz od 25 tygodnia leczenia co 4 tygodnie	
lenalidomid	25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu	
deksametazon	40 mg/tydzień (lub w zmniejszonej dawce 20 mg/tydzień u pacjentów w wieku > 75 lat)	
Kd	długość cyklu 28 dni	program lekowy B.54
karfilzomib	dożylnie w postaci infuzji trwającej 30 minut w dniach 1., 8. i 15. każdego cyklu w dawce: początkowej 20 mg/m ² pc. (maksymalna dawka wynosi 44 mg) w dniu 1. cyklu 1., a następnie^^: 70 mg/m ² pc. w dniu 8. i 15. cyklu 1., i w dawce 70 mg/m ² pc. w dniach 1., 8. i 15. każdego kolejnego cyklu	
deksametazon	40 mg doustnie lub dożylnie^ w dniach 1., 8., 15. i 22. w cyklach 1-9, a następnie w dniach 1., 8. i 15. każdego kolejnego cyklu (deksametazon należy podać od 30 minut do 4 godzin przed podaniem karfilzomibu)	
KRd	długość cyklu 28 dni (w tym KAR max 18 cykli, potem samo Rd)	program lekowy B.54
karfilzomib	dożylnie w postaci infuzji trwającej 10 minut w dawce: początkowej 20 mg/m ² pc. (maksymalna dawka wynosi 44 mg) w dniu 1. i 2. cyklu 1., a następnie^^: 27 mg/m ² pc. (maksymalna dawka wynosi 60 mg) w dniu 8., 9., 15. i 16. cyklu 1., a następnie: w dawce 27 mg/m ² pc. (maksymalna dawka wynosi 60 mg) w dniach 1., 2., 8., 9., 15. i 16. w cyklach 2-12, a następnie: w dawce 27 mg/m ² pc. (maksymalna dawka wynosi 60 mg) w dniach 1., 2., 15. i 16. w cyklach 13-18. Dawka 20/27 mg/ m ² pc. jest podawana przez 10 minut.	
lenalidomid	25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu	

Substancja czynna	Długość cyklu i dawkowanie	Źródło
deksametazon	40 mg (20 mg u chorych >75 lat) doustnie lub dożylnie w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego cyklu. Deksametazon należy podać od 30 minut do 4 godzin przed podaniem karfilzomibu	
IRd	długość cyklu 28 dni	program lekowy B.54
iksazomib	4 mg doustnie w dniach 1., 8. i 15. każdego cyklu	
lenalidomid	25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu	
deksametazon	40 mg w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego cyklu	
Pd	długość cyklu 28 dni	program lekowy B.54
pomalidomid	4 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu	
deksametazon	40 mg (20 mg u chorych >75 lat) doustnie raz na dobę w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego cyklu	
EloPd	długość cyklu 28 dni	program lekowy B.54
elotuzumab	10 mg/kg mc. podawana dożylnie w dniach 1., 8., 15. i 22. cyklu 1. i 2., a następnie w dawce 20 mg/kg mc. w 1. dniu każdego kolejnego cyklu	
pomalidomid	4 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu, podawana co najmniej 2 godziny po zakończeniu wlewu elotuzumabu, gdy podawane są w tym samym dniu	
deksametazon	<u>Deksametazon w dniach, w których podawany jest elotuzumab:</u> u pacjentów w wieku ≤ 75 lat: zalecana dawka deksametazonu: 28 mg doustnie od 3 do 24 godzin przed podaniem wlewu elotuzumabu oraz dawka 8 mg dożylnie, od 45 do 90 minut przed podaniem wlewu elotuzumabu, u pacjentów w wieku >75 lat: zalecana dawka deksametazonu to 8 mg doustnie od 3 do 24 godzin przed podaniem wlewu elotuzumabu oraz dawka 8 mg dożylnie, od 45 do 90 minut przed podaniem wlewu elotuzumabu. <u>Deksametazon w dniach, w których nie jest podawany elotuzumab, a w których zaplanowane jest podanie dawki deksametazonu, tj. w dniach 8., 15. i 22. każdego cyklu od 3. cyklu:</u> u pacjentów w wieku ≤ 75 lat: w dawce 40 mg doustnie, u pacjentów w wieku > 75 lat: w dawce 20 mg doustnie	
IsaPd	długość cyklu 28 dni	program lekowy B.54
isatuksymab	10 mg/kg mc. podawana dożylnie w dniach 1., 8., 15. i 22. cyklu 1., a następnie w dniach 1. i 15. każdego kolejnego cyklu	
pomalidomid	4 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu	
deksametazon	40 mg (20 mg u chorych >75 lat) doustnie lub dożylnie raz na dobę w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego cyklu	
Rd	długość cyklu 28 dni	
lenalidomid	25 mg p.o., dni podawania w cyklu 1-21, 1, 8, 15, 22	

Substancja czynna	Długość cyklu i dawkowanie	Źródło
deksametazon	40 mg p.o., dni podawania w cyklu 1-4, 9-12, 17-20 (1-4 od 5 cyklu)	PGSz 2022/2023 Tabela 8.1. Schematy leczenia chorych RR
Vd	cykl 21 dni do 8 cykli	PGSz 2022/2023 Tabela 8.1. Schematy leczenia chorych RR
bortezomib	1,3 mg/m ² , i.v. lub s.c. [^] , dni podawania w cyklu 1, 4, 8, 11	
deksametazon	20 mg p.o., dni podawania w cyklu 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12	
BP	długość cyklu 28 dni do 10 cykli	jak BTP w RRPCM wg PGSz 2022/2023 Tabela 8.1. Schematy leczenia chorych RR
bendamustyna	70 mg/m ² , i.v., dni podawania w cyklu 1, 2	
prednizon	100 mg, p.o., dni podawania w cyklu 1, 8, 15, 22	
B	długość cyklu 28 dni do 10 cykli	jak BTP w RRPCM PGSz 2022/2023 Tabela 8.1. Schematy leczenia chorych RR
bendamustyna	70 mg/m ² , i.v., dni podawania w cyklu 1, 2	
CD	długość cyklu 21 dni, 5 cykli***	jak CTD wg IHIT*
cyklofosfamid	50 mg, p.o., dni podawania w cyklu 1, 8, 15	
deksametazon	40 mg, p.o., dni podawania w cyklu 1, 4, 12, 15	
CTD	długość cyklu 21 dni, 5 cykli***	IHIT - I linia leczenia u chorych młodszych/ w dobrym stanie ogólnym**
cyklofosfamid	50 mg, p.o., dni podawania w cyklu 1, 8, 15	
talidomid	125 mg (50-200 mg), p.o., dni podawania w cyklu 1-21	
deksametazon	40 mg, p.o., dni podawania w cyklu 1, 4, 12, 15	
VCD	długość cyklu 21 dni (max 8 cykli)	wg IHIT - leczenie nawrotowej/ progresującej postaci choroby
bortezomib	1,3 mg/m ² , i.v., 1, 4, 8, 11	
cyklofosfamid	500 mg, p.o., 1, 8, 15	
deksametazon	20 mg, p.o., 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12	
DT-PACE	Cykl 28-dniowy, 2 cykle	PGSz 2022/2023 Tabela 8.1. Schematy leczenia chorych RR, liczba cykli i rodzaj DOX wg Zlecenia dla Sarclisa (AWA Sarclisa; w PGSz napisano, że krótkotrwałe stosowanie)
deksametazon	40 mg i.v. 1-4	
talidomid	400 mg p.o. stosowanie ciągłe	
cisplatyna	10 mg i.v. 1-4	
dokсорubicyna	10 mg/m ² i.v. 1-4	
cyklofosfamid	400 mg/m ² i.v. 1-4	
etopozyd	40 mg/m ² i.v. 1-4	
MP	długość cyklu 28 dni, 6 cykli*	
melfalan	4 mg/m ² , p.o., dni podawania w cyklu 1-7	jak z MPT wg PGSz 2022/2023 Tabela 5.1. Schematy leczenia osób niekwalifikujących się do transplantacji lub jak z MPT wg IHIT (I linia u chorych starszych i w gorszym stanie ogólnym**)
prednizon	40 mg/m ² , p.o., dni podawania w cyklu 1-7	

p.o. - doustnie; i.v. - dożylnie; s.c. - podskórnie; ^ DEX i.v. refundowany jest w innych wskazaniach plus generuje duże koszty podania i niewygodę dla pacjenta - założono podanie doustne; DARA i BOR - w analizie podstawowej

założono podanie podskórne u 50% pacjentów i dożylnie u 50% pacjentów (założenie arbitralne) a do analiz wrażliwości przyjęto wartości skrajne - 100% s.c. w jednej analizie i 100% i.v. w drugiej; ^^ upraszczająco wszyscy chorzy; ^^^ upraszczająco uwzględniono tylko warunek dotyczący wieku; * przyjęto element wspólny wskazany w PGSz 2022/2023 (6-12 cykli) i IHiT (4-6 cykli); ** zgodnie z opisem „Chorzy nie będący kandydatami do leczenia za pomocą auto-HSCT powinni otrzymywać w pierwszym rzucie schemat lekowy zawierający talidomid: CTD lub MPT (melfalan, prednison, talidomid).” założono, że CTD i MPT podane na stronie IHiT dotyczą chorych niekwalifikujących się do transplantacji; *** średnia z 4-6 cykli.

Koszty leków w ramach koszyka terapii

Koszty leków finansowanych w ramach programu lekowego B.54: Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (tj. POM, DARA, KAR, IXA, ELO, ISA) oszacowano w oparciu o liczbę sprzedanych opakowań wg Uchwał Rady NFZ za rok 2023. (Uchwały Rady NFZ) i kwotę refundacji wg danych sprzedażowych DGL za rok 2023 (Komunikaty DGL sprzedaż).

Koszt talidomidu przyjęto na podstawie Załącznika Nr 1t do zarządzenia Nr 10/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 stycznia 2024 r. (Zarządzenia Prezesa NFZ). Z najnowszego Komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii uzyskano koszt jednostkowe dla: LEN, BEN, BOR, CIS, ETO, DOX.

Koszty jednostkowe leków nier refundowanych, tj. DEX i.v., przyjęto zgodnie z Indekslem Leków MP (wybrano najniższą cenę za mg). Dla cyklofosfamidu i.v. (2 preparaty w katalogu C), cyklofosfamidu p.o. (1 preparat w katalogu C i 1 w A1) oraz melfalanu (1 preparat w katalogu C i 1 w A1) przyjęto niższą cenę za mg (w katalogu A1 uwzględniono niższą cenę z Obwieszczenia MZ luz danych sprzedażowych NFZ - Komunikaty DGL sprzedaż). W przypadku prednizonu i deksametaoznu mających wiele prezentacji, dla każdej z nich analogicznie jak powyżej przyjęto niższą cenę za mg i następnie obliczono z kosztów wszystkich prezentacji leku średnią ważoną sprzedaną liczbą mg (sprzedaż i udział poszczególnych preparatów ustalony w oparciu o najnowszy Komunikat DGL, tj. za styczeń 2024 r.; Komunikaty DGL sprzedaż; szczegółowe wyliczenia w zakładce Poland w modelu ekonomicznym).

Tab. 28. Koszty jednostkowe nabycia leków stosowanych w ramach koszyka terapii

Zawartość opakowania	Koszt NFZ, PLN/mg	Koszt NFZ+pacjenta*, PLN/mg	Źródło
DARA i.v.	10,93	10,93	Uchwały rady NFZ + Komunikaty DGL sprzedaż
DARA s.c.	7,29	7,29	Uchwały rady NFZ + Komunikaty DGL sprzedaż
ELO	8,40	8,40	Uchwały rady NFZ + Komunikaty DGL sprzedaż
IXA	871,78	871,78	Uchwały rady NFZ + Komunikaty DGL sprzedaż
ISA	14,84	14,84	Uchwały rady NFZ + Komunikaty DGL sprzedaż
KAR	52,48	52,48	Uchwały rady NFZ + Komunikaty DGL sprzedaż
POM	825,27**	825,27**	Uchwały rady NFZ + Komunikaty DGL sprzedaż
TAL	0,08	0,08	Zarządzenie Prezesa NFZ
BEN	1,32	1,32	średni koszt wg NFZ

Zawartość opakowania	Koszt NFZ, PLN/mg	Koszt NFZ+pacjenta*, PLN/mg	Źródło
BOR i.v., s.c.	25,10	25,10	średni koszt wg NFZ (<i>BOR parenteral</i>)
CIS	0,49	0,49	średni koszt wg NFZ
DOX	0,62	0,62	średni koszt wg NFZ
DOX PEG	27,33	27,33	średni koszt wg NFZ
ETO	0,15	0,15	średni koszt wg NFZ
LEN	0,38	0,38	średni koszt wg NFZ
DEX i.v.	0,00	0,89	minimalna z Indeksu Leków MP
CYKLO p.o.	0,03	0,03	najniższa cena NFZ za mg z Obwieszczenia MZ (i danych sprzedażowych NFZ dla A1) - minimalna jest dla 1 z C
CYKLO i.v.	0,06	0,06	najniższa cena NFZ za mg z Obwieszczenia MZ (katalog C)
DEX p.o.	0,64	0,75	niższa z Obwieszczenia MZ i DGL - średnia ważona wg danych sprzedażowych NFZ
MEL	2,29	2,29	najniższa cena NFZ za mg z Obwieszczenia MZ (i danych sprzedażowych NFZ dla A1) - minimalna jest dla 1 z C
PRE	0,06	0,08	prednizon nowotwory złośliwe, niższa z Obwieszczenia MZ i DGL - średnia ważona wg danych sprzedażowych NFZ

* w większości przypadków tożsamy z kosztem z perspektywy NFZ (różnicę dotyczą tylko kilku tanich leków, stąd nie mają istotnego wpływu na wyniki analizy); ** PLN/dawkę (nie za mg).

4.4.7.5 Względna intensywność dawki (RDI)

Względna intensywność dawki (ang. *relative dose intensity*, RDI) elranatamabu oparto na badaniu MagnetisMM-3 - uwzględniono dane z kohorty A (pacjenci, którzy wcześniej nie otrzymywali terapii ukierunkowanej na BCMA). W związku z brakiem odnalezienia danych na temat RDI dla koszyka terapii (brak danych w badaniu LocoMMotion) w analizie podstawowej przyjęto RDI dla koszyka terapii jak dla interwencji (założenie konserwatywne) a w analizie wrażliwości - brak RDI (tj. przyjęto pełne dawkowanie dla koszyka terapii). Ponadto analizowano również w ramach analizy wrażliwości wpływ braku uwzględnienia RDI zarówno dla elranatamabu i koszyka terapii na wyniki analizy. W poniższej tabeli przedstawiono względne intensywności dawki przyjęte w modelu.

Tab. 29. Względna intensywność dawki uwzględniona w modelu.

Analiza	ELR/ koszyk terapii	Źródło
RDI dla interwencji i koszyka terapii* - analiza podstawowa	78%/78%	Na podstawie 15-miesięcznych danych z MagnetisMM-3 (kohorta A; ██████████) / jak dla ELR (założenie konserwatywne)
brak RDI dla interwencji i koszyka terapii* - analiza wrażliwości	100%/100%	Uwzględnienie pełnego dawkowania (założenie skrajnie pesymistyczne)
RDI dla interwencji i brak RDI dla koszyka terapii* - analiza wrażliwości	78%/100%	Dla ELR jak w BC, dla SoC uwzględnienie pełnego dawkowania w związku z brakiem odnalezienia danych na temat RDI dla koszyka terapii

* dotyczy leków stosowanych przed progresją (tj. komparatora) jak i koszyka terapii po progresji.

4.4.7.6 Koszty podania leków stosowanych w ramach koszyka terapii oraz w kolejnych liniach leczenia

Poniżej przedstawiono koszty podania leków wchodzących w skład koszyka terapii (ramię komparatora, patrz rozdz. 4.4.7.2) i w skład terapii stosowanych w ramach kolejnych linii leczenia po ELR i komparatorze (terapię jak w koszyku terapii z wyjątkiem tych niefinansowanych w dalszych liniach; patrz rozdz. 4.4.7.3).

Wyceny punktowe podania leków w programie lekowym przypisano w oparciu o Zarządzenie nr 7/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu (dotyczącego rozliczania w ramach programów lekowych), a pozostałych leków wchodzących w skład koszyka terapii - w oparciu o Zarządzenie nr 10/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu (dotyczącego rozliczania chemioterapii; Zarządzenia Prezesa NFZ).

Dla leków podawanych dożylnie założono podanie w ramach hospitalizacji, dla leków podawanych podskórnie w ramach ambulatorium - koszty te dotyczą każdego dnia podania leku. Dla leków podawanych doustnie założono wydanie leku w ramach wizyty ambulatoryjnej – przyjęto, że lek wydawany jest na okres 6 mies. (Komunikat NFZ; analogicznie jak w Zlecenie 44/2022; AOTMiT BIP). W przypadku leków z katalogu A1 (DEX/PRE) podawanych drogą doustną założono brak kosztu podania leku (leki te albo wydawane są przy okazji innych leków w schemacie, albo przepisywane są przez lekarza Podstawowej Opieki Zdrowotnej, w związku z czym ich podanie/wydanie nie generuje dodatkowych kosztów).

Ceny punktów rozliczeniowych oszacowano na podstawie danych pochodzących z 5 ośrodków o najwyższej wartości umów pochodzących z 5 losowo wybranych województw (średnia arytmetyczna; szczegółowe obliczenia patrz zakładka „Poland” w modelu).

Pacjenci leczeni elranatamabem powinni być obserwowani pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych codziennie przez 48 godzin po podaniu pierwszych 2 stopniowo zwiększanych dawek, które podawane są w 1. i 4. dniu analizy (Elrexio ChPL), w związku z czym w pierwszym tygodniu przyjęto 5-dniową hospitalizację dla podania elranatamabu (dni 1-5; analogicznie jak pierwotni autorzy modelu globalnego). Następne

podania elranatamabu mają już miejsce w warunkach ambulatoryjnych, zgodnie z założeniem miejsca podania leku podskórnego.

Część leków podawana jest w analizowanych schematach terapeutycznych w tych samych dniach (patrz rozdz. 4.4.7.2 i 4.4.7.3) – rozliczane jest wtedy podanie jednego z nich. W związku z tym, żeby nie przeszacować kosztów ich podania przyjęto następujące założenia:

- w przypadku podania w danym schemacie w jednym dniu leku z programu, chemioterapii i innych (apteczne) naliczany jest tylko koszt podania leku w programie lekowym, a w przypadku podania w danym schemacie w jednym dniu chemioterapii i innych leków (apteczne) naliczany jest tylko koszt podania leku w chemioterapii - kolejność ważności jest zatem następująca: program>chemioterapia>inne;
- w ramach każdego z typów podań (tj. np. w ramach programu lekowego) ważniejsze jest podanie i.v./s.c. od p.o., tj. jeśli tego samego dnia podawane są leki z programu i.v. i p.o. to naliczone zostanie tylko podanie leku i.v.

Koszty jednostkowe podania leków uwzględnionych w analizie zebrano w poniższej tabeli.

W związku z możliwością negocjacji kontraktów z NFZ (wyceny punktów) w ramach analizy wrażliwości koszty te odchyłono o $\pm 10\%$ (założenie arbitralne) w celu sprawdzenia ich wpływu na wyniki.

Tab. 30. Koszty jednostkowe podania elranatamabu i leków w ramach koszyka terapii.

Typ podania	Lek	Koszt, PLN*	Komentarz
Dożylnie w ramach programu lekowego	elranatamab (w 1. tygodniu), daratumumab i.v., karfilzomib, elotuzumab, isatyksymab	798,22 PLN (486,72 pkt x 1,64 PLN/pkt) na 1 podanie	Zarządzenia Prezesa NFZ (hospitalizacja związana z wykonaniem programu lub hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu wg Zarządzenia nr 7/2024/DGL) i Umowy NFZ (wycena punktu)
Doustne w ramach programu lekowego	elranatamab (po 1. tygodniu), daratumumab s.c., iksazomib, pomalidomid,	177,38 PLN (108,16 pkt x 1,64 PLN/pkt) na 6 mies.	Zarządzenia Prezesa NFZ (przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu wg Zarządzenia nr 7/2024/DGL) - wydanie leku na 6 mies. (Komunikat NFZ) i Umowy NFZ (wycena punktu)
Dożylnie w ramach chemioterapii (w przypadku wydawania w dniach następujących po sobie - dla dni 1-3)	BEN, DOX, ETO, CYKLO i.v.	1125,04 PLN (686,00 pkt x 1,64 PLN/pkt) na 6 mies.	Zarządzenia Prezesa NFZ (hospitalizacja hematologiczna u dorosłych, dni 1, 2, 3 wg Zarządzenia nr 10/2024/DGL) i Umowy NFZ (wycena punktu)
Dożylnie w ramach chemioterapii (w przypadku wydawania w	DOX, ETO, CYKLO i.v.	1004,88 PLN (612,73 pkt x 1,64 PLN/pkt) na 6 mies.	Zarządzenia Prezesa NFZ (hospitalizacja hematologiczna u dorosłych, dni 4+ wg Zarządzenia nr 10/2024/DGL) i Umowy NFZ (wycena punktu)

Typ podania	Lek	Koszt, PLN*	Komentarz
dniach następujących po sobie - dla dni 4+)			
Dożylne w ramach chemioterapii (w przypadku wydawania w dniach nie następujących po sobie)	BOR i.v.	639,60 PLN (390,00 pkt x 1,64 PLN/pkt) na 6 mies.	Zarządzenia Prezesa NFZ (hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków wg Zarządzenia nr 10/2024/DGL) i Umowy NFZ (wycena punktu)
Podskórne w ramach chemioterapii	BOR s.c.	513,32 PLN (313,00 pkt x 1,64 PLN/pkt) na 6 mies.	Zarządzenia Prezesa NFZ (kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii wg Zarządzenia nr 10/2024/DGL) i Umowy NFZ (wycena punktu)
Doustne w ramach chemioterapii	lenalidomid, CYKLO p.o., TAL, MEL	296,84 PLN (181,00 pkt x 1,64 PLN/pkt) na 6 mies.	Zarządzenia Prezesa NFZ (podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii wg Zarządzenia nr 10/2024/DGL) i Umowy NFZ (wycena punktu)
Doustne dla leków z katalogu A1	deksametazon, prednizon	0,00	przepisywane przez lekarza Podstawowej Opieki Zdrowotnej (POZ), wydawanie przy okazji innych leków w schemacie
Inne	DEX i.v.	0,00	przyjęto podawanie razem z elotuzumabem

* koszty podania są takie same z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta - koszty w całości ponoszone są przez NFZ.

4.4.7.7 Koszty monitorowania

Wyceny punktowe monitorowania w programie lekowym (ELR i część schematów w ramieniu komparatora oraz część schematów stosowanych w kolejnych liniach leczenia) przypisano w oparciu o Zarządzenie nr 7/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu (dotyczącego rozliczania w ramach programów lekowych), a pozostałych leków wchodzących w skład koszyka terapii - w oparciu o Zarządzenie nr 10/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu (dotyczącego rozliczania chemioterapii; Zarządzenia Prezesa NFZ).

Monitorowanie leczenia w 1. roku jest droższe niż w kolejnych w programie lekowym – świadczenie „diagnostyka w programie leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego - 1 rok” jest wycenione wyżej niż świadczenie „diagnostyka w programie leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego - 2. i kolejny rok terapii”.

Również monitorowanie stosowania pozostałych terapii wchodzących w skład koszyka terapii zróżnicowano na 1. i kolejne lata leczenia – w 1. roku leczenia przyjęto wykonywanie okresowej oceny skuteczności chemioterapii raz na miesiąc a w kolejnych latach raz na 3 mies. (zgodnie z zapisem w Zarządzeniu świadczenie „okresowa ocena skuteczności chemioterapii” wykonywane jest nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące).

W przypadku monitorowania onkologicznego poza leczeniem aktywnym (czyli dla BSC) przyjęto wycenę punktową wizyty specjalistycznej 1-go typu (W11) wg Zarządzenia nr 57/2023/DSOZ - założono arbitralnie 1 wizytę na miesiąc.

Ceny punktów rozliczeniowych oszacowano na podstawie danych pochodzących z 5 ośrodków o najwyższej wartości umów pochodzących z 5 losowo wybranych województw (średnia arytmetyczna; szczegółowe obliczenia patrz zakładka „Poland” w modelu).

W związku z możliwością negocjacji kontraktów z NFZ (wyceny punktów) w ramach analizy wrażliwości koszty te odchyłono o $\pm 10\%$ (założenie arbitralne) w celu sprawdzenia ich wpływu na wyniki.

Tab. 31. Koszty monitorowania.

Typ podania	Lek	Koszt jednostkowy, PLN*	Komentarz	Koszt tygodniowy, PLN
Monitorowanie w ramach programu lekowego - 1. rok	ELR, Pd, PVd, EPd, Kd, KRd, DVd, DRd, IsaPd, IRd - w 1. roku	4247,60 PLN/rok (2590,00 pkt x 1,64 PLN/pkt)	Zarządzenia Prezesa NFZ (diagnostyka w programie leczenia chorych na szpiczaka plazmocytozowego - 1 rok terapii wg Zarządzenia nr 7/2024/DGL) i Umowy NFZ (wycena punktu)	81,41
Monitorowanie w ramach programu lekowego - lata kolejne	ELR, Pd, PVd, EPd, Kd, KRd, DVd, DRd, IsaPd, IRd - w kolejnych latach	1259,62 PLN/rok (768,00 pkt x 1,64 PLN/pkt)	Zarządzenia Prezesa NFZ (diagnostyka w programie leczenia chorych na szpiczaka plazmocytozowego - 2 i kolejny rok terapii wg Zarządzenia nr 7/2024/DGL) i Umowy NFZ (wycena punktu)	24,14
Monitorowanie chemioterapii	Rd, Vd, BP, BEN, CD, CTD, VCD, DT-PACE, MP	443,46 PLN (170,40 pkt x 1,64 PLN/pkt)	Zarządzenia Prezesa NFZ (okresowa ocena skuteczności chemioterapii wg Zarządzenia nr 10/2024/DGL) i Umowy NFZ (wycena punktu)	101,99 w 1. roku i 34,00 w kolejnych latach**
Monitorowanie onkologiczne poza leczeniem	w przypadku zakończenia aktywnego leczenia lub BSC wchodzące w skład leczenia kolejnej linii po ELR	74,27 PLN (44,00 pkt x 1,69 PLN/pkt***)	Zarządzenia Prezesa NFZ (W11 - wizyta specjalistyczna 1-go typu wg Zarządzenia nr 57/2023/DSOZ) i Umowy NFZ (wycena punktu); założono raz na miesiąc	17,08

* koszty podania są takie same z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta - koszty w całości ponoszone są przez NFZ; ** założono okresową ocenę skuteczności chemioterapii raz na miesiąc w pierwszym roku a następnie raz na 3 mies.; założono 1 wizytę W11 w miesiącu; *** świadczenia w zakresie onkologii.

4.4.7.8 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych w modelu naliczane są jako koszt jednorazowy w pierwszym cyklu.

Do zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub 4 uwzględnionych w modelu (patrz rozdz. 4.4.5) przypisano wartości punktowe hospitalizacji dla wybranych jednorodnych grup pacjentów (JGP; wg Zarządzenia nr 37/2024/DSOZ), a dla zdarzeń niepożądanych stopnia 1 lub 2 – wycenę wizyty specjalistycznej 1-go typu (wg Zarządzenia nr 57/2023/DSOZ; Zarządzenia Prezesa NFZ).

Wycenę punktu przyjęto jako 1,72 PLN/pkt dla hospitalizacji w ramach JGP, na podstawie Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 4 grudnia 2023 r. zmieniającego rozporządzenie w sprawie sposobu ustalają ryczałtu systemu podstawowego szpitalnego zabezpieczenia świadczeń opieki zdrowotnej (Wycena JGP).

Koszty leczenia ZN ponosi NFZ (są one tożsame z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta).

W związku z możliwością negocjacji kontraktów z NFZ (wyceny punktów) w ramach analizy wrażliwości koszty te odchyłono o $\pm 10\%$ (założenie arbitralne) w celu sprawdzenia ich wpływu na wyniki.

Tab. 32. Koszty jednostkowe zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub 4 uwzględnionych w modelu.

Zdarzenia niepożądane (3/4 stopnia)		Kod JGP	Wartość punktowa (Zarządzenie nr 37/2024/DSOZ)	Koszt jednostkowy, PLN**
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	Anemia	S05-S07	4951,82*	8517,12
	Neutropenia	S05-S07	4951,82*	8517,12
	Trombocytopenia	S05-S07	4951,82*	8517,12
	Limfopenia	S05-S07	4951,82*	8517,12
	Leukopenia	S05-S07	4951,82*	8517,12
Infekcje i zakażenia	Infekcja	C57	1299,00	2234,28
	Zapalenie płuc	D48	1602,00	2755,44
	Sepsa	S56	8266,00	14217,52
Badania	Zwiększona aktywność	G16	3425,00	5891,00

Zdarzenia niepożądane (3/4 stopnia)		Kod JGP	Wartość punktowa (Zarządzenie nr 37/2024/DSOZ)	Koszt jednostkowy, PLN**
	aminotransferazy alaninowej			
Zaburzenia metaboliczne i odżywiania	Hipokaliemia	K25	2957,00	5086,04
Zaburzenia nerek i układu moczowego	Zaburzenia nerek i układu moczowego	L07	1417,00	2437,24
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie	E88	2867,00	4931,24
Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania	Neurotoksyczność	A31	1771,00	3046,12
	CRS	S05-S07	4951,82*	8517,12

A31 Choroby nerwów obwodowych; C57 Inne choroby gardła, uszu i nosa; D48 Zapalenie płuc; E88 Nadciśnienie tętnicze > 17 r.ż.; G16 Ostre choroby wątroby; JGP - jednorodna grupa pacjentów; K25 Zaburzenia odżywiania i zaburzenia wodno-elektrolitowe; L07 Zakażenia nerek lub dróg moczowych; S05 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni; S06 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia; S07 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni; S56 Posocznica o ciężkim przebiegu; * średnia ważona liczbą hospitalizacji w 2022 r. (Statystyki JGP); ** wartość punktowa x 1,72 PLN/pkt (Wycena JGP); koszty leczenia ZN ponosi NFZ (są one tożsame z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta).

Tab. 33. Koszty jednostkowe zdarzeń niepożądanych stopnia 1 lub 2 uwzględnionych w modelu.

	Wycena W11*, pkt	Wycena punktu**, PLN/pkt	Koszt jednostkowy***, PLN
Neurotoksyczność	44	1,71	75,24
CRS	44	1,72	75,59

* W11 - wizyta specjalistyczna 1-go typu wg Zarządzenia nr 57/2023/DSOZ; ** ceny punktów rozliczeniowych oszacowano na podstawie danych pochodzących z 5 ośrodków o najwyższej wartości umów pochodzących z 5 losowo wybranych województw (średnia arytmetyczna; szczegółowe obliczenia patrz zakładka „Poland” w modelu). - świadczenia w zakresie neurologii dla neurotoksyczności oraz świadczenia w zakresie hematologii dla CRS; *** koszty leczenia ZN ponosi NFZ (są one tożsame z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta).

4.4.7.9 Koszty opieki terminalnej

Opieka końca życia została uwzględniona w modelu jako jednorazowy naliczany w pierwszym cyklu modelu (założenie upraszczające). Koszt opieki terminalnej przyjęto w oparciu o najnowsze zlecenie w leczeniu szpiczaka plazmocytozowego (tj. o Zlecenie nr 101/2023 dla teklistamabu; AOTMiT BIP).

W ramach analizy wrażliwości pominięto koszty opieki terminalnej.

Tab. 34. Koszt opieki końca życia.

Koszt, PLN	Źródło danych
11 345,02 * (BC)/ 0 (SA)	Koszt wg Zlecenia nr 101/2023

* taki sam z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

4.4.8 Dyskontowanie

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami MZ „Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych” (Rozporządzenie MZ).

W związku z powyższym oraz zgodnie z obowiązującymi wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA) opracowanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, dla analizy kosztów-użyteczności w scenariuszu podstawowym przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (AOTMiT 2016).

Wartości stopy dyskontowej testowane w ramach analizy wrażliwości zgodnie z aktualnymi wytycznymi AOTMiT wynoszą 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych.

4.4.9 Podsumowanie założeń i parametrów modelu

Podsumowanie założeń i wartości głównych parametrów klinicznych i kosztowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 35. Parametry modelu.

Parametr	Wartość	Uzasadnienie - rozdz.
Model	PSM	4.4.1
Perspektywa	NFZ w BC i NFZ+pacjenta w SA	4.2
Horyzont czasowy	Dożywotni (25 lat)	4.3
Charakterystyka populacji	Z badania MagnetisMM-3 (kohorta A)	4.4.2
Skuteczność - przyjęte rozkłady	Patrz Tab. 12	4.4.3
Prawdopodobieństwo ZN	Z badania MagnetisMM-3 i LocoMMotion	4.4.5
Użyteczności	Z badania MagnetisMM-3	4.4.6
Spadek użyteczności związany ze zdarzeniami niepożądanymi	Dane literaturowe	4.4.6.1
Dane wejściowe dotyczące kosztów i zużycia zasobów medycznych	Badania kliniczne, dane literaturowe, badanie ankietowe	4.4.7
Dyskontowanie	5% na koszty i 3,5% na wyniki zdrowotne	4.4.8

4.5 Walidacja modelu

Walidacja wewnętrzna

Tabela poniżej podsumowuje walidację modelu i uwzględnione w nich aspekty modelu. Przed przeprowadzeniem ostatecznej analizy, wykonano walidację przystosowanego do polskich warunków modelu w celu weryfikacji technicznej poprawności. W wyniku przeprowadzonej walidacji nie ujawniono błędów w formułach i działaniu modelu, otrzymane wyniki są takie jakie oczekiwano w zależności od tego jakie parametry testowano.

Tab. 36. Walidacja modelu.

Walidacja/ przegląd przeprowadzany przez	Charakter walidacji	Data	Pokryte aspekty
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
HealtQuest	Przegląd modelu i korekty w ramach adaptacji do warunków polskich	22.03.2023	Przegląd schematów leczenia Dane specyficzne dla Polski (dane kosztowe) Weryfikacja obliczeń Wartości skrajne

HCP - Health Care Provider.

Walidacja zewnętrzna

Biorąc pod uwagę, że okresy obserwacji w badaniach MagnetisMM-3 i LocoMMotion są dość ograniczone (mediana czasu obserwacji: MagnetisMM-3 = 14,7 mies. w publikacji głównej oraz 17,6 mies. w doniesieniu konferencyjnym, LocoMMotion - 11,0 mies. w publikacji głównej oraz 26,4 mies. w doniesieniu konferencyjnym; Lesokhin 2023, Tomasson 2023, Mateos 2022, Moreau 2023), niezbędna do przeprowadzenia oceny ekonomicznej była ekstrapolacja wyników przeżycia w horyzoncie dożywotnim. Zewnętrzna walidacja ekstrapolowanej części krzywych przeżycia staje się zatem ważna dla oceny i walidacji stosowności wyboru rozkładu przeżycia użytego do ekstrapolacji.

Wyniki modelowania dla elranatamabu przedstawia poniższy wykres.

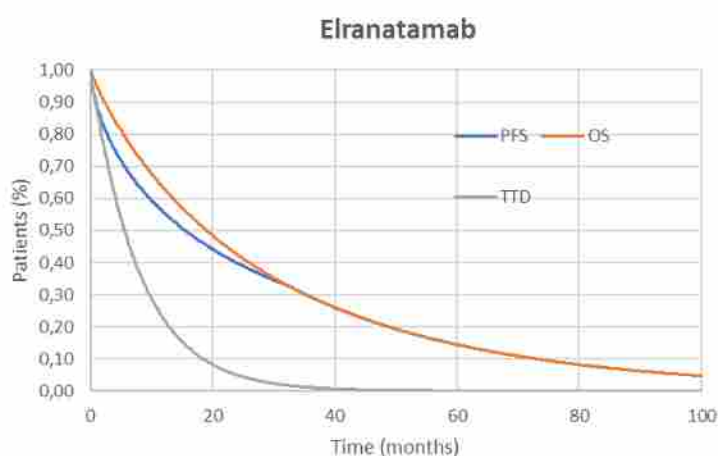
Rys. 7. Wyniki modelowania dla elranatamabu.

Elranatamab

Mean OS (years) = 2,53

Mean PFS (years) = 2,39

Mean TTD (years) = 0,68



Zgodnie z wynikami Analizy klinicznej (patrz osobny dokument) nie odnaleziono wiarygodnych badań dotyczących efektywności praktycznej (tj. przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, ang. *real-world effectiveness*, RWE) dla ELR – odnalezione badania były zbyt małe. Nie są też wystarczająco długie do przeprowadzenia walidacji.

Odnaleziono jednakże wyniki modelowania dotyczące długości przeżycia dla innego leku w populacji chorych z RRMM TCE - patrz tabela poniżej. Patrząc na odnalezione wyniki i wyniki modelowania dla elranatamabu, wyniki dla elranatamabu nie są przeszacowane.

Tab. 37. Wyniki dla nowych terapii.

Terapia	Łączna liczba lat życia	Liczba lat życia przed progresją	Liczba lat życia po progresji
Elranatamab*	2,30	2,16	0,14
Ciltacabtagene autoleucel (CADTH Carvykti)			
Analiza podstawowa	4,37	3,15	1,22
CADTH scenariusz 1	4,39	3,15	1,24
CADTH scenariusz 2	3,49	2,47	1,02

* analiza podstawowa (patrz rozdz. 4.4.3.1).

W przypadku „standardowych” terapii zakresy PFS i OS jest szeroki, na co wpływa głównie charakterystyka chorych i różne stosowane terapie u chorych z RRMM TCE/TCR - patrz tabela poniżej (zestawiono wyniki badań dotyczących chorych z TCE/TCR wymienionych w rozdz. 2.1.4 Analizy problemu decyzyjnego - osobny dokument).

Tab. 38. Porównanie przeżycia chorych z TCE/TCR z różnych źródeł.

Badanie	Populacja	Mediana PFS	Mediana OS
Delforge 2021	TCE	3,4 mies.	9,8 mies.
Maisnar 2022	TCE	6,2 mies.	14,2 mies.
Kim 2021	TCE	3,5 mies.	15,8 mies.
Goel 2023	TCR	6,0 mies.	28,7 mies.
Costa 2023	TCR	3,0 mies.	bd
Bal 2021 (MAMMOTH)	TCR	bd	10,3 mies.
Wang 2022 (US COTA)	TCR	bd	11,6 mies.

bd - brak danych.

W przypadku koszyka terapii, opartego w niniejszej analizie na badaniu LocoMMotion, poniżej pokazano wyniki przy użyciu innych źródeł modelowania wykorzystanych w pierwotnym modelu, tj. badań amerykańskich MAMMOTH i COTA (niewykorzystane w niniejszym raporcie, ponieważ nie dotyczą populacji europejskiej).



Badanie MAMMOTH (*Monoclonal Antibodies in Multiple Myeloma: Outcomes after Therapy Failure*; Gandhi 2019) dla potrójnie, poczwórnie i pięciokrotnie opornego na leczenie MM, było retrospektywnym badaniem, w którym analizowano wyniki 275 pacjentów z MM z chorobą oporną na mAb CD38 w 14 ośrodkach akademickich w USA. W analizie wykorzystano podgrupę pacjentów z TCR, którzy otrzymali kolejne leczenie (Bal 2022).

Różnice w przedstawionych wynikach wynikają z różnicy wyjściowej charakterystyki pacjentów oraz z różnic w stosowanych terapiach.

Tab. 39. Wyniki dla „koszyka terapii”.

Źródło	Łączna liczba lat życia	Liczba lat życia przed progresją	Liczba lat życia po progresji
MAMMOTH*	█	█	█
LocoMMotion*	1,39	0,49	0,90
█	█	█	█
Standardowa terapia wg wniosku dla ciltacabtagene autoleucl (CADTH Carvykti)			
Analiza podstawowa	1,23	0,50	0,73
CADTH scenariusz 1	1,23	0,50	0,72
CADTH scenariusz 2	1,23	0,50	0,72

* MAIC, Weibull dla OS i PFS; ** analiza podstawowa (patrz rozdz. 4.4.3.2); ** HR dla OS i PFS (patrz model ekonomiczny); scenariusze z wykorzystaniem MAMMOTH i ████████ nie były opisywane, ponieważ nie stanowią przedmiotu analizy.

Walidacja konwergencji

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dla elranatamabu - patrz rozdz. 9.4w aneksie. Do dnia 18 marca 2024 r. nie odnaleziono analiz ekonomicznych oraz raportów HTA dla elranatamabu w monoterapii w leczeniu RRMM TCE/TCR, spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego.

4.6 Analiza wrażliwości

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem MZ ws. minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, analiza wrażliwości jest niezbędna ze względu na niepewność wyników analizy ekonomicznej (AOTMiT 2016, Rozporządzenie MZ).

Stabilność wyników analizy podstawowej (ang. *base case analysis*, BC) testowano na dwa sposoby: poprzez deterministyczne analizy wrażliwości (ang. *sensitivity analysis*, SA) podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały najbardziej krytyczny wpływ na stabilność wyników (patrz rozdz. 4.6.1) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości (ang. *probabilistic sensitivity analysis*, PSA), którą przeprowadzono w celu łącznej oceny niepewności parametrów modelu (patrz rozdz. 4.6.2).

4.6.1 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono w celu określenia wrażliwości wyników uzyskanych w modelu w odniesieniu do niepewności głównych danych wejściowych (tj. skuteczności, użyteczności, kosztów, długości horyzontu czasowego). Przedmiotem deterministycznej analizy wrażliwości są również, zgodnie z wytycznymi AOTMiT, wartości stopy dyskontowej (0% dla kosztów i wyników zdrowotnych).

Tab. 40 Scenariusze analizy wrażliwości.

Nr	Scenariusz	Analiza podstawowa (BC)	Analiza wrażliwości (SA)	Opis i wartości w rozdziale
SA 1	perspektywa analizy	perspektywa płatnika publicznego (NFZ)	perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)	4.2
SA 2	dyskontowanie	5% na koszty i 3,5% na wyniki zdrowotne	brak dyskontowania	4.4.8
SA 3	horyzont czasowy	25 lat (dożywni)	skrócony o 5 lat	4.3
SA 4	masa ciała i powierzchnia ciała	██████████ (MagnetisMM-3)	75 kg i 1,71 m ² (Zlecenie nr 121/2022)	4.4.2
SA 5	modelowanie OS dla ELR	indywidualne dopasowania parametryczne Weibull	indywidualne dopasowania parametryczne - logarytmiczno-normalny	4.4.3.1, 4.4.3.3
SA 6			indywidualne dopasowania parametryczne - wykładniczy	
SA 7	modelowanie OS dla koszyka terapii	na podstawie danych HR uzyskanych z MAIC	indywidualne dopasowania parametryczne (porównanie naiwne) - Weibull	4.4.3.2, 4.4.3.3
SA 8	modelowanie PFS dla ELR	indywidualne dopasowania parametryczne Weibull	indywidualne dopasowania parametryczne - uogólniony gamma	4.4.3.1, 4.4.3.3
SA 9			indywidualne dopasowania parametryczne - logarytmiczno-normalny	
SA 10	modelowanie PFS dla koszyka terapii	na podstawie skorygowanej krzywej MAIC (Weibull)	indywidualne dopasowania parametryczne (porównanie naiwne) - Weibull	4.4.3.2, 4.4.3.3
SA 11	użyteczności stanów zdrowia	██████████ MagnetisMM-3 i analiza regresji	PFS 0,826 i PPS 0,676 (CADTH Carvykti)	4.4.6
SA 12			PFS 0,826 i PPS 0,786 (CADTH Carvykti)	
SA 13	zmniejszenie użyteczności w związku z wystąpieniem ZN i czas trwania ZN	MagnetisMM-3	dane literaturowe	4.4.6.1
SA 14	względna intensywność dawkowania (RDI)	ELR 78% (MagnetisMM-3), koszyk 78%* (jak dla ELR)	RDI ELR 100% i koszyk 100%* (założenie skrajnie pesymistyczne)	4.4.7.5
SA 15			ELR 78% (MagnetisMM-3), koszyk 100%* (założenie)	
SA 16	podanie DARA i BOR	podanie podskórne u 50% pacjentów i dożylnie	100% s.c. (wartości skrajne)	4.4.7.4

Nr	Scenariusz	Analiza podstawowa (BC)	Analiza wrażliwości (SA)	Opis i wartości w rozdziale
SA 17		u 50% pacjentów (założenie arbitralne)	100% i.v. (wartości skrajne)	
SA 18	leczenie po progresji	odsetek chorych leczonych po progresji 100%, długość leczenia max [REDACTED] (ograniczona PPS)	odsetek chorych leczonych po progresji 100%, długość leczenia do zgonu	4.4.7.3
SA 19			odsetek chorych leczonych po progresji [REDACTED] długość leczenia do zgonu	
SA 20			odsetek chorych leczonych po progresji [REDACTED] długość leczenia max [REDACTED] (ograniczona PPS)	
SA 21	koszty podania	zgodnie z obecnymi wycenami	pomniejszone o 10% (założenie arbitralne)	4.4.7.6
SA 22			powiększone o 10% (założenie arbitralne)	
SA 23	koszty monitorowania	zgodnie z obecnymi wycenami	pomniejszone o 10% (założenie arbitralne)	4.4.7.7
SA 24			powiększone o 10% (założenie arbitralne)	
SA 25	koszty leczenia ZN	zgodnie z obecnymi wycenami	pomniejszone o 10% (założenie arbitralne)	4.4.7.8
SA 26			powiększone o 10% (założenie arbitralne)	
SA 27	koszty opieki terminalnej	10 129,82 (Zlecenia nr 246/2020)	brak (założenie)	4.4.7.9

ZN - zdarzenia niepożądane; * dotyczy leków stosowanych przed progresją (tj. komparatora) jak i koszty terapii po progresji.

4.6.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

W celu uwzględnienia niepewności oszacowań przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości, poprzez jednoczesne i losowe różnicowanie wszystkich krytycznych parametrów modelu za pomocą rozkładu ich prawdopodobieństw w kolejnych powtórzeniach (1000 iteracji).

Analiza ta pozwala ocenić jednoczesny wpływ zmienności wartości parametrów modelu na wyniki końcowe analizy.

Do probabilistycznej analizy wrażliwości zastosowano różne rozkłady dla różnych parametrów wejściowych - patrz tabela poniżej.

Wyniki analizy przedstawiono w postaci tabelarycznej (średnia) oraz graficznej za pomocą wykresów rozrzutu (ang. *scatterplot*) wyników 1000 iteracji na płaszczyźnie kosztów-żyteczności przedstawiających zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (każdy z punktów przedstawia oszacowanie uzyskane w pojedynczym powtórzeniu). Wyniki przedstawiono również w postaci krzywych akceptowalności (ang. *cost-effectiveness acceptability curve*, CEAC) - na osi pionowej odłożono

prawdopodobieństwo, z jakim elranatamab jest kosztowo-efektywny przy skłonności do zapłaty za dodatkową jednostkę QALY - oś pozioma.

Tab. 41. Podsumowanie rozkładów probabilistycznych zastosowanych w PSA.

Parametr	Rozkład
Charakterystyka w przypadku wartości średnich	Normalny
OS, PFS	Logarytmiczno-normalny
Mediana leczenia, czas trwania zmniejszenia użyteczności w związku ze ZN, parametry kosztowe	Gamma
Charakterystyka w przypadku odsetków, RDI, odsetki ZN, użyteczności (sanów zdrowia i zmniejszenie użyteczności w związku ze ZN)	Beta

Szczegóły w zakładce „Parameters” w modelu.

4.7 Analiza progowa

Analiza progowa (ang. *threshold analysis*) wymaga skalkulowania krytycznych wartości zmiennych, przy których zmienia się wniosek końcowy.

Analizę progową przeprowadzono zarówno dla analizy podstawowej jak i poszczególnych scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ), w niniejszej analizie oszacowano ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, dla analizy z podstawową ceną elranatamabu oraz analizy z uwzględnieniem proponowanego RSS, przy której koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy, tj. **190 380 PLN/QALY** (Obwieszczenie Prezesa GUS). Oszacowania przeprowadzono dla wszystkich wariantów analizy deterministycznej, tj. analizy podstawowej i jednoczynnikowej analizy wrażliwości.

5 Wyniki analizy

W niniejszym rozdziale i jego kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki porównania opłacalności stosowania elranatamabu w monoterapii w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytozy u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anti-CD38, z progresją w trakcie lub po ostatniej linii leczenia, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, w perspektywie 2 kolejnych lat, w porównaniu z koszykiem terapii stosowanych obecnie w Polsce. Jako technikę analityczną zastosowano analizę kosztów-użyteczności. Analizę przeprowadzono z uwzględnieniem RSS oraz bez jego uwzględnienia. Przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości oraz analizę progową. Analiza podstawowa została przeprowadzona z perspektywy NFZ w związku ze znikomym partycypowaniem pacjenta w kosztach leczenia. Wyniki z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta stanowiły scenariusz deterministycznej analizy wrażliwości.

Analiza podstawowa – wyniki kliniczne

Stosowanie elranatamabu w monoterapii (ELR) w porównaniu z koszykiem terapii powoduje odsunięcie w czasie momentu progresji i związane jest z dłuższym przeżyciem chorych, w tym w pełnym zdrowiu (stosowanie ELR powoduje wydłużenie życia o prawie 2/3 w porównaniu z koszykiem terapii oraz wydłużenie życia w pełnym zdrowiu o ponad 3/4 w porównaniu z koszykiem terapii) - patrz tabela poniżej.

Tab. 42. Wyniki kliniczne - analiza podstawowa.

Parametr	ELR	Koszyk	ELR vs koszyk
Zyskane lata życia (LYG) łącznie, lata	2,30	1,39	0,91
w tym LYG przed progresją	2,16	0,49	1,67
Zyskane lata życia w pełnym zdrowiu (QALY) łącznie, lata	1,62	0,91	0,70
w tym QALY przed progresją	1,53	0,35	1,19

5.1 Analiza z uwzględnieniem RSS

5.1.1 Analiza podstawowa

Leczenie elranatamabem pozwala na osiągnięcie 2,30 lat życia oraz 1,62 życia w pełnym zdrowiu przy koszcie ██████████

Zastosowanie koszyka terapii pozwala na osiągnięcie 1,39 lat życia oraz 0,91 życia w pełnym zdrowiu przy koszcie 99 429 PLN (w tym ponad 50% kosztu stanowi koszt nabycia koszyka terapii przed progresją, tj. 83 504 PLN).

Podsumowując, w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocytozy, u których zastosowano wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anti-CD38, z progresją w

trakcie lub po ostatniej linii leczenia, zastosowanie elranatamabu w monoterapii w porównaniu z koszykiem terapii pozwala na wydłużenie życia o 0,91 lat, w tym o 0,70 lat życia w pełnym zdrowiu i jednocześnie generuje w horyzoncie dożywotnym wydatki wyższe o ██████ PLN.

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastąpieniu koszyka obecnie stosowanych terapii przez elranatamab wynosi ██████ PLN, a koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość – ██████ PLN (patrz Tab. 44). Wyznaczone koszty uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość są wyższe od obowiązującego obecnie progu opłacalności (tj. 190 380 PLN/QALY), jednakże należy mieć na uwadze, że zastosowanie w docelowej populacji elranatamabu w monoterapii zamiast koszyka terapii wydłuża oczekiwane przeżycie pacjentów o 66%, w tym o 77% w pełnym zdrowiu, co jest znaczącą poprawą, oraz powoduje odsunięcie w czasie momentu progresji.

Tab. 43. Wyniki kosztowe w podziale na kategorie kosztów (PLN/pacjenta) - analiza podstawowa. Analiza z uwzględnieniem RSS.

Kategoria kosztu	ELR	Koszyk	ELR vs koszyk
Koszty przed progresją	██████	99 429	██████
Koszt zakupu leków	██████	83 504	██████
Koszty podania leków	4 235	9 606	-5 371
Koszty monitorowania	3 612	1 583	2 029
Koszty premedykacji ELR	42	0	42
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	15 437	4 737	10 700
Koszty po progresji	17 955	51 112	-33 157
Koszt zakupu leków	15 383	41 713	-26 331
Koszty podania leków	1 992	6 639	-4 647
Koszty monitorowania	581	2 760	-2 179
Koszty opieki końca życia	10 117	10 595	-478
Łączne koszty	██████	161 136	██████

Tab. 44. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa. Analiza z uwzględnieniem RSS.

Parametr	ELR vs koszyk terapii
Inkrementalne QALY	0,70
Inkrementalne LYG	0,91
Inkrementalne koszty	██████
ICUR, PLN/QALY	██████
ICER, PLN/LYG	██████

5.1.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 4.6.1.

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości (patrz tabele poniżej) wykazały umiarkowaną zmienność oszacowanego współczynnika kosztów-użyteczności – w zakresie od █████ PLN/QALY (SA 5, tj. zmiana rozkładu parametrycznego dla przeżycia całkowitego w ramieniu ELR na logarytmiczno-normalny) do █████ PLN/QALY (SA 14, tj. przyjęcie braku RDI dla ELR i koszyka terapii).

Największy (>25%) wpływ na wyniki analizy miało: przyjęcie braku RDI dla ELR i koszyka terapii (SA 14, wzrost ICUR o 28%), zmiana rozkładu parametrycznego dla przeżycia całkowitego w ramieniu ELR na logarytmiczno-normalny (SA 5, spadek ICUR o 26%), zmiana modelowania przeżycia całkowitego w ramieniu koszyka terapii na rozkład parametryczny Weibulla (SA 7, wzrost ICUR o 26%).

Duży (>20%) wpływ na wyniki analizy miały również: zmiana rozkładu parametrycznego dla przeżycia całkowitego w ramieniu ELR na wykładniczy (SA 6, wzrost ICUR o ok. 20%) i przyjęcie braku RDI dla samego koszyka terapii (SA 15, spadek ICUR o ok. 20%).

Umiarkowany (10-20%) wpływ na wyniki miało: przyjęcie alternatywnych wartości użyteczności dla stanów PFS i PPS (odpowiednio 0,826 i 0,676; SA 11, spadek ICUR o 19%) oraz zmiana długości stosowania leczenia po progresji z ustalonej wartości na do zgonu bez zmiany odsetka stosujących leczenie po progresji (SA 18, spadek ICUR o 13%).

Niewielki (5-10%) wpływ na wyniki miało: przyjęcie drugiego zestawu alternatywnych wartości użyteczności dla stanów PFS i PPS (odpowiednio 0,826 i 0,786; SA 12, spadek ICUR o prawie 10%), przyjęcie braku dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych (SA 2, spadek ICUR o prawie 10%), zmiana długości stosowania leczenia po progresji z ustalonej wartości na do zgonu ze zmianą odsetka stosujących leczenie po progresji na █████ chorych po progresji (SA 20, wzrost ICUR o 8%), przyjęcie spadków użyteczności związanych ze ZN w oparciu o oddane literaturowe (SA 13, wzrost ICUR o 7%).

Znikomy (1-5%) wpływ na wyniki miała zmiana modelowania przeżycia wolnego od progresji w ramieniu koszyka terapii na rozkład parametryczny Weibulla (SA 10, wzrost ICUR o 2%) oraz przyjęcie alternatywnych wartości masy i powierzchni ciała do obliczeń kosztów leków (SA 4, wzrost ICUR o ponad 1%).

Pozostałe scenariusze analizy wrażliwości, w tym przyjęcie perspektywy łącznej NFZ i pacjenta mają pomijalny (<1%) wpływ na wyniki analizy.

Tab. 45. Elranatamab vs koszyk terapii: wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. Analiza z uwzględnieniem RSS.

Scenariusz	Elranatamab		Koszyk terapii		Elranatamab vs koszyk terapii		
	Koszty całkowite, PLN	QALY	Koszty całkowite, PLN	QALY	Δ kosztów, PLN	Δ QALY	ICUR, PLN/QALY
BC	██████	1,62	161 136	0,91	██████	0,70	██████
SA 1	██████	1,62	161 524	0,91	██████	0,70	██████
SA 2	██████	1,78	165 112	0,96	██████	0,81	██████
SA 3	██████	1,62	161 136	0,91	██████	0,70	██████
SA 4	██████	1,62	159 078	0,91	██████	0,70	██████
SA 5	██████	2,52	161 651	1,27	██████	1,26	██████
SA 6	██████	1,44	160 835	0,86	██████	0,59	██████
SA 7	██████	1,62	162 794	1,06	██████	0,55	██████
SA 8	██████	1,62	161 136	0,91	██████	0,70	██████
SA 9	██████	1,62	161 136	0,91	██████	0,70	██████
SA 10	██████	1,62	160 724	0,93	██████	0,69	██████
SA 11	██████	1,87	161 136	1,01	██████	0,87	██████
SA 12	██████	1,89	161 136	1,11	██████	0,78	██████
SA 13	██████	1,55	161 136	0,89	██████	0,66	██████
SA 14	██████	1,62	195 737	0,91	██████	0,70	██████
SA 15	██████	1,62	195 737	0,91	██████	0,70	██████
SA 16	██████	1,62	161 293	0,91	██████	0,70	██████
SA 17	██████	1,62	160 980	0,91	██████	0,70	██████
SA 18	██████	1,62	180 835	0,91	██████	0,70	██████
SA 19	██████	1,62	155 272	0,91	██████	0,70	██████
SA 20	██████	1,62	142 859	0,91	██████	0,70	██████
SA 21	██████	1,62	159 512	0,91	██████	0,70	██████
SA 22	██████	1,62	162 761	0,91	██████	0,70	██████
SA 23	██████	1,62	160 702	0,91	██████	0,70	██████
SA 24	██████	1,62	161 570	0,91	██████	0,70	██████
SA 25	██████	1,62	160 663	0,91	██████	0,70	██████
SA 26	██████	1,62	161 610	0,91	██████	0,70	██████
SA 27	██████	1,62	150 541	0,91	██████	0,70	██████

5.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1000 iteracji) wykazały, że w dożywnym horyzoncie analizy średnia różnica całkowitych kosztów w ramieniu elranatamabu w porównaniu z koszykiem terapii wyniosła ██████ PLN, natomiast średnia różnica QALY wyniosła 0,69 lat. Uzyskany średni inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności wyniósł ██████ PLN/QALY (patrz tabela poniżej).

Stosowanie elranatamabu związane jest średnio z większymi kosztami i efektami zdrowotnymi od koszyka terapii - patrz wykres typu *scatter plot* poniżej.

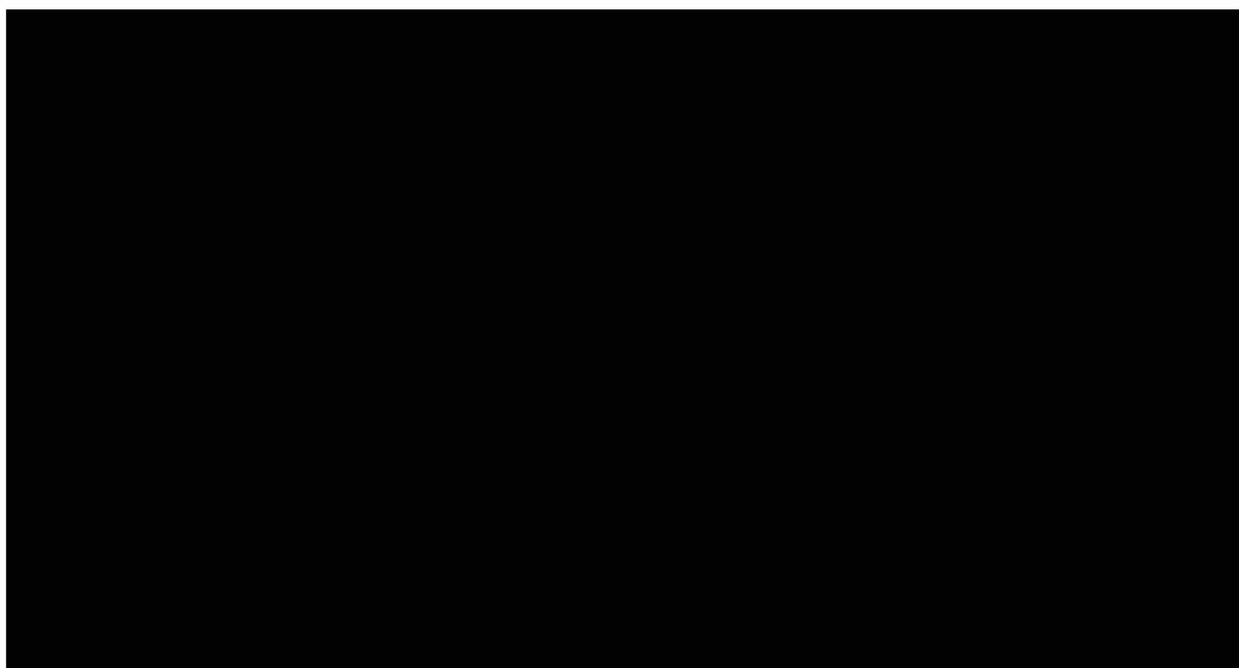
Terapia elranatamabem nie jest opłacalna kosztowo przy obowiązującym progu opłacalności kosztowej (tj. 190 380 PLN/QALY) - patrz krzywa opłacalności poniżej. Jednakże należy mieć na uwadze, że zastosowanie w docelowej populacji elranatamabu w porównaniu z koszykiem terapii wydłuża oczekiwane przeżycie pacjentów, w tym w pełnym zdrowiu, co jest znaczącą poprawą, oraz powoduje odsunięcie w czasie momentu progresji.

Tab. 46. Elranatamab vs koszyk terapii: wynik średni probabilistycznej analizy wrażliwości. Analiza z uwzględnieniem RSS.

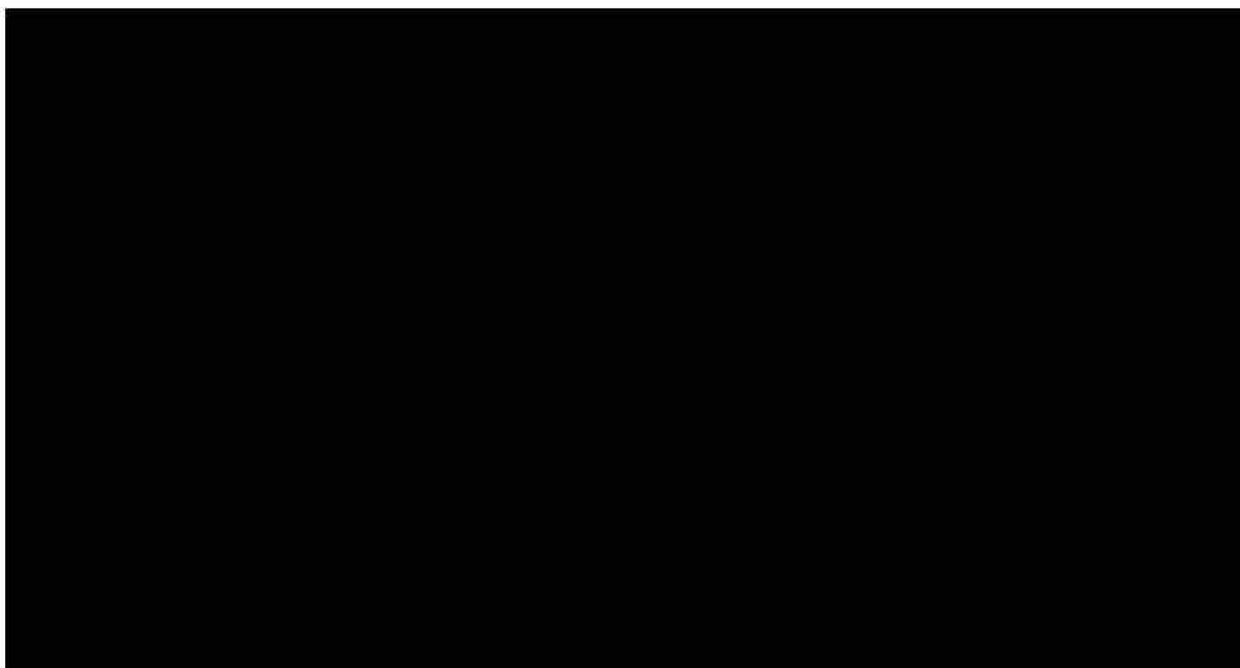
Kategoria kosztu	ELR	Koszyk	ELR vs koszyk
QALY, lata - średnia (SD)	1,66 (0,31)	0,97 (0,28)	0,69 (0,28)
Koszty całkowite, PLN - średnia (SD)	██████	██████	██████
ICUR, PLN/QALY			██████

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*).

Ryc. 1. Elranatamab vs koszyk terapii: wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości - wykres typu *scatter plot* dla ICUR, PLN/QALY. Analiza z uwzględnieniem RSS.



Ryc. 2. Elranatamab vs koszyk terapii: wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości - krzywa akceptowalności. Analiza z uwzględnieniem RSS.



5.1.4 Analiza progowa

W poniższej tabeli zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie elranatamabu, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. 190 380 PLN/QALY (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca).

Dla elranatamabu w porównaniu z koszykiem terapii wynik analizy w postaci współczynnika kosztów-użyteczności (tj. kosztu uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu) jest wyższy od progu opłacalności dla dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu na poziomie 3 x PKB, tj. 190 380 PLN/QALY. Aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto elranatamabu zmniejszyć o [REDACTED] za opak. większe (zawierające 76 mg elranatamabu) i do [REDACTED] za opak. mniejsze (zawierające 44 mg elranatamabu).

Tab. 47. Elranatamab vs koszyk terapii: wyniki analizy progowej. Analiza z uwzględnieniem RSS.

Porównanie	Cena progowa opak. 76 mg	Zmiana w odniesieniu do ceny wnioskowanej*, %	Cena progowa opak. 44 mg	Zmiana w odniesieniu do ceny wnioskowanej**, %
BC				
SA 1				
SA 2				
SA 3				
SA 4				
SA 5				
SA 6				
SA 7				
SA 8				
SA 9				
SA 10				
SA 11				
SA 12				
SA 13				
SA 14				
SA 15				
SA 16				
SA 17				
SA 18				
SA 19				
SA 20				
SA 21				
SA 22				
SA 23				
SA 24				
SA 25				
SA 26				
SA 27				

5.2 Analiza bez uwzględnienia RSS

5.2.1 Analiza podstawowa

Leczenie elranatamabem pozwala na osiągnięcie 2,30 lat życia oraz 1,62 życia w pełnym zdrowiu przy koszcie 514 278 PLN (w tym ponad 90% kosztu stanowi koszt nabycia ELR, tj. 490 953 PLN).

Zastosowanie koszyka terapii pozwala na osiągnięcie 1,39 lat życia oraz 0,91 życia w pełnym zdrowiu przy koszcie 99 429 PLN (w tym ponad 50% kosztu stanowi koszt nabycia koszyka terapii przed progresją, tj. 83 504 PLN).

Podsumowując, w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których zastosowano wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anti-CD38, z progresją w trakcie lub po ostatniej linii leczenia, zastosowanie elranatamabu w monoterapii w porównaniu z koszykiem terapii pozwala na wydłużenie życia o 0,91 lat, w tym o 0,70 lat życia w pełnym zdrowiu i jednocześnie generuje w horyzoncie dożywotnym wydatki wyższe o 381 213 PLN.

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastąpieniu koszyka obecnie stosowanych terapii przez elranatamab wynosi 417 072 PLN, a koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość – 541 012 PLN (patrz Tab. 49). Wyznaczone koszty uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość są wyższe od obowiązującego obecnie progu opłacalności (tj. 190 380 PLN/QALY), jednakże należy mieć na uwadze, że zastosowanie w docelowej populacji elranatamabu w monoterapii zamiast koszyka terapii wydłuża oczekiwane przeżycie pacjentów o 66%, w tym o 77% w pełnym zdrowiu, co jest znaczącą poprawą, oraz powoduje odsunięcie w czasie momentu progresji.

Tab. 48. Wyniki kosztowe w podziale na kategorie kosztów (PLN/pacjenta) - analiza podstawowa. Analiza bez uwzględnienia RSS.

Kategoria kosztu	ELR	Koszyk	ELR vs koszyk
Koszty przed progresją	514 278	99 429	414 848
Koszt zakupu leków	490 953	83 504	407 449
Koszty podania leków	4 235	9 606	-5 371
Koszty monitorowania	3 612	1 583	2 029
Koszty premedykacji ELR	42	0	42
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	15 437	4 737	10 700
Koszty po progresji	17 955	51 112	-33 157
Koszt zakupu leków	15 383	41 713	-26 331
Koszty podania leków	1 992	6 639	-4 647
Koszty monitorowania	581	2 760	-2 179
Koszty opieki końca życia	10 117	10 595	-478
Łączne koszty	542 349	161 136	381 213

Tab. 49. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa. Analiza bez uwzględnienia RSS.

Parametr	ELR vs koszyk
Inkrementalne QALY	0,70
Inkrementalne LYG	0,91
Inkrementalne koszty	381 213
ICUR, PLN/QALY	541 012
ICER, PLN/LYG	417 072

5.2.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 4.6.1.

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości (patrz tabele poniżej) wykazały umiarkowaną zmienność oszacowanego współczynnika kosztów-użyteczności – w zakresie od 342 311 PLN/QALY (SA 5, tj. zmiana rozkładu parametrycznego dla przeżycia całkowitego w ramieniu ELR na logarytmiczno-normalny) do 690 469 PLN/QALY (SA 14, tj. przyjęcie braku RDI dla ELR i koszyka terapii).

Największy (>25%) wpływ na wyniki analizy miało: zmiana rozkładu parametrycznego dla przeżycia całkowitego w ramieniu ELR na logarytmiczno-normalny (SA 5, spadek ICUR o 37%), przyjęcie braku RDI dla ELR i koszyka terapii (SA 14, wzrost ICUR o 28%), zmiana modelowania przeżycia całkowitego w ramieniu koszyka terapii na rozkład parametryczny Weibulla (SA 7, wzrost ICUR o 27%).

Duży (>20%) wpływ na wyniki analizy miały również: zmiana rozkładu parametrycznego dla przeżycia całkowitego w ramieniu ELR na wykładniczy (SA 6, wzrost ICUR o ok. 20%)

Umiarkowany (10-20%) wpływ na wyniki miało: przyjęcie alternatywnych wartości użyteczności dla stanów PFS i PPS (odpowiednio 0,826 i 0,676; SA 11, spadek ICUR o 19%) i przyjęcie braku dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych (SA 2, spadek ICUR o 11%).

Niewielki (5-10%) wpływ na wyniki miało: przyjęcie drugiego zestawu alternatywnych wartości użyteczności dla stanów PFS i PPS (odpowiednio 0,826 i 0,786; SA 12, spadek ICUR o prawie 10%), przyjęcie braku RDI dla samego koszyka terapii (SA 15, spadek ICUR o 8%), przyjęcie spadków użyteczności związanych ze ZN w oparciu o oddane literaturowe (SA 13, wzrost ICUR o 7%) oraz zmiana długości stosowania leczenia po progresji z ustalonej wartości na do zgonu bez zmiany odsetka stosujących leczenie po progresji (SA 18, spadek ICUR o ponad 5%).

Znikomy (1-5%) wpływ na wyniki miała zmiana długości stosowania leczenia po progresji z ustalonej wartości na do zgonu ze zmianą odsetka stosujących leczenie po progresji na [REDACTED] chorych po progresji (SA 20, wzrost ICUR o 3%) oraz zmiana modelowania przeżycia wolnego od progresji w ramieniu koszyka terapii na rozkład parametryczny Weibulla (SA 10, wzrost ICUR o 2%)

Pozostałe scenariusze analizy wrażliwości, w tym przyjęcie perspektywy łącznej NFZ i pacjenta mają pomijalny (<1%) wpływ na wyniki analizy.

Tab. 50. Elranatamab vs koszyk terapii: wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. Analiza bez uwzględnienia RSS.

Scenariusz	Elranatamab		Koszyk terapii		Elranatamab vs koszyk terapii		
	Koszty całkowite, PLN	QALY	Koszty całkowite, PLN	QALY	Δ kosztów, PLN	Δ QALY	ICUR, PLN/QALY
BC	542 349	1,62	161 136	0,91	381 213	0,70	541 012
SA 1	542 384	1,62	161 524	0,91	380 860	0,70	540 511
SA 2	558 037	1,78	165 112	0,96	392 925	0,81	483 600
SA 3	542 338	1,62	161 136	0,91	381 202	0,70	541 846
SA 4	542 441	1,62	159 078	0,91	383 362	0,70	544 062
SA 5	591 520	2,52	161 651	1,27	429 869	1,26	342 311
SA 6	541 935	1,44	160 835	0,86	381 099	0,59	650 689
SA 7	542 349	1,62	162 794	1,06	379 555	0,55	685 077
SA 8	543 136	1,62	161 136	0,91	382 000	0,70	542 276
SA 9	543 800	1,62	161 136	0,91	382 664	0,70	543 485
SA 10	542 349	1,62	160 724	0,93	381 626	0,69	553 527
SA 11	542 349	1,87	161 136	1,01	381 213	0,87	440 419
SA 12	542 349	1,89	161 136	1,11	381 213	0,78	487 457
SA 13	542 349	1,55	161 136	0,89	381 213	0,66	578 631
SA 14	682 262	1,62	195 737	0,91	486 525	0,70	690 469
SA 15	546 600	1,62	195 737	0,91	350 863	0,70	497 940
SA 16	542 356	1,62	161 293	0,91	381 063	0,70	540 799
SA 17	542 343	1,62	160 980	0,91	381 363	0,70	541 225
SA 18	542 349	1,62	180 835	0,91	361 515	0,70	513 056
SA 19	535 868	1,62	155 272	0,91	380 595	0,70	540 135
SA 20	535 868	1,62	142 859	0,91	393 009	0,70	557 752
SA 21	541 727	1,62	159 512	0,91	382 215	0,70	542 434
SA 22	542 972	1,62	162 761	0,91	380 211	0,70	539 590
SA 23	541 930	1,62	160 702	0,91	381 228	0,70	541 033
SA 24	542 769	1,62	161 570	0,91	381 198	0,70	540 991
SA 25	540 806	1,62	160 663	0,91	380 143	0,70	539 493
SA 26	543 893	1,62	161 610	0,91	382 283	0,70	542 531
SA 27	532 233	1,62	150 541	0,91	381 691	0,70	541 691

5.2.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1000 iteracji) wykazały, że w dożywnym horyzoncie analizy średnia różnica całkowitych kosztów w ramieniu elranatamabu w porównaniu z koszykiem terapii wyniosła 379 260 PLN, natomiast średnia różnica QALY wyniosła 0,68 lat. Uzyskany średni inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności wyniósł 558 370 PLN/QALY (patrz tabela poniżej).

Stosowanie elranatamabu związane jest średnio z większymi kosztami i efektami zdrowotnymi od koszyka terapii - patrz wykres typu *scatter plot* poniżej.

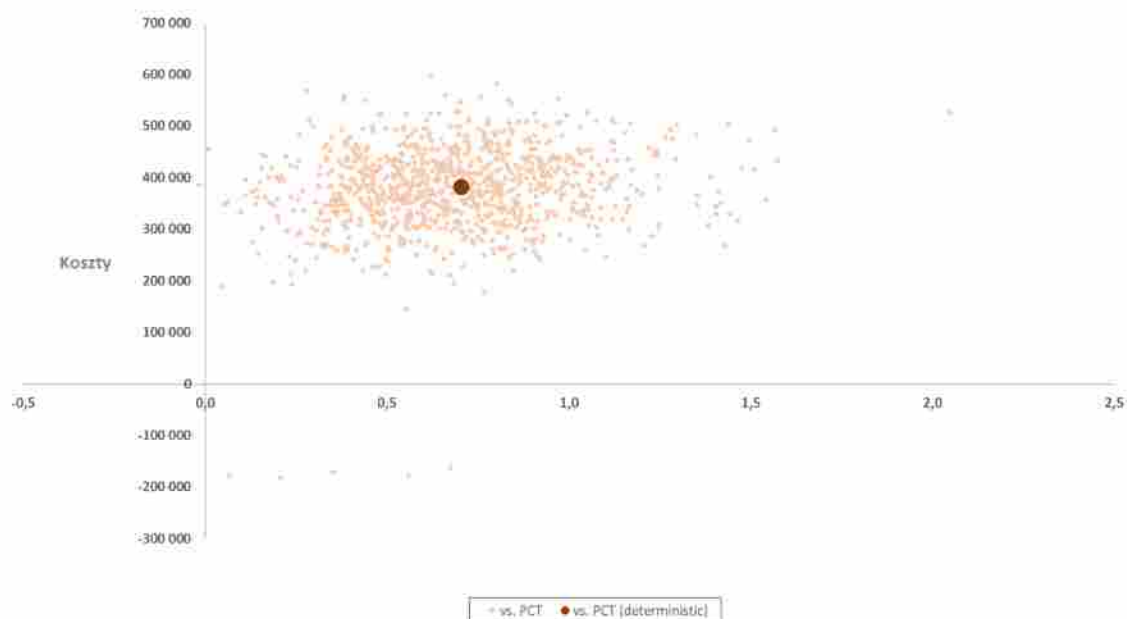
Terapia elranatamabem nie jest opłacalna kosztowo przy obowiązującym progu opłacalności kosztowej (tj. 190 380 PLN/QALY) - patrz krzywa opłacalności poniżej. Jednakże należy mieć na uwadze, że zastosowanie w docelowej populacji elranatamabu w porównaniu z koszykiem terapii wydłuża oczekiwane przeżycie pacjentów, w tym w pełnym zdrowiu, co jest znaczącą poprawą, oraz powoduje odsunięcie w czasie momentu progresji.

Tab. 51. Elranatamab vs koszyk terapii: wynik średni probabilistycznej analizy wrażliwości. Analiza bez uwzględnienia RSS.

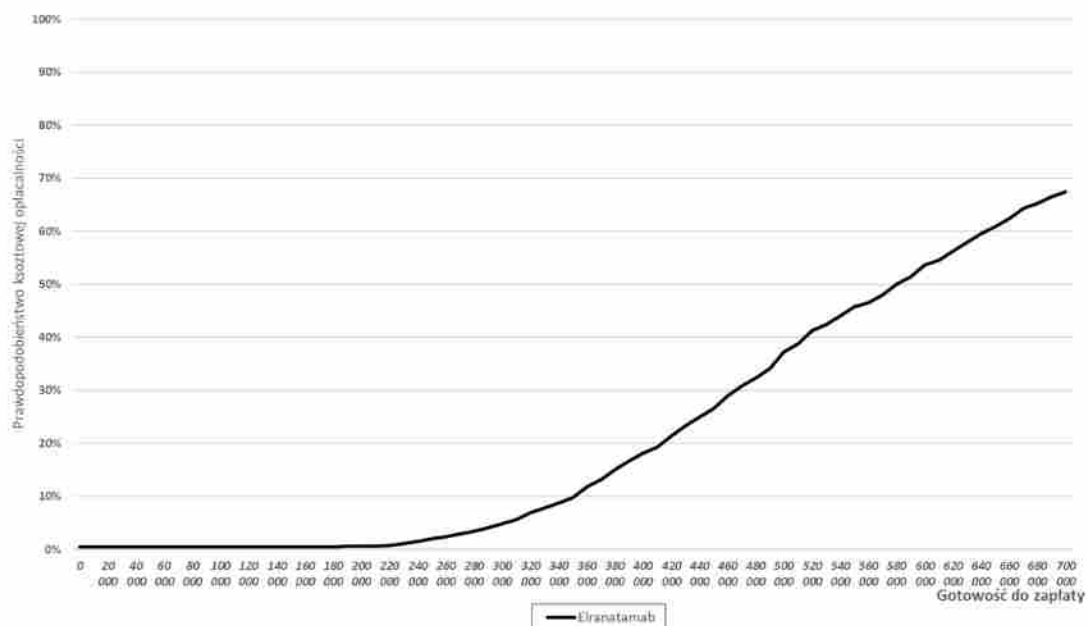
Kategoria kosztu	ELR	Koszyk	ELR vs koszyk
QALY, lata - średnia (SD)	1,63 (0,30)	0,95 (0,26)	0,68 (0,27)
Koszty całkowite, PLN - średnia (SD)	542 660 (76 285)	163 400 (19 036)	379 260 (80 063)
ICUR, PLN/QALY			558 370

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*).

Ryc. 3. Elranatamab vs koszyk terapii: wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości - wykres typu *scatter plot* dla ICUR, PLN/QALY. Analiza bez uwzględnienia RSS.



Ryc. 4. Elranatamab vs koszyk terapii: wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości - krzywa akceptowalności. Analiza bez uwzględnienia RSS.



5.2.4 Analiza progowa

W poniższej tabeli zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie elranatamabu, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. 190 380 PLN/QALY (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca).

Dla elranatamabu w porównaniu z koszykiem terapii wynik analizy w postaci współczynnika kosztów-użyteczności (tj. kosztu uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu) jest wyższy od progu opłacalności dla dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu na poziomie 3 x PKB, tj. 190 380 PLN/QALY. Aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto elranatamabu zmniejszyć [REDAKOWANE]

Tab. 52. Elranatamab vs koszyk terapii: wyniki analizy progowej. Analiza bez uwzględnienia RSS.

Porównanie	Cena progowa opak. 76 mg	Zmiana w odniesieniu do ceny wnioskowanej*, %	Cena progowa opak. 44 mg	Zmiana w odniesieniu do ceny wnioskowanej**, %
BC				
SA 1				
SA 2				
SA 3				
SA 4				
SA 5				
SA 6				
SA 7				
SA 8				
SA 9				
SA 10				
SA 11				
SA 12				
SA 13				
SA 14				
SA 15				
SA 16				
SA 17				
SA 18				
SA 19				
SA 20				
SA 21				
SA 22				
SA 23				
SA 24				
SA 25				
SA 26				
SA 27				

6 Ograniczenia i dyskusja

Celem analizy jest ocena kosztów stosowania elranatamabu (Elrexio®, Pfizer) w monoterapii w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytozy u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anti-CD38, z progresją w trakcie lub po ostatniej linii leczenia, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, w perspektywie 2 kolejnych lat, w ramach programu lekowego.

Szpiczak plazmocytozy jest chorobą hematologiczną. Stanowi ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych (KRN raporty, Szczeklik 2022) i ok. 14% nowotworów układu krwiotwórczego (Szczeklik 2022). Zgony z powodu szpiczaka mnogiego stanowią 1,2% wszystkich zgonów nowotworowych (KRN raporty).

Szpiczak plazmocytozy mimo stosowania nowoczesnych terapii pozostaje chorobą nieuleczalną i nawrotową (PGSz 2022/2023).

Nie ma jednego standardowego schematu postępowania (MSAG 2022). Wybór sposobu leczenia nawrotu/progresji powinien być dokonany z uwzględnieniem czynników takich jak przebyte leczenie: jego skuteczność, toksyczność, czas utrzymywania się odpowiedzi oraz stan biologiczny chorego i jego preferencje (PGSz 2022/23, PTOK 2020).

U większości choroba postępuje lub nawraca po kolejnych liniach leczenia (MP szpiczak). Przebyta terapia usuwając kłony lekowrażliwe, zwalnia zasoby niszy szpikowej dla klonów agresywnych, czemu towarzyszy kumulacja aberracji wywołana niestabilnością genomu, co implikuje konieczność sekwencyjnego stosowania wielolekowych terapii o możliwie najwyższej skuteczności wobec różnorodnych klonów szpiczaka (PGSz 2022/2023). Wyniki leczenia każdego kolejnego nawrotu są gorsze (Szczeklik 2022) i coraz mniej chorych dochodzi do kolejnych linii leczenia (Yong 2016, Coriu 2018, Hajek 2018, Bruno 2020). Szpiczak mnogi leczony trzema klasami leków (TCE MM) stanowi niewielki podzbiór całej populacji MM (IQWiG 2022). Mediana przeżycia całkowitego u pacjentów opornych na więcej niż trzy klasy leków może być nawet ponad dwukrotnie niższa niż u pacjentów opornych tylko na jedną klasę leków (Goel 2023), podczas gdy różnice w medianie przeżycia wolnego od progresji choroby mogą być jeszcze większe (Costa 2023). **Ekspozycja lub oporność na wcześniejsze klasy terapii jest kluczowym wyznacznikiem wyników pacjentów i kluczowym czynnikiem niezaspokojonej potrzeby w MM.**

Dostęp do innowacyjnych terapii stosowanych w leczeniu szpiczaka plazmocytozy jest w Polsce suboptymalny (Carita 2020). Żadna z terapii dedykowana chorym mocno zaawansowanym nie jest refundowana w Polsce, pomimo oceny części terapii przez AOTMiT w ramach listy technologii lekowych zakwalifikowanych do oceny pod kątem przyznania statusu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności (TLI) – żaden z tych leków nie trafił do wykazu TLI (AOTMiT BIP, Obwieszczenie MZ). Średni czas od momentu rejestracji danego leku na terenie Unii Europejskiej (a tym samym w Polsce) do momentu objęcia refundacją w Polsce wynosi 24-36 miesięcy. Oznacza to 3-letnie opóźnienie i okres 3 lat bez możliwości stosowania wysoko efektywnych terapii (NIK 2018), co przy krótkich przeżyciach u zaawansowanych chorych ma szczególne znaczenie.

Elranatamab otrzymał status terapii przełomowej (ang. *Breakthrough Therapy Designation*) od FDA w listopadzie 2022 r. do leczenia RRMM na podstawie tymczasowych danych z badania fazy 2 MagnetisMM-3, obejmującego populację, która wcześniej otrzymywała co najmniej trzy klasy terapii, w tym inhibitor proteasomu, lek immunomodulujący i przeciwciało monoklonalne anty-CD. Otrzymał również status leku sierociego od FDA i EMA, a także status przyspieszonej ścieżki (ang. *Fast Track Designation*) od FDA i został wymieniony jako lek priorytetowy w ramach programu PRIME (EMA) do leczenia pacjentów z RRMM (Pfizer 2022).

Elranatamab nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji musi być istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna. Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie, wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytozy oraz obecną praktykę kliniczną, komparator dla elranatamabu będzie stanowił koszyk terapii. Skład koszyka ustalono w badaniu ankietowym (patrz rozdz. 4.4.7.2 i 9.1; afiliacje zebrane w osobnym dokumencie). W jego skład wchodzi przede wszystkim schematy terapeutyczne finansowane w ramach programu lekowego (ponad $\frac{3}{4}$ chorych leczonych jest w ramach programu lekowego; Kd - karfilzomib/ deksametazon; Pd - pomalidomid/ deksametazon; EloPd - elotuzumab/ pomalidomid/ deksametazon; PVd - pomalidomid/ bortezomib/ deksametazon; IsaPd - izatuksymab/ pomalidomid/ deksametazon; KRd - karfilzomib/ lenalidomid/ deksametazon; DVd - daratumumab/ bortezomib/ deksametazon; DRd - daratumumab/ lenalidomid/ deksametazon; IRd - iksazomib/ lenalidomid/ deksametazon), ponadto prawie 1/6 chorych leczona jest w ramach badań klinicznych, a <10% chorych otrzymuje schematy terapeutyczne spoza programów lekowych i badań klinicznych.

Wyniki *Analizy klinicznej* wskazują na istotną korzyść ze stosowania elranatamabu w porównaniu z koszykiem terapii (z badania LocoMMotion) w odniesieniu do wszystkich analizowanych punktów końcowych, w związku z czym przeprowadzono analizę kosztów-żyteczności dla porównania elranatamabu z wybranym komparatorem.

W celu porównania opłacalności leczenia elranatamabu z koszykiem terapii w analizie wykorzystano model ekonomiczny udostępniony przez Zleceniodawcę adaptowany do warunków polskich. Zastosowano model przeżycia podzielonego (PSM), inaczej pola powierzchni pod krzywą (AUC) z następującymi stanami: przed progresją choroby, po progresji choroby i zgon. Model przeżycia podzielonego jest właściwym typem modelowania onkologicznego i najczęściej używanym typem modelu dla terapii antyszpiczakowych w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego.

Zadanie analityczne polegało na oszacowaniu i wprowadzeniu polskich danych (dotyczących zużycia zasobów i kosztów), a następnie na weryfikacji założeń i struktury modelu w polskich warunkach klinicznych oraz interpretacji otrzymanych wyników analizy kosztów-żyteczności.

Dane kliniczne (skuteczność i bezpieczeństwo) dotyczące interwencji i komparatorów w modelu uzyskano na podstawie odpowiednich badań (badanie kliniczne MagnetisMM-3 dla interwencji a dla komparatora [koszyka terapii] – badania obserwacyjne LocoMMotion). Wartości użyteczności pochodziły głównie z danych dotyczących wyników zgłaszanych przez pacjentów z badania MagnetisMM-3, uzupełnionych w stosownych przypadkach danymi z literatury. Stanowiły one przedmiot analizy wrażliwości.

W niniejszej analizie uwzględniono dane z kohorty A (pacjenci, którzy wcześniej nie otrzymywali terapii ukierunkowanej na BCMA) z badania MagnetisMM-3 (kohorta B nie odpowiada polskiemu warunkom, w którym terapie ukierunkowane na BMCA nie są refundowane a zatem i szeroko stosowane). Wykorzystane wejściowe dane kliniczne są niedojrzałe (patrz *Analiza kliniczna*).

Badanie MagnetisMM-3 i LocoMMotion są badaniami jednoramiennymi. Kluczowa różnica między projektami tych dwóch badań polega na tym, że LocoMMotion to rzeczywiste, obserwacyjne, nieinterwencyjne badanie pacjentów z TCE MM, podczas gdy MagnetisMM-3 było jednoramiennym interwencyjnym badaniem klinicznym pacjentów z TCE TCR MM. Podczas gdy najważniejsze różnice między populacjami zostały pośrednio skorygowane w analizach MAIC, nie jest możliwa korekta różnic między pacjentami TCE lub TCR, wobec czego porównania należy uznać za konserwatywne.

Głównym ograniczeniem porównania skuteczności elranatamabu z koszykiem terapii jest brak badań bezpośrednio porównujących terapie oraz badań ze wspólnym komparatorem, które pozwoliłyby na wykonanie prostego porównania pośredniego. W tej sytuacji można przeprowadzić jedynie niezakotwiczone porównanie pośrednie z dopasowaniem populacji (MAIC; patrz rozdz. 10 w *Analizie klinicznej*). Kluczowe założenie w porównaniu MAIC i ocenie ekonomicznej stanowiło założenie w wspólnym czynniku modyfikującym, zgodnie z którym czynniki modyfikujące efekt interwencji są takie same dla komparatorów, a między nimi a każdym leczeniem zachodzi zbliżona interakcja.

Przeprowadzono analizę wrażliwości dla skuteczności terapii (patrz rozdz. 4.6.1).

Ponadto należy zauważyć, że pierwotni autorzy modelu jako źródła skuteczności koszyka terapii uwzględnili poza badaniem LocoMMotion, również dwa badania RWE przeprowadzone w USA – MAMMOTH i COTA (niewykorzystane w niniejszym raporcie, ponieważ nie dotyczą populacji europejskiej). W badaniu RWE COTA (Pfizer 2023) wzięło udział 239 pacjentów z USA z TCE/R MM, którzy spełniali kryteria kwalifikacji do badania MagnetisMM-3. Ponieważ dane na poziomie pacjenta były dostępne dla bazy danych COTA, wykorzystano je do stworzenia ECA (zewnętrznego ramienia kontrolnego, ang. *external control arm*) dla porównania z elranatamabem. Badanie MAMMOTH (*Monoclonal Antibodies in Multiple Myeloma: Outcomes after Therapy Failure*; Gandhi 2019) dla potrójnie, poczwórnie i pięciokrotnie opornego na leczenie MM, było retrospektywnym badaniem, w którym analizowano wyniki 275 pacjentów z MM z chorobą oporną na mAb CD38 w 14 ośrodkach akademickich w USA. W analizie wykorzystano podgrupę pacjentów z TCR, którzy otrzymali kolejne leczenie (Bal 2022). Zastosowanie w modelu badania COTA jako źródła danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa dla koszyka terapii daje bardzo zbliżone wyniki do tych z użyciem badania LocoMMotion (różnica QALY 0,93, ICUR= 215 tys. PLN/QALY). Z kolei wybranie w modelu badania MAMMOTH jako źródła danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa dla koszyka terapii daje wyniki lepsze – związane jest z większą różnicą w QALY na korzyść elranatamabu (1,00 QALY) i ICUR poniżej progu opłacalności (ICUR 176 tys.) w przypadku analizy z RSS.

W analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy - 25-letni (chorzy wchodzą do modelu w wieku 67 lat). Horyzont czasowy stanowił przedmiot analizy wrażliwości. Przyjęto

Stosowanie elranatamab w monoterapii (ELR) w porównaniu z koszykiem terapii powoduje odsunięcie w czasie momentu progresji i związane jest z dłuższym przeżyciem chorych, w tym w pełnym zdrowiu (stosowanie ELR powoduje wydłużenie życia o prawie 2/3 w porównaniu z koszykiem terapii oraz wydłużenie życia w pełnym zdrowiu o ponad 3/4 w porównaniu z koszykiem terapii).

W populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których zastosowano wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anti-CD38, z progresją w trakcie lub po ostatniej linii leczenia, zastosowanie elranatamabu w monoterapii w porównaniu do koszyka terapii pozwala na wydłużenie życia o 0,91 lat, w tym o 0,70 lat życia w pełnym zdrowiu i jednocześnie generuje w horyzoncie dożywoć wydatki wyższe o ████████ PLN.

Wyznaczone koszty uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość są wyższe od progu opłacalności (tj. 190 380 PLN/QALY) - w przypadku analizy z RSS nie jest to duża różnica (wyniki analiz RSS ████████ PLN/QALY). Ponadto należy mieć na uwadze, że zastosowanie w docelowej populacji elranatamabu w monoterapii zamiast koszyka terapii wydłuża oczekiwane przeżycie pacjentów o 66%, w tym o 77% w pełnym zdrowiu, co jest znaczącą poprawą, oraz powoduje odsunięcie w czasie momentu progresji. Aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto elranatamabu zmniejszyć ████████

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ na wyniki analizy (25-30%) miało: przyjęcie braku RDI dla ELR i koszyka terapii, zmiana rozkładu parametrycznego dla przeżycia całkowitego w ramieniu ELR na logarytmiczno-normalny⁵, zmiana modelowania przeżycia całkowitego w ramieniu koszyka terapii na rozkład parametryczny Weibulla. Duży (zmiana o trochę ponad 20%) wpływ na wyniki analizy miały również: zmiana rozkładu parametrycznego dla przeżycia całkowitego w ramieniu ELR na wykładniczy i przyjęcie braku RDI dla samego koszyka terapii⁶. Umiarkowany (10-20%) wpływ na wyniki miało: przyjęcie alternatywnych wartości użyteczności dla stanów PFS i PPS (odpowiednio 0,826 i 0,676) oraz w przypadku analizy z RSS zmiana długości stosowania leczenia po progresji z ustalonej wartości na do zgonu bez zmiany odsetka stosujących leczenie po progresji⁷, a w przypadku analizy bez RSS przyjęcie braku dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych. Niewielki (5-10%) wpływ na wyniki miało: przyjęcie drugiego zestawu alternatywnych wartości użyteczności dla stanów PFS i PPS (odpowiednio 0,826 i 0,786) i przyjęcie spadków użyteczności związanych ze ZN w oparciu o oddane literaturowe, a w przypadku analizy z RSS przyjęcie braku dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych i zmiana długości stosowania leczenia po progresji z ustalonej wartości na do zgonu ze zmianą odsetka stosujących leczenie po progresji na ████████ chorych po progresji⁸. Kilka scenariuszy powodowało jeszcze zmianę wyników w zakresie 1-5% a pozostałe scenariusze

⁵ W przypadku analiz bez RSS zmiana o 37%.

⁶ Niewielki wpływ w przypadku analizy bez RSS (zmiana ICUR tylko o 8%).

⁷ Niewielki wpływ w przypadku analizy bez RSS.

⁸ Znikomy wpływ w przypadku analizy bez RSS.

analizy wrażliwości, w tym przyjęcie perspektywy łącznej NFZ i pacjenta mają pomijalny (<1%) wpływ na wyniki analizy.

7 Wyniki końcowe

Stosowanie elranatamab w monoterapii (ELR) w porównaniu z koszykiem terapii powoduje odsunięcie w czasie momentu progresji i związane jest z dłuższym przeżyciem chorych, w tym w pełnym zdrowiu (stosowanie ELR powoduje wydłużenie życia o prawie 2/3 w porównaniu z koszykiem terapii oraz wydłużenie życia w pełnym zdrowiu o ponad 3/4 w porównaniu z koszykiem terapii).

Poniżej przedstawiono wyniki analizy dla wariantu:

- uwzględniającego RSS:
 - Leczenie elranatamabem pozwala na osiągnięcie 2,30 lat życia oraz 1,62 życia w pełnym zdrowiu przy koszcie [REDACTED]). Z kolei zastosowanie koszyka terapii pozwala na osiągnięcie 1,39 lat życia oraz 0,91 życia w pełnym zdrowiu przy koszcie 99 429 PLN (w tym ponad 50% kosztu stanowi koszt nabycia koszyka terapii przed progresją, tj. 83 504 PLN).
 - Podsumowując, w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których zastosowano wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anty-CD38, z progresją w trakcie lub po ostatniej linii leczenia, zastosowanie elranatamabu w monoterapii w porównaniu do koszyka terapii pozwala na wydłużenie życia o 0,91 lat, w tym o 0,70 lat życia w pełnym zdrowiu i jednocześnie generuje w horyzoncie dożywotnym wydatki wyższe o [REDACTED] PLN.
 - Koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastąpieniu koszyka terapii przez ELR wynosi [REDACTED] PLN. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu koszyka terapii przez ELR wynosi [REDACTED] PLN.
 - Wyznaczone koszty uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość są wyższe od obowiązującego obecnie progu opłacalności (tj. 190 380 PLN/QALY), jednakże należy mieć na uwadze, że zastosowanie w docelowej populacji elranatamabu w monoterapii zamiast koszyka terapii wydłuża oczekiwane przeżycie pacjentów o 66%, w tym o 77% w pełnym zdrowiu, co jest znaczącą poprawą, oraz powoduje odsunięcie w czasie momentu progresji.
 - Aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto elranatamabu zmniejszyć o [REDACTED] PLN za opak. większe (zawierające 76 mg elranatamabu) i do [REDACTED] PLN za opak. mniejsze (zawierające 44 mg elranatamabu).
 - Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości wykazały umiarkowaną zmienność oszacowanego współczynnika kosztów-użyteczności – w zakresie od [REDACTED] PLN/QALY (zmiana rozkładu parametrycznego dla przeżycia

całkowitego w ramieniu ELR na logarytmiczno-normalny) do ██████ PLN/QALY (przyjęcie braku RDI dla ELR i koszyka terapii).

- Największy (>25%) wpływ na wyniki analizy miało: przyjęcie braku RDI dla ELR i koszyka terapii (wzrost ICUR o 28%), zmiana rozkładu parametrycznego dla przeżycia całkowitego w ramieniu ELR na logarytmiczno-normalny (spadek ICUR o 26%), zmiana modelowania przeżycia całkowitego w ramieniu koszyka terapii na rozkład parametryczny Weibulla (wzrost ICUR o 26%).
 - Duży (>20%) wpływ na wyniki analizy miały również: zmiana rozkładu parametrycznego dla przeżycia całkowitego w ramieniu ELR na wykładniczy (wzrost ICUR o ok. 20%) i przyjęcie braku RDI dla samego koszyka terapii (spadek ICUR o ok. 20%).
 - Umiarkowany (10-20%) wpływ na wyniki miało: przyjęcie alternatywnych wartości użyteczności dla stanów PFS i PPS (odpowiednio 0,826 i 0,676; spadek ICUR o 19%) oraz zmiana długości stosowania leczenia po progresji z ustalonej wartości na do zgonu bez zmiany odsetka stosujących leczenie po progresji (spadek ICUR o 13%).
 - Niewielki (5-10%) wpływ na wyniki miało: przyjęcie drugiego zestawu alternatywnych wartości użyteczności dla stanów PFS i PPS (odpowiednio 0,826 i 0,786; spadek ICUR o prawie 10%), przyjęcie braku dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych (spadek ICUR o prawie 10%), zmiana długości stosowania leczenia po progresji z ustalonej wartości na do zgonu ze zmianą odsetka stosujących leczenie po progresji na ██████ chorych po progresji (wzrost ICUR o 8%), przyjęcie spadków użyteczności związanych ze ZN w oparciu o oddane literaturowe (wzrost ICUR o 7%).
 - Znikomy (1-5%) wpływ na wyniki miała zmiana modelowania przeżycia wolnego od progresji w ramieniu koszyka terapii na rozkład parametryczny Weibulla (wzrost ICUR o 2%) oraz przyjęcie alternatywnych wartości masy i powierzchni ciała do obliczeń kosztów leków (wzrost ICUR o ponad 1%).
 - Pozostałe scenariusze analizy wrażliwości, w tym przyjęcie perspektywy łącznej NFZ i pacjenta mają pomijalny (<1%) wpływ na wyniki analizy.
- nieuwzględniającego RSS:
 - Leczenie elranatamabem pozwala na osiągnięcie 2,30 lat życia oraz 1,62 życia w pełnym zdrowiu przy koszcie 514 278 PLN (w tym ponad 90% kosztu stanowi koszt nabycia ELR, tj. 490 953 PLN). Z kolei zastosowanie koszyka terapii pozwala na osiągnięcie 1,39 lat życia oraz 0,91 życia w pełnym zdrowiu przy koszcie 99 429 PLN (w tym ponad 50% kosztu stanowi koszt nabycia koszyka terapii przed progresją, tj. 83 504 PLN).
 - Podsumowując, w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których zastosowano wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anti-CD38, z progresją w trakcie lub po ostatniej linii leczenia,

zastosowanie elranatamabu w monoterapii w porównaniu do koszyka terapii pozwala na wydłużenie życia o 0,91 lat, w tym o 0,70 lat życia w pełnym zdrowiu i jednocześnie generuje w horyzoncie dożywotnym wydatki wyższe o 381 213 PLN.

- Koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastąpieniu koszyka terapii przez ELR wynosi 417 072 PLN. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu koszyka terapii przez ELR wynosi 541 012 PLN.
- Wyznaczone koszty uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość są wyższe od obowiązującego obecnie progu opłacalności (tj. 190 380 PLN/QALY), jednakże należy mieć na uwadze, że zastosowanie w docelowej populacji elranatamabu w monoterapii zamiast koszyka terapii wydłuża oczekiwane przeżycie pacjentów o 66%, w tym o 77% w pełnym zdrowiu, co jest znaczącą poprawą, oraz powoduje odsunięcie w czasie momentu progresji.
- Aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto elranatamabu zmniejszyć o ██████████ PLN za opak. większe (zawierające 76 mg elranatamabu) i do ██████████ PLN za opak. mniejsze (zawierające 44 mg elranatamabu).
- Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości wykazały umiarkowaną zmienność oszacowanego współczynnika kosztów-użyteczności – w zakresie od 342 311 PLN/QALY (tj. zmiana rozkładu parametrycznego dla przeżycia całkowitego w ramieniu ELR na logarytmiczno-normalny) do 690 469 PLN/QALY (tj. przyjęcie braku RDI dla ELR i koszyka terapii).
- Największy (>25%) wpływ na wyniki analizy miało: zmiana rozkładu parametrycznego dla przeżycia całkowitego w ramieniu ELR na logarytmiczno-normalny (spadek ICUR o 37%), przyjęcie braku RDI dla ELR i koszyka terapii (wzrost ICUR o 28%), zmiana modelowania przeżycia całkowitego w ramieniu koszyka terapii na rozkład parametryczny Weibulla (wzrost ICUR o 27%).
- Duży (>20%) wpływ na wyniki analizy miały również: zmiana rozkładu parametrycznego dla przeżycia całkowitego w ramieniu ELR na wykładniczy (wzrost ICUR o ok. 20%)
- Umiarkowany (10-20%) wpływ na wyniki miało: przyjęcie alternatywnych wartości użyteczności dla stanów PFS i PPS (odpowiednio 0,826 i 0,676; spadek ICUR o 19%) i przyjęcie braku dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych (spadek ICUR o 11%).
- Niewielki (5-10%) wpływ na wyniki miało: przyjęcie drugiego zestawu alternatywnych wartości użyteczności dla stanów PFS i PPS (odpowiednio 0,826 i 0,786; spadek ICUR o prawie 10%), przyjęcie braku RDI dla samego koszyka terapii (spadek ICUR o 8%), przyjęcie spadków użyteczności związanych ze ZN w oparciu o oddane literaturowe (wzrost ICUR o 7%) oraz zmiana długości stosowania leczenia po progresji z ustalonej wartości na do

zgonu bez zmiany odsetka stosujących leczenie po progresji (spadek ICUR o ponad 5%).

- Znikomy (1-5%) wpływ na wyniki miała zmiana długości stosowania leczenia po progresji z ustalonej wartości na do zgonu ze zmianą odsetka stosujących leczenie po progresji na █████ chorych po progresji (wzrost ICUR o 3%) oraz zmiana modelowania przeżycia wolnego od progresji w ramieniu koszyka terapii na rozkład parametryczny Weibulla (wzrost ICUR o 2%)
- Pozostałe scenariusze analizy wrażliwości, w tym przyjęcie perspektywy łącznej NFZ i pacjenta mają pomijalny (<1%) wpływ na wyniki analizy.

8 Podsumowanie i wnioski końcowe

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania elranatamabu (Elrexio®, Pfizer; ELR) w monoterapii w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytozy u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anty-CD38, z progresją w trakcie lub po ostatniej linii leczenia, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, w porównaniu z koszykiem terapii.

Skład koszyka ustalono w badaniu ankietowym. W jego skład wchodzi przede wszystkim schematy terapeutyczne finansowane w ramach programu lekowego (ponad $\frac{3}{4}$ chorych leczonych jest w ramach programu lekowego; Kd - karfilzomib/ deksametazon; Pd - pomalidomid/ deksametazon; EloPd - elotuzumab/ pomalidomid/ deksametazon; PVd - pomalidomid/ bortezomib/ deksametazon; IsaPd - izatuksymab/ pomalidomid/ deksametazon; KRd - karfilzomib/ lenalidomid/ deksametazon; DVd - daratumumab/ bortezomib/ deksametazon; DRd - daratumumab/ lenalidomid/ deksametazon; IRd - iksazomib/ lenalidomid/ deksametazon), ponadto prawie $\frac{1}{6}$ chorych leczona jest w ramach badań klinicznych, a <10% chorych otrzymuje schematy terapeutyczne spoza programów lekowych i badań klinicznych.

Dla porównania opłacalności stosowania ELR z koszykiem terapii zastosowaną techniką analityczną jest analiza kosztów-użyteczności w związku z tym, iż wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej wskazują na przewagę skuteczności stosowania ELR w porównaniu z koszykiem terapii (patrz Analiza kliniczna).

W analizie wykorzystano model ekonomiczny udostępniony przez Zleceniodawcę adaptowany do warunków polskich. Zastosowano model przeżycia podzielonego (PSM), inaczej pola powierzchni pod krzywą (AUC) z następującymi stanami: przed progresją choroby, po progresji choroby i zgon. Długość cyklu w modelu wniosła tydzień, a horyzont czasowy 25 lat (tj. dożywności).

Dane kliniczne (skuteczność i bezpieczeństwo) dotyczące interwencji i komparatorów uzyskano na podstawie odpowiednich badań klinicznych (MagnetisMM-3 dla interwencji a dla komparatora [koszyka terapii] – LocoMMotion). Wartości użyteczności pochodziły głównie z danych dotyczących wyników zgłaszanych przez pacjentów (ang. *patient reported outcome*, PRO) z badania MagnetisMM-3, uzupełnionych w stosownych przypadkach danymi z literatury.

W analizie uwzględniono dane z kohorty A (pacjenci, którzy wcześniej nie otrzymywali terapii ukierunkowanej na BCMA) z badania MagnetisMM-3.

Zadanie analityczne polegało na oszacowaniu i wprowadzeniu polskich danych (dotyczących zużycia zasobów i kosztów), a następnie na weryfikacji założeń i struktury modelu w polskich warunkach klinicznych oraz interpretacji otrzymanych wyników analizy kosztów-użyteczności.

Analizę podstawową przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), a w ramach analizy wrażliwości uwzględniono perspektywę wspólną NFZ i świadczeniobiorcy. Przyjęto dyskontowanie zgodne z wytycznymi AOTMiT (5% na koszty i 3,5% na efekty zdrowotne).

Do oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych w poszczególnych stanach modelu wykorzystano dane nt. zużycia zasobów według badania ankietowego przeprowadzonego wśród [REDACTED] ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem chorych na szpiczaka plazmocytozy, zlecenia dotyczących leczenia opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy złożone do AOTMiT, Zarządzenia Prezesa NFZ, Uchwały Rady NFZ, Komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami (DGL), Statystyki JGP, Informator o Umowach NFZ i Obwieszczenie MZ oraz dane Wnioskodawcy.

Dawkowanie leków przyjęto w oparciu o program lekowy (PL) leczenia szpiczaka mnogiego lub charakterystyki produktów leczniczych (ChPL), a w razie braku dawkowania dla rozpatrywanych schematów w tych źródłach, szukano ich w wytycznych Polskiej Grupy Szpiczakowej czy na stronie Instytutu Hematologii i Transfuzjologii (IHIT). Średnia masa ciała i średnia powierzchnia ciała oraz względna intensywność dawki pochodzą z badania klinicznego MagnetisMM-3.

[REDACTED]

Koszty i użyteczności zostały zastosowane do każdego stanu zdrowia i naliczone w czasie, aby można było przeanalizować i porównać różne koszty i wyniki zdrowotne między terapiami.

Wyniki analizy przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR).

W celu zbadania wpływu poszczególnych parametrów na końcowe wyniki analizy przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości oraz analizę probabilistyczną, w której oszacowano średni współczynnik kosztów-użyteczności przy jednoczesnym uwzględnieniu zmienności wszystkich kluczowych parametrów modelu zgodnie z zadaniem prawdopodobieństwem. Ponadto, przeprowadzono analizę progową przy obowiązującym progu na poziomie 190 380 PLN/QALY.

Zgodnie z wynikami modelu w ramieniu elranatamabu otrzymano znacznie korzystniejsze wyniki zdrowotne w porównaniu z koszykiem terapii, co wynikało z wykazanej w analizie klinicznej przewagi, jaką niesie za sobą stosowanie elranatamabu. Stosowanie elranatamabu w monoterapii (ELR) w porównaniu z koszykiem terapii powoduje odsunięcie w czasie momentu progresji i związane jest z dłuższym przeżyciem chorych, w tym w pełnym zdrowiu (stosowanie ELR powoduje wydłużenie życia o prawie 2/3 w porównaniu z koszykiem terapii oraz wydłużenie życia w pełnym zdrowiu o ponad 3/4 w porównaniu z koszykiem terapii).

Stosowanie elranatamabu w monoterapii w porównaniu z koszykiem terapii powodowało wydłużenie życia o 0,91 lat (2,30 vs 1,39), w tym o 0,70 lat życia w pełnym zdrowiu (1,62 vs 0,91), przy kosztach wyższych o [REDACTED] PLN (analiza z RSS z perspektywy NFZ; wyniki z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta są zbliżone). Koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu oszacowano na poziomie [REDACTED] PLN/QALY, a koszt dodatkowego roku życia - na poziomie [REDACTED] PLN/LYG. Wyznaczony koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest wyższy od przyjętego progu opłacalności terapii w Polsce (tj.

190 380 PLN/QALY). Jednakże należy mieć na uwadze, że stosowanie elranatamabu w monoterapii w porównaniu z koszykiem terapii w nawrotowym i opornym szpiczaku plazmocytowym wydłuża oczekiwane przeżycie pacjentów o 66%, w tym o 77% w pełnym zdrowiu, co jest znaczącą poprawą, oraz powoduje odsunięcie w czasie momentu progresji.

Należy podkreślić, że zapewnienie dostępu do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, w tym powodującej odsunięcie w czasie momentu progresji choroby oraz wydłużającej przeżycie chorych, wpisuje się w priorytety zdrowotne pod hasłem: „zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych” (Priorytety zdrowotne).

Należy zauważyć, że w Polsce nie ma żadnego leku wymienianego przez wytyczne kliniczne dedykowanego tak zaawansowanej populacji (patrz Analiza problemu decyzyjnego), choć istnieje suboptymalna możliwość leczenia terapiami zalecanymi we wcześniejszych liniach leczenia, opartymi w większości na grupach leków, na które docelowa populacja wykazała oporność. Elranatamab jest wartościowym wyborem terapeutycznym dla pacjentów z TCE MM, biorąc pod uwagę korzyści w zakresie przeżycia w przypadku jego zastosowania.

Większość pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym doświadcza nawrotu lub oporności choroby na leczenie, często w obliczu zwiększonego nasilenia objawów i zmniejszania szans na dłuższe przeżycie przy każdej kolejnej próbie leczenia. Oferując trwałą odpowiedź kliniczną z ustalonym profilem bezpieczeństwa i wygodą podawania podskórnego, elranatamab zapewnia bardzo potrzebną nową opcję dla leczonych wcześniej pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, którzy zmagają się z nawrotem choroby (Hematoonkologia ELR).

Objęcie refundacją Elrexio® – humanizowanego przeciwciałem bispecyficznym ukierunkowanym na BCMA (antygen dojrzewania komórek B, ang. *B-cell maturation antigen*) i CD3 (nowej forma immunoterapii raka) – zapewni najbardziej potrzebującym chorym dostęp do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności w docelowej populacji. Elranatamab otrzymał status terapii przełomowej (ang. *Breakthrough Therapy Designation*) od FDA w listopadzie 2022 r. do leczenia RRMM na podstawie tymczasowych danych z badania fazy 2 **MagnetisMM-3**. Otrzymał również status leku sierociego od FDA i EMA, a także status przyspieszonej ścieżki (ang. *Fast Track Designation*) od FDA i został wymieniony jako lek priorytetowy w ramach programu PRIME (EMA) do leczenia pacjentów z RRMM (Pfizer 2022).

9 Aneks

9.1 Badanie ankietowe

Zużycie zasobów medycznych w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym oraz szacowanie populacji docelowej dla elranatamabu

BADANIE ANKIETOWE

Szanowni Państwo,

celem niniejszego badania jest zebranie opinii i doświadczeń ekspertów w dziedzinie hematologii dotyczących struktury leczenia w Polsce dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocytowym (RRMM), u których zastosowano wcześniej co najmniej trzy linie leczenia (TCE), w tym: lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anti-CD38, u których stwierdzono progresję choroby w trakcie lub po ostatniej linii leczenia.

Zebrane dane zostaną wykorzystane do oceny ekonomicznych skutków stosowania elranatamabu (ELR) w monoterapii w leczeniu nawrotowego i opornego na leczenie szpiczaka plazmocytowego u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej:

co najmniej trzy terapie, w tym: lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anti-CD38, z progresją na ostatnią linię leczenia.

W tym celu prosimy modyfikację i/lub uzupełnienie wartości XXXXXXXXXX.

Prosimy o nie zostawianie pustych miejsc - w przypadku, gdy uważają Państwo, że któreś z pól nie dotyczy danej kategorii prosimy o wstawienie wartości zerowej.

Odpowiedzi prosimy wpisywać w wyznaczone pola.

Imię i nazwisko, tytuł naukowy	
Nazwa reprezentowanego ośrodka	
Podpis	

SEKCJA I. Struktura leczenia w populacji docelowej

Populacja docelowa: dorośli chorzy z RRMM, u których zastosowano wcześniej co najmniej trzy linie leczenia (w tym lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anti-CD38), i u których stwierdzono progresję choroby w trakcie lub po ostatniej linii leczenia.

Struktura leczenia w populacji docelowej - stan na dziś

Prosimy o określenie struktury „koszyka” terapii stosowanych obecnie w liniach 4+ z TCE (tj. po leczeniu IMiD, PI i CD38Moab) poprzez uzupełnienie poniższej tabeli.

Terapie stosowane w liniach 4+ z TCE (tj. po leczeniu IMiD, PI i CD38Moab)	Stan na dziś
PVd, %	■
DVd, %	■
DRd, %	■
Kd, %	■
KRd, %	■
IRd, %	■
Pd, %	■
EloPd, %	■
IsaPd, %	■
Rd*, %	■
Vd*, %	■
Schematy oparte na bendamustynie* (np. BEN w monoterapii lub schemat BP), %	■
Schematy oparte na cyklofosfamidzie* (np. CD, CTD, VCD), %	■
DT-PACE, %	■
MP, %	■
Udział w badaniach klinicznych	■
Łącznie	100%

BEN - bendamustyna; BP - bendamustyna, prednizon; CD - cyklofosfamid, deksametazon; CTD - cyklofosfamid, talidomid, deksametazon; DRD - daratumumab/ lenalidomid/ deksametazon; DT-PACE - deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd; DVd - daratumumab/ bortezomib/ deksametazon; EloPd - elotzumab/ pomalidomid/ deksametazon; ELR - elranatamab; IRd - iksazomib/ lenalidomid/ deksametazon; IsaPd - izatuksymab/ pomalidomid/ deksametazon; Kd - karfilzomib/ deksametazon; KRd - karfilzomib/ lenalidomid/ deksametazon; MP - melfalan, prednizon; Pd - pomalidomid/ deksametazon; pl - program lekowy; PVd - pomalidomid/ bortezomib/ deksametazon; Rd - lenalidomid/ deksametazon; VCD - bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon; Vd - bortezomib/ deksametazon; * schematy spoza programu lekowego.

Komentarz:.....

Struktura leczenia w populacji docelowej - prognoza przejmowania rynku

Prosimy o określenie struktury „koszyka” terapii stosowanych w liniach 4+ z TCE (tj. po leczeniu IMiD, PI i CD38Moab), które zostałyby zastąpione przez elranatamab w przypadku jego finansowania.

Prosimy o komentarz, czy można upraszczająco założyć, że przejmowanie rynku przez ELR będzie proporcjonalne względem wszystkich terapii z tabelki powyżej (tj. tabeli dotyczącej stanu na dziś). Jeśli nie, to prosimy o uzupełnienie poniższej tabeli.

Odpowiedź:.....

TERAPIE, KTÓRE BYŁYBY ZASTĘPOWANE PRZEZ ELR	I/II ROK
PVd, %	■
DVd, %	■
DRd, %	■
Kd, %	■
KRd, %	■
IRd, %	■
Pd, %	■
EloPd, %	■
IsaPd, %	■
Rd*, %	■
Vd*, %	■
Schematy oparte na bendamustynie* (np. B w monoterapii lub schemat BP), %	■
Schematy oparte na cyklofosfamidzie* (np. CD, CTD, VCD), %	■
DT-PACE, %	■
MP, %	■
Udział w badaniach klinicznych	■
Łącznie	100%

B - bendamustyna; BP - bendamustyna, prednizon; CD - cyklofosfamid, deksametazon; CTD - cyklofosfamid, talidomid, deksametazon; DRD - daratumumab/ lenalidomid/ deksametazon; DT-PACE - deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd; DVd - daratumumab/ bortezomib/ deksametazon; EloPd - elotzumab/ pomalidomid/ deksametazon; ELR - elranatamab; IRd - iksazomib/ lenalidomid/ deksametazon; IsaPd - izatuksymab/ pomalidomid/ deksametazon; Kd - karfilzomib/ deksametazon; KRd - karfilzomib/ lenalidomid/ deksametazon; MP - melfalan, prednizon; Pd - pomalidomid/ deksametazon; pl - program lekowy; PVd - pomalidomid/ bortezomib/ deksametazon; Rd - lenalidomid/

deksametazon; VCD - bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon; Vd - bortezomib/ deksametazon; * schematy spoza programu lekowego.

Komentarz:.....

SEKCJA II. Kolejne linie leczenia

Struktura leczenia po progresji

W celu ustalenia zużycia zasobów związanych z terapiami stosowanymi w kolejnych liniach (po progresji) po pierwszym leczeniu zastosowanym w populacji docelowej, tj. po „koszyku” terapii standardowych z poprzedniej tabeli w przypadku braku refundacji ELR lub po elranatamabie w przypadku jego dostępności w programie lekowym, prosimy o komentarz, czy można upraszczająco założyć, że po leczeniu ELR oraz po „koszyku” terapii stosowanych w przypadku braku refundacji elranatamabu, kolejne linie będą takie jak „koszyk” terapii określony w tabeli dotyczącej stanu na dziś (z wykluczeniem PVd, DVd, DRd, Kd i KRd nierefundowanych w liniach 5+ i proporcjonalnym przeliczeniem odsetków pozostałych terapii tak, aby sumowały się do 100%).

Jeśli po leczeniu ELR lub „koszyku” terapii stosowanych w przypadku braku refundacji elranatamabu spodziewana jest (w odległych liniach) zmiana struktury leczenia kolejnych linii, to prosimy o uzupełnienie poniższej tabeli. W poniższej tabeli zużycie zasobów po progresji choroby przyjęto upraszczająco bez podziału na kolejne linie leczenia po progresji.

Odpowiedź:.....

Terapie	Po elranatamabie (tj. w przypadku jego refundacji w programie lekowym*)	Po koszyku terapii stosowanych w przypadku braku refundacji ELR* (patrz tabela wyżej)
IRd	■	■
Pd	■	■
EloPd	■	■
IsaPd	■	■
Rd	■	■
Vd	■	■
Schematy oparte na bendamustynie (np. B w monoterapii lub schemat BP), %	■	■
Schematy oparte na cyklofosfamidzie (np. CD, CTD, VCD), %	■	■
DT-PACE, %	■	■
MP, %	■	■

Udział w badaniach klinicznych	■	■
--------------------------------	---	---

* w leczeniu nawrotowego i opornego na leczenie szpiczaka plazmocytozy u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej trzy linie leczenia, w tym lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anti-CD38, z progresją na ostatnią linię leczenia (w trakcie lub po);

B - bendamustyna; BP - bendamustyna, prednizon; CD - cyklofosfamid, deksametazon; CTD - cyklofosfamid, talidomid, deksametazon; DT-PACE - deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd; EloPd - elotuzumab/ pomalidomid/ deksametazon; ELR - elranatamab; IRd - iksazomib/ lenalidomid/ deksametazon; IsaPd - izatuksymab/ pomalidomid/ deksametazon; MP - melfalan, prednizon; Pd - pomalidomid/ deksametazon; pl - program lekowy; Rd - lenalidomid/ deksametazon; VCD - bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon; Vd - bortezomib/ deksametazon.

Komentarz:.....

Dziękujemy za udział w ankiecie!

9.2 Koszyk terapii – wybór rozkładu

Tab. 53. Ważony wpływ leczenia na parametry kształtu i skali dla koszyka terapii (LocoMMotion) – PFS.

Rozkład parametryczny		Efekt leczenia	SE	Skorygowane parametry krzywej dla koszyka terapii
Weibull	kształtu	■	■	■
	skali	■	■	■
Logarytmiczno-normalny	meanlog*	■	■	■
	sdlog*	■	■	■
Log-logistyczny	kształtu	■	■	■
	skali	■	■	■
Gompertza	kształtu	■	■	■
	rate	■	■	■
Uogólniony gamma	mu	■	■	■
	sigma	■	■	■
	Q	■	■	■
Gamma	kształtu	■	■	■
	rate	■	■	■

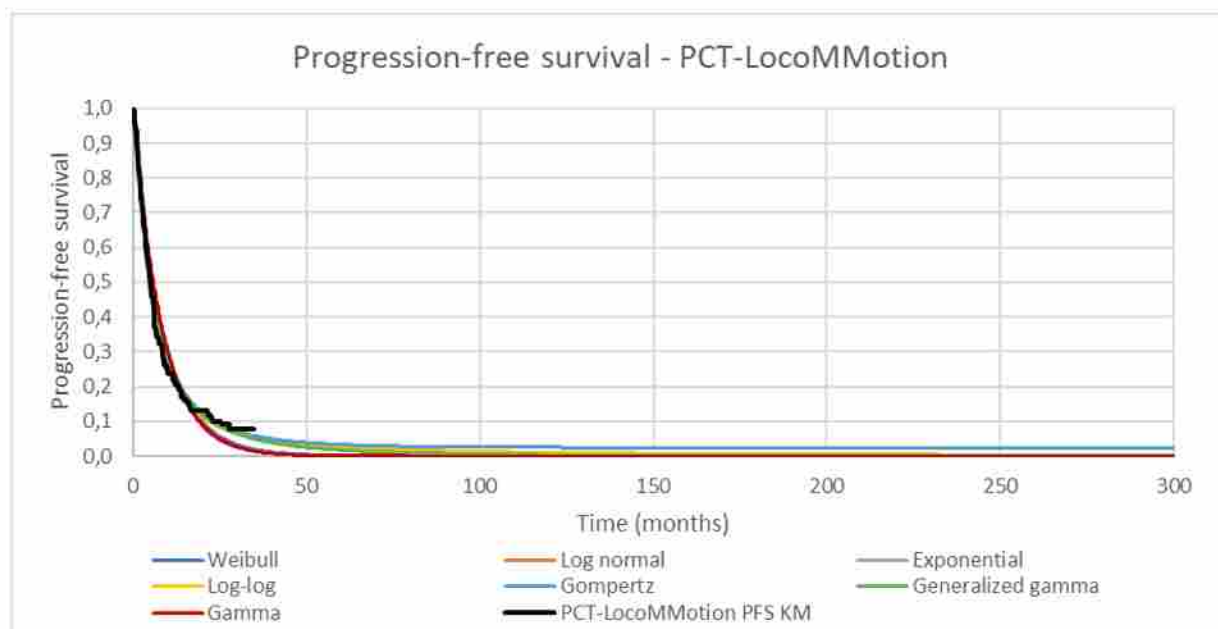
* meanlog, sdlog: średnia i odchylenie standardowe rozkładu na skali logarytmicznej.

Tab. 54. Statystyki AIC i BIC standardowych dopasowań parametrycznych – PFS dla koszyka terapii (LocoMMotion).

	AIC	BIC	Średnia z AIC i BIC	Ranga
Weibulla	■	■	■	■
Logarytmiczno-normalny	■	■	■	■
Wykładniczy	■	■	■	■
Log-logistyczny	■	■	■	■

	AIC	BIC	Średnia z AIC i BIC	Ranga
Gompertza	██████	██████	██████	█
Uogólniony gamma	██████	██████	██████	█
Gamma	██████	██████	██████	█

Rys. 8. Standardowe dopasowanie parametryczne – PFS dla koszyka terapii (LocoMMotion).



9.3 Metodologia analizy użyteczności

Jakość życia związana ze zdrowiem (ang. *health-related quality of life*, HRQoL) była oceniana w badaniu MagnetisMM-3 przy użyciu EQ-5D-5L. Ponieważ, zgodnie z najnowszymi wytycznymi NICE, sugerowane jest stosowanie EQ-5D-3L, (NICE manual 2022) dane EQ-5D-5L zmapowano do EQ-5D-3L w oparciu o metodę mapowania opublikowaną przez Hernández i wsp. (Hernández 2023). Zmapowane dane EQ-5D-3L stanowiły główne źródło wartości użyteczności stanów zdrowia w modelu dla stanów zdrowia PFS i PPS i spadków użyteczności związanych z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych.

Stosując specyficzne dla UK preferencyjne wagi do obliczenia wartości użyteczności, przeprowadzono powtarzane pomiary w modelu efektów mieszanych w celu oszacowania użyteczności dla stanów zdrowia PFS i PPS i spadków użyteczności w związku ze ZN. Do oszacowania wartości użyteczności wykorzystano zarówno jednoczynnikowe, jak i wieloczynnikowe modele regresji.

W pierwszej kolejności wygenerowano listę zmiennych towarzyszących (ang. *covariates*) będących potencjalnymi zmiennymi prognostycznymi lub czynnikami modyfikującymi efekt, co przedstawiono w Tab. 55. Przeprowadzono analizy jednoczynnikowe, aby zbadać wpływ uwzględnienia tych zmiennych. Co istotne, zgodnie z protokołem, elranatamab podawano do potwierdzenia progresji choroby, nietolerowalnej toksyczności, wycofania zgody lub zakończenia badania. Z tego powodu, jako zmienną w analizach nie wybrano statusu w

trakcie leczenia/poza leczeniem (ang. *on/off treatment*), ponieważ pokrywał się on ze statusem progresji.

Tab. 55. Opisy zmiennych towarzyszących w analizie jednoczynnikowej - analiza użyteczności

Opis zmiennej towarzyszącej	Wskaźnik
Status przed progresją lub po progresji	Wskaźnik stanu progresji
Początkowa jakość życia	Wskaźnik początkowej użyteczności
Wiek	Wskaźnik wieku pacjenta
Płeć	Wskaźnik płci pacjenta
Powszechne ZN, 3-4 stopnia, związane z leczeniem	Wskaźnik wystąpienia ZN
Powszechne ZN, 3-4 stopnia, związane z leczeniem, przed progresją	
CRS, 1-2 stopnia, związane z leczeniem	
CRS, 1-2 stopnia, związane z leczeniem, przed progresją	
CRS, 3-4 stopnia, związane z leczeniem	
CRS, 3-4 stopnia, związane z leczeniem, przed progresją	
Neurotoksyczność, 1-2 stopnia, związane z leczeniem	
Neurotoksyczność, 1-2 stopnia, związane z leczeniem, przed progresją	
Neurotoksyczność, 3-4 stopnia, związane z leczeniem	
Neurotoksyczność, 3-4 stopnia, związane z leczeniem, przed progresją	

CRS stanowiły określone zdarzenia niepożądane z kodem „zespół uwalniania cytokin”; neurotoksyczność: zastosowano określenia zdarzeń niepożądanych wskazane w badaniu klinicznym MagnetisMM-3 (w tym określenia w ramach całego klastru, ang. *cluster names*).

Jeżeli obserwację utraty użyteczności rejestrowano między datą rozpoczęcia a datą zakończenia zdarzenia niepożądanego, wtedy taką obserwację włączano i zakładano, że ma wpływ na użyteczność (poprzez zdarzenia niepożądane) w tym okresie.

Następnie, wszystkie istotne statystycznie zmienne towarzyszące z analizy jednoczynnikowej uwzględniono w analizie wieloczynnikowej. Rozpoczęto od pełnego modelu z włączeniem wszystkich statystycznie istotnych ($p \leq 0,05$) zmiennych towarzyszących z analiz jednoczynnikowych wraz z odpowiednimi określeniami interakcji (ang. *corresponding interaction terms*) i zastosowano podejście krokowe wsteczne (ang. *backwards stepwise approach*) w celu usunięcia czynników predykcyjnych, które nie osiągnęły istotności na każdym etapie do momentu, aż w modelu pozostały jedynie istotne określenia (ang. *terms*). Aby określić najlepiej dopasowany (preferowany) model, zweryfikowano także jego adekwatność, oceniając wyniki AIC i BIC.

Wyniki analizy użyteczności

Wyniki analiz jednoczynnikowych wykazały istotność zmiennych towarzyszących „Powszechne AE, 3-4 stopnia, związane z leczeniem” i statusu przed i po progresji (Tab. 56). Te zmienne przeniesiono następnie do analiz wieloczynnikowych.

Tab. 56. Wyniki analizy jednoczynnikowej dla analizy użyteczności

Opis zmiennej towarzyszącej	Oszacowanie	SE	p	Istotność
Powszechne AE, 3-4 stopnia, związane z leczeniem	██████	██████	██████	
Powszechne AE, 3-4 stopnia, związane z leczeniem, przed progresją	██████	██████	██████	
CRS, 1-2 stopnia, związane z leczeniem	██████	██████	██████	
CRS, 1-2 stopnia, związane z leczeniem, przed progresją	██████	██████	██████	
CRS, 3-4 stopnia, związane z leczeniem	█	█	█	██████
CRS, 3-4 stopnia, związane z leczeniem, przed progresją	█	█	█	██████ ██████ ██████ ██████ ██████ ██████
Neurotoksyczność stopnia 1-2, związana z leczeniem	██████	██████	██████	
Neurotoksyczność stopnia 1-2, związana z leczeniem, przed progresją	██████	██████	██████	
Neurotoksyczność, stopnia 3-4, związana z leczeniem	██████	██████	██████	
Neurotoksyczność, stopnia 3-4, związana z leczeniem, przed progresją	██████	██████	██████	
Status przed progresją lub po progresji	██████	██████	██████	█
Początkowa jakość życia	██████	██████	██████	
Wiek	██████	██████	██████	
Płeć	██████ ██████ █	██████	██████	

CRS - zespół uwalniania cytokin; SE - błąd standardowy (ang. *standard error*); * istotność statystyczna ($\leq 0,05$), istotność statystyczna ($\leq 0,1$); ** istotność statystyczna ($\leq 0,01$); *** istotność statystyczna ($\leq 0,001$).

Następnie przeprowadzono analizy wieloczynnikowe, włączając istotne zmienne towarzyszące z analiz jednoczynnikowych. W Tab. 57 przedstawiono wyniki z modelu początkowego.

Tab. 57. Wyniki analiz wieloczynnikowych (model początkowy) dla analiz użyteczności

Model	Współczynnik	Oszacowanie	SE	p	Istotność	AIC	BIC
Model początkowy	Intercept	██████	██████ 	██████	█	██████	 ██████
	Status przed progresją lub po progresji	██████	██████ 	██████	█		
	Powszechne AE, 3-4 stopnia, związane z leczeniem	██████	██████ 	██████			
	PFS * Powszechne AE 3-4 stopnia związane z leczeniem	██████	██████ 	██████			

AIC - kryterium informacyjne Akaikego; BIC - Bayesowskie kryterium informacyjne; * istotność statystyczna ($\leq 0,05$), istotność statystyczna ($\leq 0,1$); ** istotność statystyczna ($\leq 0,01$); *** istotność statystyczna ($\leq 0,001$).

Następnie, kontynuowano eliminację określań interakcji między stanem progresji a powszechnym ZN 3-4 stopnia ze względu na brak istotności, przy utrzymaniu zmiennej towarzyszącej w postaci powszechnego ZN 3-4 stopnia jako głównego oszacowania analiz użyteczności. Wszystkie zmienne towarzyszące osiągnęły istotność w otrzymanym modelu, co przedstawiono w Tab. 58. Wyniki AIC/BIC tego modelu są niższe, niż w modelu początkowym. Model ten wybrano jako model ostateczny dla wartości użyteczności stanów zdrowia i utraty użyteczności w związku z AE.

Tab. 58. Wyniki analiz wieloczynnikowych (model 1) dla analizy użyteczności

Model	Współczynnik	Oszacowanie	SE	p-wartość	Istotność	AIC	BIC
Model 1 (model ostateczny)	Intercept	██████	██████	██████	█	 ██████	 ██████
	Status przed progresją lub po progresji	██████	██████	██████	█		
	Powszechne AE, 3 - 4 stopnia, związane z leczeniem	██████	██████	██████			

AIC - kryterium informacyjne Akaikego; BIC - Bayesowskie kryterium informacyjne; * istotność statystyczna ($\leq 0,05$), istotność statystyczna ($\leq 0,1$); ** istotność statystyczna ($\leq 0,01$); *** istotność statystyczna ($\leq 0,001$).

9.4 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu poszukiwano analiz ekonomicznych opłacalności leczenia elranatamabem w monoterapii w porównaniu do koszyka terapii (lub jakiegokolwiek terapii - rozszerzenie w przypadku braku badań vs koszyk terapii).

W procesie wyszukiwania zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (patrz poniższe tabele) odpowiednio dla systemu baz MEDLINE (PubMed), EMBASE, *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii, w oparciu o filtry proponowane przez *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*.

Wyszukiwania nie ograniczono do komparatora ani do jednostki chorobowej ze względu na małą liczbę zapytań. W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących daty, rodzaju badań lub języka publikacji.

Elektroniczne systemy baz zostały przeszukane z datą odcięcia 11.04.2024. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (██████████).

Kryteria włączenia:

- analizy ekonomiczne lub raporty HTA zawierające wyniki analiz kosztów-efektywności/ kosztów-użyteczności/ kosztów-konsekwencji dla elranatamabu w monoterapii w leczeniu RRMM TCE/TCR w porównaniu ze zdefiniowanymi komparatorami (patrz rozdz. 1),
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim i angielskim.

Kryteria wyłączenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- brak przedstawienia kosztów i efektów stosowania elranatamabu w monoterapii w leczeniu RRMM TCE/TCR w porównaniu ze zdefiniowanymi komparatorami,
- abstrakty konferencyjne,
- publikacje w języku innym niż polski i angielski.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Kolejnym krokiem była ocena pełnych tekstów oceniano pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego (██████████). Protokół zakładał, tak samo jak w przypadku Analizy klinicznej, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu. Osiągnięto pełną zgodność między wyżej wymienionymi analitykami.

Nie zidentyfikowano prac dotyczących analizowanego problemu. Diagram wg PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono na Rys. 9.

Tab. 59. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla elranatamabu w monoterapii w systemie bazy MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 11.04.2024 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Costs and cost analysis [MH]	269 681
#2	Cost allocation [MH]	2 019
#3	Cost-benefit analysis [MH]	94 365
#4	Cost control [MH]	34 253
#5	Cost savings [MH]	12 797
#6	Cost of illness [MH]	34 155
#7	Cost sharing [MH]	4 846
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	269 681
#9	elranatamab [tw]	25
#10	#8 AND #9	0

Tab. 60. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla elranatamabu w monoterapii w systemie bazy EMBASE z datą odcięcia 11.04.2024 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'Cost benefit analysis'/exp	96 278
#2	'Cost effectiveness analysis'/exp	189 039
#3	'Cost of illness'/exp	21 442
#4	'Cost control'/exp	77 812
#5	'Cost minimization analysis'/exp	4 101
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	352 706
#7	elranatamab/exp	186
#8	elranatamab	190
#9	#7 OR #8	190
#10	#6 AND #9	0

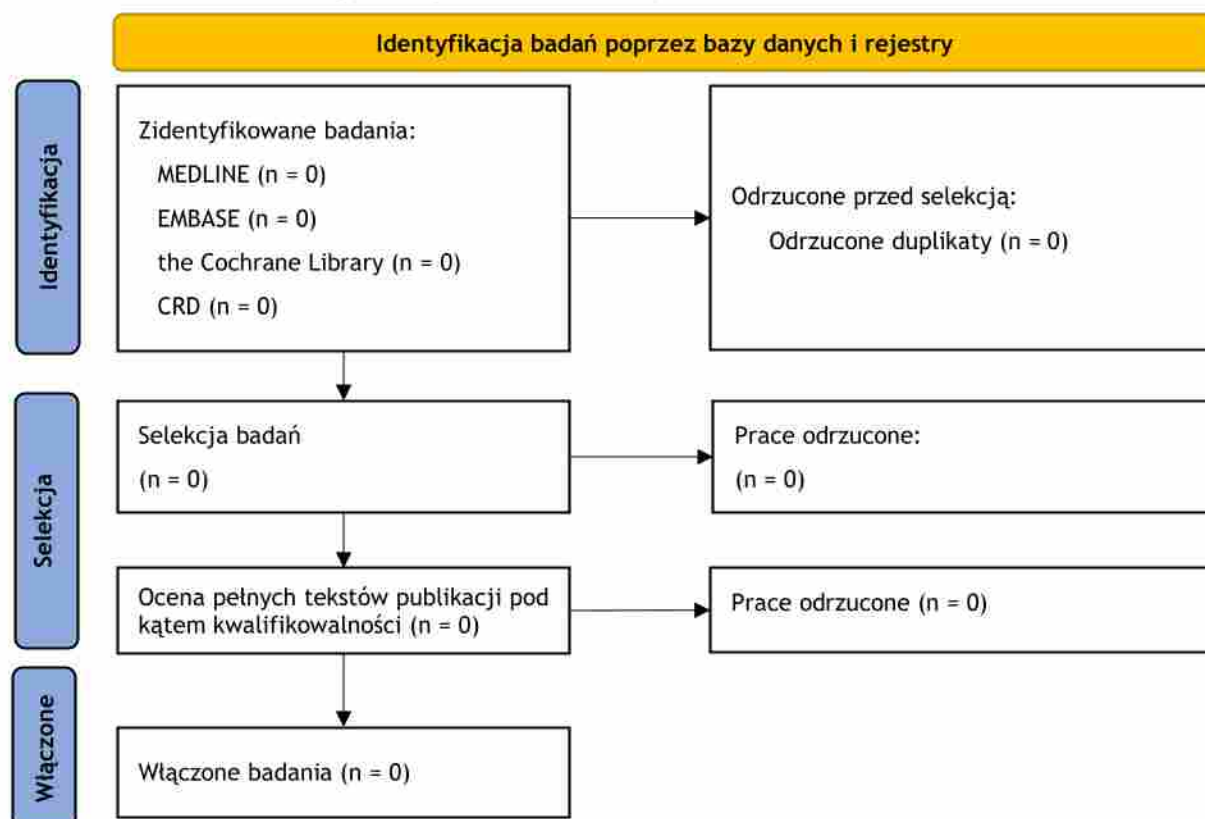
Tab. 61. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla elranatamabu w monoterapii w systemie bazy *the Cochrane Library* z datą odcięcia 11.04.2024 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor 'Costs and cost analysis' explode all trees	16 468
#2	MeSH descriptor 'Cost allocation' explode all trees	8
#3	MeSH descriptor 'Cost-benefit analysis' explode all trees	11 390
#4	MeSH descriptor 'Cost control' explode all trees	816
#5	MeSH descriptor 'Cost savings' explode all trees	616
#6	MeSH descriptor 'Cost of illness' explode all trees	1185
#7	MeSH descriptor 'Cost sharing' explode all trees	65
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	16 468
#9	elranatamab	15
#13	#8 AND #9	0

Tab. 62. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla elranatamabu w monoterapii w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 11.04.2024 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	elranatamab	0

Rys. 9. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla elranatamabu w monoterapii (diagram PRISMA 2020).



CRD - *the Centre for Reviews and Dissemination*.

Tab. 63. Badania włączone do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
-	-	-

Tab. 64. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
-	-	-

9.5 Przegląd systematyczny użyteczności

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu poszukiwano innych (niż wykorzystany w modelu MagnetisMM-3, patrz rozdz. 4.4.6) badań oceniających użyteczność stanów zdrowia w populacji pacjentów z RRMM TCE/TCR.

W procesie wyszukiwania zastosowano uprzednio zaprojektowaną strategię dla systemu baz MEDLINE (PubMed; patrz Tab. 66). Strategia została zaprojektowana iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących daty, rodzaju badań lub języka publikacji.

Elektroniczne systemy baz zostały przeszukane z datą odcięcia 11.04.2024. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywano niezależnie od siebie dwóch badaczy (██████████).

Włączono tylko badania dedykowane RRMM przedstawiające wyniki dla wskaźnika EQ (ang. *EQ-Index*).

Kryteria włączenia do przeglądu to: 1) badania przeprowadzone w populacji pacjentów (najlepiej dorosłych) z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym, u których zastosowano wcześniej co najmniej trzy terapie (TCE), w tym lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anti-CD38, z progresją w trakcie lub po ostatniej linii leczenia (włączano również badania dla RRMM z potrójną opornością, tj. TCR); 2) badania, w których oceny użyteczności dokonano z zastosowaniem odpowiednich metod pomiaru, preferowana ocena kwestionariuszem EQ-5D (wartości w postaci indeksu użyteczności); 3) publikacje pełnotekstowe w języku polskim i angielskim. Kryteria wykluczenia z przeglądu to: 1) badania przeprowadzone w specyficznych subpopulacjach pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym; 2) brak wartości użyteczności w publikacji dla RRMM TCE/TCR; 3) abstrakty konferencyjne; 4) publikacje w języku innym niż polski i angielski.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Kolejnym krokiem była ocena pełnych tekstów oceniano pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego (██████████). Protokół zakładał, tak samo jak w przypadku Analizy klinicznej, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu. Osiągnięto pełną zgodność między wyżej wymienionymi analitykami.

Zidentyfikowano 4 prace dotyczące analizowanego problemu. Diagram wg PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności w RRMM TCE/TCR, przedstawiono na Rys. 10.

W związku z tym, że nie pokazują one zestawu wartości użyteczności przed progresją i po progresji nie zostały wykorzystane w niniejszej analizie.

Tab. 65. Podsumowanie badań dotyczących użyteczności w populacji z RRMM TCE/TCR.

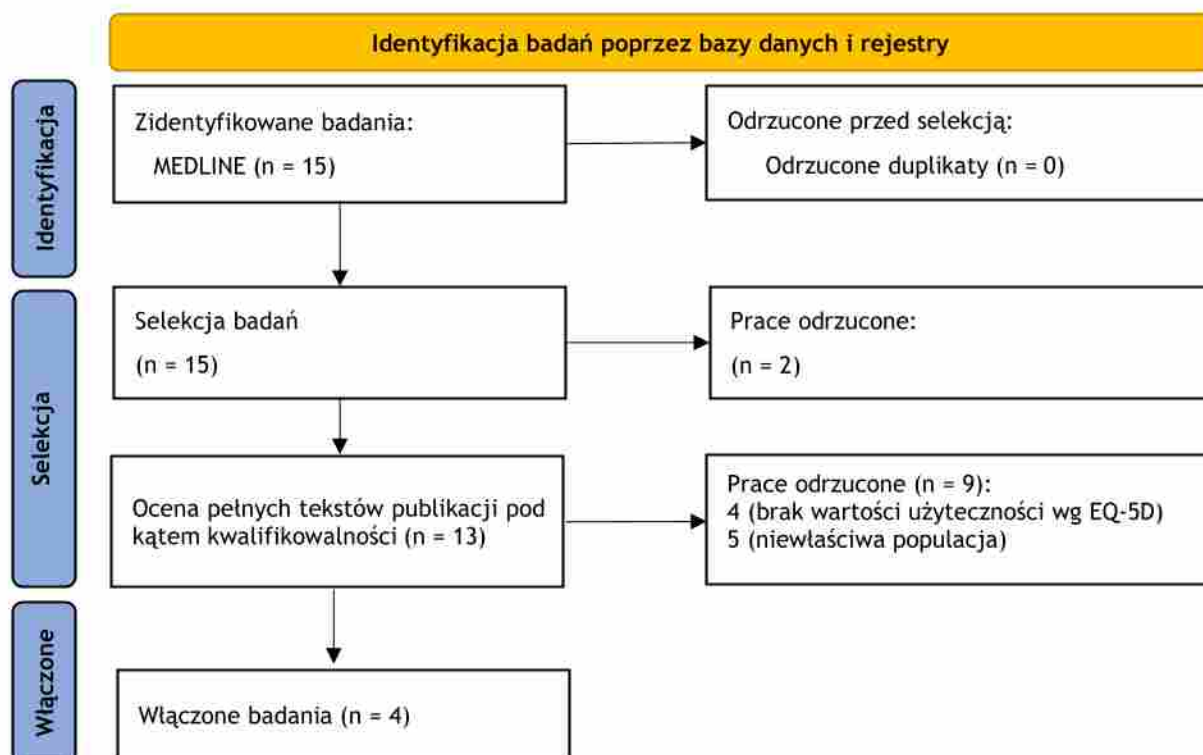
Parametr	Lee 2023	CARTITUDE-1 (Martin 2022)	KarMMa-3 (Delforge 2024)	KarMMa (Delforge 2022)
Kraj/region	USA - rejestr <i>Connect MM Disease Registry</i>	16 ośrodków w USA	49 ośrodków (Belgia, Kanada, Francja, Niemcy, Włochy, Japonia, Holandia, Norwegia, Hiszpania, Szwajcaria, UK, USA)	24 ośrodki (USA, Belgia, Kanada, Francja, Niemcy, Włochy, Japonia, Hiszpania)***
Typ badania	prospektywne obserwacyjne kohortowe	interwencyjne jednoramienne	randomizowane badanie kliniczne w grupą kontrolną	interwencyjne jednoramienne
Długość obserwacji, miesiące mediana	9,9	16,9	18,6	13,3
Populacja	z RRMM TCR	z RRMM TCE (w tym 88% TCR)	z RRMM TCE^ (w tym ok. 2/3 TCR)	z RRMM TCE
Liczebność populacji, n	232, w tym 155 leczonych po stwierdzeniu TCR	68 otrzymało cilta- cel (z tego 63 miało ocenę wg EQ-5D- 5L)	386 (254 ide-cel i 132 standardowe schematy**)	128 otrzymało ide-cel (w tym 126 włączonych do analizy jakości życia)
Wiek, lata - mediana	69 (68 w grupie po TCR)	62	63	61
Odsetek mężczyzn	brak danych	63%	61%	brak danych
Mediana wcześniejszych linii leczenia	4	6	3^	6
Terapia	różne	ciltacabtagene autoleucel (cilta- cel)	idecabtagene vicleucel (ide-cel) vs standardowe schematy**	idecabtagene vicleucel (ide- cel)
Metoda oceny użyteczności	EQ-5D-3L* (ponadto FACT- G, FACT-MM Total)	EQ-5D-5L* (ponadto EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20)	EQ-5D-5L* (ponadto EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20)	EQ-5D-5L* (ponadto EQ-5D- VAS, EORTC QLQ- C30, EORTC QLQ- MY20)
Wyniki wg EQ- 5D, średnia (SD)	w momencie stwierdzenia TCR 0,75 (0,19), rok od stwierdzenia TCR 0,69, N= brak szczegółowych danych (miedzy 77 a 81)	przed leczeniem cilta-cel 0,72 (0,211), N=63 (dostępne również wartości [i zmiany] po 7, 28, 56, 78, 100, 128, 156, 184, 212, 240, 268, 296, 324, 352, 380, 408, 436 i 464 dniach)	przed leczeniem ide-cel 0,79 (0,18), N=213, standardowe schematy 0,76 (0,19), N=132 (dostępne również wartości dla dnia 1. oraz miesiący 2.-20.)	przed leczeniem 0,67, N=126 (dostępne również wartości dla dnia 1. oraz miesiący 1., 2., 3., 4., 5., 6., 9., 12., 15., 18.)

EORTC QLQ - kwestionariusz oceny jakości życia (ang. *quality of life questionnaire*) skonstruowany przez Grupę Badawczą Jakości Życia powołaną przy Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Nowotworów (ang. *the European Organisation for Research and Treatment of Cancer*); C30 - kwestionariusz podstawowy (ang. *core 30-item*) i MY20 - moduł szpiczakowi (ang. *myeloma module*); EQ-5D - 5-domenowy kwestionariusz oceny jakości życia grupy EuroQol (ang. *EuroQoL-5 Dimensions*); 3L - wersja 3-poziomowa (ang. *3 Levels*) i 5L - wersja 5-poziomowa (ang. *5 Levels*); FACT - kwestionariusz funkcjonalnej oceny terapii przeciwnowotworowej (ang. *the Functional Assessment of Cancer Therapy*); G - kwestionariusz ogólny (ang. *general*) i MM Total - wersja dla szpiczaka (ang. *Multiple Myeloma total score*); * zarówno indeks/ocena użyteczności (te wartości podano w tabeli) jak i ocena w wizualnej skali analogowej (niewłaściwe do analizy ekonomicznej, stąd nie podano w powyższej tabeli); ** daratumumab, pomalidomid i deksametazon, daratumumab, bortezomib i deksametazon, iksazomib, lenalidomid i deksametazon, karfilzomib i deksametazon, elotuzumab, pomalidomid i deksametazon; *** <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03361748>; ^ w opisie badania jest nieścisłość - w tytule jest informacja, że badanie dotyczy TCE i w opisie, że wszyscy chorzy byli TCE zgodnie z kryteriami włączenia (i dlatego włączono badanie do analizy), jednakże w kryteriach włączenia są 2-4 wcześniejsze linie leczenia.

Tab. 66. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w systemie bazy MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 11.04.2024 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	('eq5d' OR 'eq 5d' OR 'eq-5d' OR 'eq5d3l' OR 'eq 5d 3l' OR 'eq-5d-3l' OR 'eq5d5l' OR 'eq 5d 5l' OR 'eq-5d-5l' OR 'eq5dy' OR 'eq 5d y' OR 'eq-5d-y' OR 'euroqol' OR 'euro qol' OR 'eq-vas' OR 'eq vas' OR 'eqvas')	18 518
#2	'Multiple Myeloma' [Mesh]	48 920
#3	relapsed or refractory	900 594
#4	#1 AND #2 AND #3	15

Rys. 10. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z RRMM TCE/TCR (diagram PRISMA 2020).



Tab. 67. Spis badań włączonych do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1 (TCE)	KarMMa (Delforge 2022)	Delforge M, et al. Health-related quality of life with idecabtagene vicleucel in relapsed and refractory multiple myeloma. <i>Blood Adv.</i> 2022 Feb 22;6(4):1309-1318. doi: 10.1182/bloodadvances.2021005913.
2 (TCE)	KarMMa-3 (Delforge 2024)	Delforge M, et al. Health-related quality of life in patients with triple-class exposed relapsed and refractory multiple myeloma treated with idecabtagene vicleucel or standard regimens: patient-reported outcomes from the phase 3, randomised, open-label KarMMa-3 clinical trial. <i>Lancet Haematol.</i> 2024 Mar;11(3):e216-e227. doi: 10.1016/S2352-3026(24)00005-X.
3 (TCE)	CARTITUDE-1 (Martin 2022)	Martin T, et al. Health-related quality of life in patients given ciltacabtagene autoleucel for relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b-2, open-label study. <i>Lancet Haematol.</i> 2022 Dec;9(12):e897-e905. doi: 10.1016/S2352-3026(22)00284-8. Epub 2022 Oct 7.
4 (TCR)	Lee 2023	Lee HC, 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. <i>Clin Lymphoma Myeloma Leuk.</i> 2023 Feb;23(2):112-122. doi: 10.1016/j.clml.2022.11.008. Epub 2022 Nov 23.

Tab. 68. Spis badań wykluczonych z przeglądu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Weisel K, Ludwig H, Rieth A, et al. Health-related quality of life of carfilzomib- and daratumumab-based therapies in patients with relapsed/refractory multiple myeloma, based on German benefit assessment data. <i>Qual Life Res.</i> 2020 Jan;29(1):69-79. doi: 10.1007/s11136-019-02307-5. Epub 2019 Sep 24.	brak wartości użyteczności wg EQ-5D*
2	Plesner T, et al. Health-related quality of life in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: treatment with daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone in the phase 3 POLLUX trial. <i>Br J Haematol.</i> 2021 Jul;194(1):132-139. doi: 10.1111/bjh.17435. Epub 2021 Apr 6.	brak wartości użyteczności wg EQ-5D (indeksu użyteczności)**
3	Hungria V, et al. Health-related quality of life maintained over time in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with daratumumab in combination with bortezomib and dexamethasone: results from the phase III CASTOR trial. <i>Br J Haematol.</i> 2021 May;193(3):561-569. doi: 10.1111/bjh.17321. Epub 2021 Feb 8.	brak wartości użyteczności wg EQ-5D (indeksu użyteczności)**
4 (TCE)	Martin TG, et al. 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. <i>Clin Lymphoma Myeloma Leuk.</i> 2024 Mar;24(3):194-202. doi: 10.1016/j.clml.2023.11.001. Epub 2023 Nov 14.	brak wartości użyteczności wg EQ-5D (indeksu użyteczności)**
5	Tervonen T, et al. Current Health State Affected Patient Preferences More Than Disease Status: A Discrete Choice Experiment in Multiple Myeloma. <i>Value Health.</i> 2023 Jun;26(6):909-917. doi: 10.1016/j.jval.2023.01.016. Epub 2023 Feb 3.	niewłaściwa populacja***
6	Kamal M, Wang XS, Shi Q, et al. Symptom burden and its functional impact in patients with "symptomatic" relapsed or refractory multiple myeloma. <i>Support Care Cancer.</i> 2021 Jan;29(1):467-475. doi: 10.1007/s00520-020-05493-y. Epub 2020 May 11.	niewłaściwa populacja***
7	Weisel K, Dimopoulos M, Moreau P, et al. Health-related quality-of-life results from the phase 3 OPTIMISMM study: pomalidomide, bortezomib, and low-dose dexamethasone versus bortezomib and low-dose dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma. <i>Leuk Lymphoma.</i> 2020 Aug;61(8):1850-1859. doi: 10.1080/10428194.2020.1747066. Epub 2020 Apr 9.	niewłaściwa populacja
8	Moreau P, Kumar S, Boccia R, et al. Convenience, satisfaction, health-related quality of life of once-weekly 7 mg/m ² vs. twice-weekly 27 mg/m ² carfilzomib (randomized A.R.R.O.W. study), <i>Leukemia</i> 2019, May 15.	niewłaściwa populacja
9	Weisel K, Dimopoulos M, Song KW, et al. Pomalidomide and low-dose dexamethasone improves health-related quality of life and prolongs time to worsening in relapsed/refractory patients with multiple myeloma enrolled in the MM-003 Randomized Phase III Trial. <i>Clin Lymphoma Myeloma Leuk.</i> 2015;15:519-530.	niewłaściwa populacja

* przedstawiono jedynie wyniki porównania pomiędzy terapiami w postaci hazardu względnego; ** wartości w wizualnej skali analogowej są w niewłaściwej skali do zastosowania jako wartości użyteczności w modelu; *** nie wspomniano, że chorzy z RRMM są TCE/TCR.

9.6 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 69. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ).

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	5.1.1, 5.2.1	tak
	b) analizę wrażliwości,	5.1.2, 5.2.2	Tak
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	9.4	tak
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	5.1.1, 5.1.2, 5.2.1, 5.2.2	tak
	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	5.1.1, 5.1.2, 5.2.1, 5.2.2	tak
	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	5.1.1, 5.1.2, 5.2.1, 5.2.2	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	5.1.1, 5.1.2, 5.2.1, 5.2.2	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 10b.	5.1.1, 5.1.2, 5.2.1, 5.2.2	tak
	oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progę,	5.1.4, 5.2.4	tak
	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	4.4.3, 4.4.5, 4.4.6, 4.4.7, 4.4.9, 4.6	tak

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	4.1, 4.2, 4.3, 4.4.1, 4.4.2, 4.4.3, 4.4.4, 4.4.5, 4.4.6, 4.4.7, 4.4.8 4.4.9, 4.6, 4.7	Tak
	dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	Załączony do analizy	tak
3	Czy w przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności efektów zdrowotnych między technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	-	nie
4	Czy w przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności efektów zdrowotnych między technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	-	nie
5	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 10 (a (i), pkt. 10 b-d oraz pkt. 14, zawierają następujące warianty:		
	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	5.1	tak
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	5.2	tak
6	Czy jeżeli analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, analiza ekonomiczna zawiera:		
	oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii,	-	nie
	oszacowanie współczynnika efektów zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	-	nie
	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt jej stosowania nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku z wiersza powyżej?	-	nie

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	4.4.8, 5.1.2, 5.2.2	Nie dotyczy
8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	4.4.6, 9.5	tak
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	4.6	określono wartości alternatywne niepewnych parametrów
	uzasadnienie zakresów zmienności,	4.6	tak
	oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	5.1.2, 5.2.2	tak
10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	4.2, 4.6, 5.1.1, 5.2.1	tak
	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	4.2, 4.6, 5.1.2, 5.2.2	w ramach analizy wrażliwości
11	Czy oszacowania z pkt. 10a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	4.2	tak
12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności, zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu?	9.49.2, 9.5	tak
13	Ogólne adnotacje		
	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Bibliografia	tak

Spis rysunków

Rys. 1. Liczba zachorowań na szpiczaka plazmocytozy i nowotwory z komórek plazmatycznych według grup wieku w Polsce w 2020 r. (KRN raporty).	19
Rys. 2. Struktura modelu.	20
Rys. 3. Standardowe dopasowanie parametryczne – OS dla elranatamabu.	23
Rys. 4. Standardowe dopasowanie parametryczne – PFS dla elranatamabu.	24
Rys. 5. OS, PFS i TTD – ekstrapolowane krzywe dla elranatamabu.	28
Rys. 6. OS, PFS i TTD – ekstrapolowane krzywe dla koszyka terapii (LocoMMotion).	28
Rys. 7. Wyniki modelowania dla elranatamabu.	55
Rys. 8. Standardowe dopasowanie parametryczne – PFS dla koszyka terapii (LocoMMotion).	92
Rys. 9. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla elranatamabu w monoterapii (diagram PRISMA 2020).	98
Rys. 10. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z RRMM TCE/TCR (diagram PRISMA 2020).	102

Spis tabel

Tab. 1. Schemat PICO przyjęty w analizie.	12
Tab. 2. Główne wyniki badania MagnetisMM-3 w kohorcie A* (N=123).	14
Tab. 3. Wnioskowana cena preparatu Elrexio® (bez RSS).	17
Tab. 4. Proponowana cena preparatu Elrexio® z RSS.	17
Tab. 5. Stany zdrowia w modelu.	21
Tab. 6. Charakterystyka kohorty populacji pacjentów uwzględniona w modelu.	22
Tab. 7. Statystyki AIC i BIC standardowych dopasowań parametrycznych – OS dla elranatamabu.	24
Tab. 8. Statystyki AIC i BIC standardowych dopasowań parametrycznych – PFS dla elranatamabu.	25
Tab. 9. Wyniki MAIC elranatamabu vs koszyka terapii – OS.	26
Tab. 10. Wyniki MAIC elranatamabu vs koszyka terapii – PFS.	26
Tab. 11. Ważony wpływ leczenia na parametry kształtu i skali dla koszyka terapii (LocoMMotion) – PFS.	27
Tab. 12. Podsumowanie parametrów skuteczności uwzględnionych w modelu.	27
Tab. 13. Mediana TTD elranatamabu i koszyka terapii.	29
Tab. 14. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub 4 raportowanych z min 5% częstością.	30
Tab. 15. Częstość zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania.	30
Tab. 16. Wartości użyteczności przyjęte w analizie.	31
Tab. 17. Wartości użyteczności przyjęte w analizie wrażliwości.	31
Tab. 18. Zmniejszenie użyteczności w związku z wystąpieniem powszechnych zdarzeń niepożądanych i czas ich trwania.	33
Tab. 19. Zmniejszenie użyteczności w związku z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania i czas ich trwania.	35
Tab. 20. Elranatamab – dawkowanie.	37
Tab. 21. Koszty jednostkowe nabycia elranatamabu (dane Wnioskodawcy).	37
Tab. 22. Elranatamab – premedykacja CRS uwzględniona w modelu.	37
Tab. 23. Koszty jednostkowe nabycia leków stosowanych w premedykacji (Indeks Leków MP).*	38
Tab. 24. Struktura leczenia w populacji chorych z TCE RRMM w oparciu o badanie ankietowe.	38
Tab. 25. Struktura leczenia po progresji po elranatamabie i koszyku terapii stosowanych w populacji chorych z TCE RRMM w oparciu o badanie ankietowe.	39
Tab. 26. Kolejne linie leczenia - parametry.*	41
Tab. 27. Dawkowanie leków stosowanych w ramach koszyka terapii oraz w kolejnych liniach leczenia.	41

Tab. 28. Koszty jednostkowe nabycia leków stosowanych w ramach koszyka terapii.....	45
Tab. 29. Względna intensywność dawki uwzględniona w modelu.....	47
Tab. 30. Koszty jednostkowe podania elranatamabu i leków w ramach koszyka terapii. ...	48
Tab. 31. Koszty monitorowania.	50
Tab. 32. Koszty jednostkowe zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub 4 uwzględnionych w modelu.....	51
Tab. 33. Koszty jednostkowe zdarzeń niepożądanych stopnia 1 lub 2 uwzględnionych w modelu.....	52
Tab. 34. Koszt opieki końca życia.	53
Tab. 35. Parametry modelu.	53
Tab. 36. Walidacja modelu.	54
Tab. 37. Wyniki dla nowych terapii.	55
Tab. 38. Porównanie przeżycia chorych z TCE/TCR z różnych źródeł.	56
Tab. 39. Wyniki dla „koszyka terapii”.	56
Tab. 40. Scenariusze analizy wrażliwości.	58
Tab. 41. Podsumowanie rozkładów probabilistycznych zastosowanych w PSA.....	60
Tab. 42. Wyniki kliniczne - analiza podstawowa.....	61
Tab. 43. Wyniki kosztowe w podziale na kategorie kosztów (PLN/pacjenta) - analiza podstawowa. Analiza z uwzględnieniem RSS.	62
Tab. 44. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa. Analiza z uwzględnieniem RSS.....	62
Tab. 45. Elranatamab vs koszyk terapii: wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. Analiza z uwzględnieniem RSS.....	64
Tab. 46. Elranatamab vs koszyk terapii: wynik średni probabilistycznej analizy wrażliwości. Analiza z uwzględnieniem RSS.	65
Tab. 47. Elranatamab vs koszyk terapii: wyniki analizy progowej. Analiza z uwzględnieniem RSS.....	67
Tab. 48. Wyniki kosztowe w podziale na kategorie kosztów (PLN/pacjenta) - analiza podstawowa. Analiza bez uwzględnienia RSS.	68
Tab. 49. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa. Analiza bez uwzględnienia RSS.	69
Tab. 50. Elranatamab vs koszyk terapii: wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. Analiza bez uwzględnienia RSS.	70
Tab. 51. Elranatamab vs koszyk terapii: wynik średni probabilistycznej analizy wrażliwości. Analiza bez uwzględnienia RSS.	71
Tab. 52. Elranatamab vs koszyk terapii: wyniki analizy progowej. Analiza bez uwzględnienia RSS.....	73
Tab. 53. Ważony wpływ leczenia na parametry kształtu i skali dla koszyka terapii (LocoMMotion) – PFS.....	91

Tab. 54. Statystyki AIC i BIC standardowych dopasowań parametrycznych – PFS dla koszyka terapii (LocoMMotion).....	91
Tab. 55. Opisy zmiennych towarzyszących w analizie jednoczynnikowej - analiza użyteczności	93
Tab. 56. Wyniki analizy jednoczynnikowej dla analizy użyteczności.....	94
Tab. 57. Wyniki analiz wieloczynnikowych (model początkowy) dla analiz użyteczności ...	95
Tab. 58. Wyniki analiz wieloczynnikowych (model 1) dla analiz użyteczności	95
Tab. 59. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla elranatamabu w monoterapii w systemie bazy MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 11.04.2024 r.....	97
Tab. 60. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla elranatamabu w monoterapii w systemie bazy EMBASE z datą odcięcia 11.04.2024 r.	97
Tab. 61. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla elranatamabu w monoterapii w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> z datą odcięcia 11.04.2024 r.	97
Tab. 62. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla elranatamabu w monoterapii w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> z datą odcięcia 11.04.2024 r. ...	98
Tab. 63. Badania włączone do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.	98
Tab. 64. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.	98
Tab. 65. Podsumowanie badań dotyczących użyteczności w populacji z RRMM TCE/TCR.	100
Tab. 66. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w systemie bazy MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 11.04.2024 r.	101
Tab. 67. Spis badań włączonych do przeglądu.	102
Tab. 68. Spis badań wykluczonych z przeglądu.	103
Tab. 69. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ)..	104

Bibliografia

- Analiza kliniczna** ██████████ Elranatamab (Elrexio®) w nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczaku mnogim. Analiza kliniczna. Warszawa, 2024.
- Analiza problemu decyzyjnego** ██████████ Elranatamab (Elrexio®) w nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczaku mnogim. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2024.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016
- AOTMiT BiP** Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [dostęp: 09.04.2024 r.]
- AWA Sarclisa** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Sarclisa (izatuksymab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)” Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4231.46.2022. Data ukończenia: 15 grudnia 2022 r., https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/087/AWA/87_AWA_OT.4231.46.2022_Sarclisa_IzaKd_BIP_REOPTR.pdf. [dostęp: 02.04.2024 r.]
- Bal 2022** Bal S, et al. (2022). Treatment outcomes of triple class refractory multiple myeloma: a benchmark for new therapies. *Leukemia* 36(3):877-880. doi: 10.1038/s41375-021-01471-3.
- Berdeja 2021** Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, et al. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *Lancet* 2021;398:314-24.
- Brown 2013** Brown RE, Stern S, Dhanasiri S and Schey S. Lenalidomide for multiple myeloma: Cost-effectiveness in patients with one prior therapy in England and Wales. *Eur J Health Econ.* 2013; 14:507-14.
- 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.
- CADTH Carvykti** CADTH Reimbursement Review. Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti). *Canadian Journal of Health Technologies* August 2023;3(8), https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/PG0302-Carvykti_combined.pdf [dostęp: 21.03.2024 r.]
- Dechow 2022** Dechow, T., Aldaoud, A., Behlendorf, T., Knauf, W., Eschenburg, H., Groschek, M., Hansen, R., Söling, U., Grebhardt, S., Siebenbach, H.U., Vannier, C., Potthoff, K., 2022. Pomalidomide plus dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma: Final results of the non-interventional study POSEIDON and comparison with the pivotal phase 3 clinical trials. *Eur. J. Haematol.* 108, 133-144.
- Dhanasiri 2021** Dhanasiri, S., Hollier-Hann, G., Stothard, C., Dhanda, D.S., Davies, F.E., Rodriguez-Otero, P., 2021. Treatment Patterns and Outcomes in Triple-Class Exposed Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: Findings From the Multinational ITEMISE Study. *Clin. Ther.* 43, 1983-1996.e3.
- Elrexio ChPL** European Medicines Agency. Elrexio (elranatamab). Charakterystyka Produktu Leczniczego. <https://www.ema.europa.eu/> [dostęp: 09.04.2024 r.]
- Gandhi 2019a** Gandhi, U.H., Cornell, R.F., Lakshman, A., Gahvari, Z.J., McGehee, E., Jagosky, M.H., Gupta, R., Varnado, W., Fiala, M.A., Chhabra, S., Malek, E.,

		Mansour, J., Paul, B., Barnstead, A., Kodali, S., Neppalli, A., Liedtke, M., Narayana, S., Godby, K.N., Kang, Y., Kansagra, A., Umyarova, E., Scott, E.C., Hari, P., Vij, R., Usmani, S.Z., Callander, N.S., Kumar, S.K., Costa, L.J., 2019a. Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. <i>Leukemia</i> 33, 2266-2275.
Goyal 2023		Goyal, R., Frugier, G., Rombi, J., Esterberg, L., Davis, K., Hlavacek, P., Ren, J., Schepart, A., Aydin, D., DiBonaventura, M., 2023. Treatment patterns of triple-class refractory (TCR) multiple myeloma (MM) across the United States (US), Canada, and western Europe: A real-world observational chart review study. <i>J. Clin. Oncol.</i>
GUS tablice		Główny Urząd Statystyczny (GUS). Trwanie życia - tablice. https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html [dostęp: 30.03.2024 r.].
Guyot 2012		Guyot P, Ades AE, Ouwens MJ, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. <i>BMC Med Res Methodol</i> 2012;12:9. DOI: 10.1186/1471-2288-12-9.
Hematoonkologia ELR		Polska Grupa Szpiczakowa, hematoonkologia.pl . Elranatamab otrzymał przyspieszone zatwierdzenie w leczeniu opornego i nawrotowego szpiczaka plazmocytowego. https://hematoonkologia.pl/polska-grupa-szpiczakowa/id/6309-elranatamab-otrzymal-przyspieszone-zatwierdzenie-w-leczeniu-opornego-i-nawrotowego-szpiczak [dostęp 29.02.2024 r.].
Hernández 2023		Hernández Alava M, Pudney S, Wailoo A. Estimating the Relationship Between EQ-5D-5L and EQ-5D-3L: Results from a UK Population Study. <i>PharmacoEconomics</i> 2023;41(2):199-207. DOI: 10.1007/s40273-022-01218-7.
Howell 2022		Howell TA, Matza LS, Jun MP, Garcia J, Powers A, Maloney DG. Health State Utilities for Adverse Events Associated with Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Large B-Cell Lymphoma. <i>Pharmacoecon Open</i> 2022;6(3):367-376. (In eng). DOI: 10.1007/s41669-021-00316-0.
IHiT		Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Rekomendowane schematy terapeutyczne., https://ihit.waw.pl/o-nas/dzialalnosc-instytutu/dzialalnosc-naukowa/rekomendacje-ihit/szpiczak-plazmocytowy [dostęp: 02.04.2024 r.].
Informator umowach NFZ	o	Informator o umowach NFZ, https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search [dostęp: 02.04.2024 r.].
Komunikat NFZ		Narodowy Fundusz Zdrowia. Aktualności Centrali, Programy lekowe a COVID-19. Komunikat dotyczący realizacji i rozliczania świadczeń w rodzaju Leczenie szpitalne - programy lekowe oraz Leczenie szpitalne - chemioterapia w związku z zapobieganiem, przeciwdziałaniem i zwalczaniem COVID-19, http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/ [dostęp: 03.04.2024 r.]
Komunikaty DGL		Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami dotyczące średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii, http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/ (dostęp 02.04.2024 r.).
Komunikaty sprzedaż	DGL	Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat o refundacji aptecznej / programach lekowych i chemioterapii za okres styczeń-grudzień 2020, http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/ [dostęp: 08.04.2024 r.]

- KRN raporty** Wojciechowska Urszula, Didkowska Joanna. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. <http://onkologia.org.pl/raporty/> [dostęp: 23.06.2023 r.]
- Kumar 2016** Kumar, S., Paiva, B., Anderson, K.C., Durie, B., Landgren, O., Moreau, P., Munshi, N., Lonial, S., Bladé, J., Mateos, M.-V., Dimopoulos, M., Kastiris, E., Boccadoro, M., Orłowski, R., Goldschmidt, H., Spencer, A., Hou, J., Chng, W.J., Usmani, S.Z., Zamagni, E., Shimizu, K., Jagannath, S., Johnsen, H.E., Terpos, E., Reiman, A., Kyle, R.A., Sonneveld, P., Richardson, P.G., McCarthy, P., Ludwig, H., Chen, W., Cavo, M., Harousseau, J.-L., Lentzsch, S., Hillengass, J., Palumbo, A., Orfao, A., Rajkumar, S.V., Miguel, J.S., Avet-Loiseau, H., 2016. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 17, e328-e346.
- Kumar 2017** Kumar, S K, Dimopoulos, M.A., Kastiris, E., Terpos, E., Nahi, H., Goldschmidt, H., Hillengass, J., Leleu, X., Beksac, M., Alsina, M., Oriol, A., Cavo, M., Ocio, E.M., Mateos, M.V., O'Donnell, E.K., Vij, R., Lokhorst, H.M., van de Donk, N.W.C.J., Min, C., Mark, T., Turesson, I., Hansson, M., Ludwig, H., Jagannath, S., Delforge, M., Kyriakou, C., Hari, P., Mellqvist, U., Usmani, S.Z., Dytfeld, D., Badros, A.Z., Moreau, P., Kim, K., Otero, P.R., Lee, J.H., Shustik, C., Waller, D., Chng, W.J., Ozaki, S., Lee, J.-J., de la Rubia, J., Eom, H.S., Rosinol, L., Lahuerta, J.J., Sureda, A., Kim, J.S., Durie, B.G.M., 2017. Natural history of relapsed myeloma, refractory to immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors: a multicenter IMWG study. *Leukemia* 31, 2443-2448.
- Lee 2021** Lee SJ MR, Beinfeld M, Fluetsch N, Whittington MD, Pearson SD, Ollendorf DA,. Anti B-Cell Maturation Antigen CAR T-cell and Antibody Drug Conjugate Therapy for Heavily Pre-Treated Relapsed and Refractory Multiple Myeloma; Final Evidence Report. Institute for Clinical And Economic Review, May 11 2021 2021. (<https://icer.org/assessment/multiple-myeloma-2021/#timeline>).
- Lesokhin 2023 (MagnetisMM-3)** Lesokhin, A. M., et al. (2023). "Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results." *Nat Med* 29(9): 2259-2267.
- Madduri 2021** Madduri, D., Hagiwara, M., Parikh, K., Pelletier, C., Delea, T., Kee, A., Chari, A., 2021. Real-world treatment patterns, healthcare use and costs in triple-class exposed relapsed and refractory multiple myeloma patients in the USA. *Future Oncol.* 17, 503-515.
- Mateos 2022 (LocoMMotion)** Mateos MV, Weisel K, De Stefano V, et al. LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2022;36(5):1371-1376. DOI: 10.1038/s41375-022-01531-2.
- Mikhael 2020** Mikhael, J., 2020. Treatment Options for Triple-class Refractory Multiple Myeloma. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 20, 1-7.
- Moreau 2023 (LocoMMotion)** Moreau, P., et al. (2023). "LocoMMotion: A Prospective, Observational, Multinational Study of Real-Life Current Standards of Care in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma - Final Analysis at 2-Year Follow-up." *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 23: S500-S501.
- NICE DSU (Philippo 2016)** Phillippo D, Ades, T., Dias, S., Palmer, S., Abrams, K. R., & Welton, N., NICE DSU Technical Support Document 18: Methods for population-adjusted indirect comparisons in submissions to NICE. (Technical Support Documents). NICE Decision Support Unit 2016 ([http://www.nicedsu.org.uk/Populationadjusted-ICs-TSD\(3026862\).htm](http://www.nicedsu.org.uk/Populationadjusted-ICs-TSD(3026862).htm)).

NICE manual 2022	National Institute for Health and Care Excellence. NICE health technology evaluations: the manual. 2022.
NICE TA427	National Institute for Health and Care Excellence. Pomalidomide with dexamethasone for treating relapsed and refractory multiple myeloma after at least two regimens including lenalidomide and bortezomib: TA427. 2016.
NICE TA505	National Institute for Health and Care Excellence. Ixazomib citrate for treating relapsed or refractory multiple myeloma: TA505. 2016.
NICE TA510	National Institute for Health and Care Excellence. Daratumumab monotherapy for treating relapsed and refractory multiple myeloma: TA510. 2016.
NICE TA658	National Institute for Health and Care Excellence. Isatuximab with pomalidomide and dexamethasone for treating relapsed or refractory multiple myeloma: TA658. 2020.
Obwieszczenie GUS	Główny Urząd Statystyczny. Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2019-2021 na poziomie makroregionów (NUTS 1), regionów (NUTS 2) i podregionów (NUTS 3). https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2019-2021-na-poziomie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,10.html [dostęp 09.04.2024 r.].
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r., https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych [dostęp 02.04.2024 r.].
Pfizer 2022	Pfizer's Elranatamab Receives FDA and EMA Filing Acceptance, https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizers-elranatamab-receives-fda-and-ema-filing-acceptance [dostęp 27.06.2023 r.]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
PGSz 2022/23	Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych na rok 2022/23. Polska Grupa Szpiczakowa 2023.
Priorytety zdrowotne	Dziennik Ustaw Rzeczypospolitej Polskiej Warszawa, dnia 26 listopada 2021 r. Poz. 2144 Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2021 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie priorytetów zdrowotnych. https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20210002144/O/D20212144.pdf [dostęp: 10.07.2023 r.]
PRISMA	Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Medicine 2009; 6(7): e1000097.
PRISMA 2020	PRISMA Flow Diagram, http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram [dostęp 19.03.2024 r.].

QUOROM	Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet 1999;354:1896-900.
Rozporządzenie MZ	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.2021.74.
Statystyki JGP	Narodowy Fundusz Zdrowia, Statystyki JGP. https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a [dostęp 02.04.2024 r.].
Tomasson 2023 (MagnetisMM-3)	Tomasson M. Long-Term Efficacy and Safety of Elranatamab Monotherapy in the Phase 2 MagnetisMM-3 Trial in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. SUN-3385, ASH 2023. 653. Multiple Myeloma: Prospective Therapeutic Trials: Poster II. Presented at the 65th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting December 9-12, 2023 San Diego, CA, USA.
Ustawa refundacyjna	Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 1 marca 2021 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2021 poz. 523).
Varughese 2022	Varughese, P., Smith, R., Xue, M., Dorrow, N., Hoge, C., Maiese, Eric.M., Buckingham, T., 2022. Real-world treatment patterns and outcomes of triple-class treated patients with multiple myeloma in the United States. Expert Rev. Hematol. 0, 1-10.
Wang 2022	Wang, P.F., Yee, C.W., Gorsh, B., Zichlin, M.L., Paka, P., Bhak, R.H., Boytsov, N., Khanal, A., Noman, A., DerSarkissian, M., Ferrante, S., Duh, M.S., 2022. 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 1-9.
Wycena JGP	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 4 grudnia 2023 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu ustalają ryczałtu systemu podstawowego szpitalnego zabezpieczenia świadczeń opieki zdrowotnej (https://legislacja.rcl.gov.pl/projekt/12378956/katalog/13018882#13018882).
Zarządzenia Prezesa NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia. Zarządzenia Prezesa NFZ. http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/ [dostęp 02.04.2024 r.].