

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

Analiza kliniczna

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 Pfizer Polska Sp. z o.o.

Zamawiający

Pfizer Polska Sp. z o.o.
ul. Postępu 17B
02-676 Warszawa
tel. +48 (22) 335 61 00
fax +48 (22) 335 61 11

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	8
Słowa kluczowe	11
1 Cel analizy klinicznej.....	12
2 Analiza problemu decyzyjnego.....	13
2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne.....	14
2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania.....	25
3 Metody	31
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia	31
3.1.1 Kryteria włączenia	31
3.1.2 Kryteria wykluczenia.....	32
3.2 Źródła danych	33
3.3 Strategie wyszukiwania badań	34
3.4 Selekcja informacji.....	37
3.5 Ocena wiarygodności badań	37
3.6 Strategia ekstrakcji danych.....	38
3.7 Analiza statystyczna	38
4 Wyniki przeglądu systematycznego	40
4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych	40
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	40
4.2.1 Metody badań randomizowanych.....	43
4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych.....	49
4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia.....	50
4.2.4 Charakterystyka populacji.....	53
4.2.5 Zestawienie punktów końcowych.....	55
4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badania/leczenia.....	57
4.3 Wyniki przeglądu rejestru badań klinicznych.....	59
5 Ocena skuteczności	60
5.1 Przeżycie wolne od progresji (PFS).....	64
5.2 Przeżycie całkowite (OS).....	66
5.3 Odpowiedź na leczenie	68
5.3.1 Odsetki odpowiedzi	68
5.3.2 Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR)	70
5.3.3 Czas trwania odpowiedzi (DOR)	71
5.4 Odsetek ujemnego wyniku w zakresie minimalnej choroby resztkowej	73
5.5 Wyniki zgłaszane przez pacjenta (PROs), dotyczące jakości życia i objawów choroby	73

6	Ocena bezpieczeństwa	83
6.1	Zdarzenia niepożądane łącznie	86
6.2	Poszczególne hematologiczne zdarzenia niepożądane	87
6.3	Poszczególne niehematologiczne zdarzenia niepożądane	88
6.4	Poszczególne zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania	88
7	Analiza efektywności praktycznej	89
8	Porównanie pośrednie	90
8.1	Metody statystyczne	91
8.1.1	Identyfikacja zmiennych prognostycznych i modyfikujących efekt	91
8.1.2	Główne metody statystyczne	93
8.2	Ocena zgodności MagnetisMM-3 i LocoMMotion	94
8.2.1	Projekt badania	94
8.2.2	Główne kryteria włączenia i wykluczenia	95
8.2.3	Charakterystyki pacjentów	95
8.2.4	Wyniki zdrowotne	96
8.3	Wyniki	97
8.3.1	OS i PFS	97
8.3.2	ORR i CRR	99
8.4	Podsumowanie	101
9	Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	102
9.1	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych 102	
9.2	Europejska Agencja Leków	102
9.3	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków	103
9.4	Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych	103
10	Ograniczenia	105
11	Dyskusja	109
12	Wyniki końcowe z przeglądu badań	113
13	Wnioski	119
14	Aneks	121
14.1	Refundowane technologie medyczne	121
14.2	Spis badań włączonych	133
14.3	Spis badań wykluczonych	136
14.4	Arkusze oceny badania wg skali NICE	141
14.5	Krytyczna ocena badań włączonych do analizy	142
	██	145
14.7	Zgodność z minimalnymi wymaganiami	158
	Spis rysunków	160
	Spis tabel	161

Bibliografia165

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	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AESI	zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (ang. <i>adverse events of special interest</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BCMA	antygen dojrzewania limfocytów B (ang. <i>B-cell maturation antigen</i>)
bd	brak danych
BICR	zaślepiena ocena centralna przeprowadzona przez niezależny zespół ekspertów (ang. <i>blinded independent central review</i>)
CAR-T	terapia oparta o limfocyty T z chimerycznym receptorem antygenowym (ang. <i>chimeric antigen receptor T cell therapy</i>)
CD38	antygen różnicowania komórkowego 38 (ang. <i>cluster of differentiation 38</i>)
CD38Moab	przeciwciało anty-CD38
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CR	odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i>)
CRR	odsetek odpowiedzi całkowitych (ang. <i>complete response rate</i>)
CRS	zespół uwalniania cytokin (ang. <i>cytokine release syndrome</i>)
DOCR	czas trwania odpowiedzi całkowitej lub lepszej (ang. <i>duration of CR or better</i>)
DOR	czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i>)
ECOG	skala oceny stopnia sprawności (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
ELR	elranatamab
EM	zmienne istotnie związane z badanym efektem a zmienne modyfikujące efekt (ang. <i>effect modifiers</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EORTC QLQ-C30	kwestionariusz oceny jakości życia chorych na nowotwory złośliwe składający się z 30 pozycji (ang. <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30-item</i>)
EORTC QLQ-MY20	kwestionariusz oceny jakości życia chorych na nowotwory złośliwe dla szpiczaka mnogiego (ang. <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Multiple Myeloma questionnaire</i>)
EQ-5D-5L	kwestionariusz oceny jakości życia na 5 poziomach w 5 wymiarach (ang. <i>EuroQol 5-Dimensional 5-Level Questionnaire for utility score</i>)
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i>
HRQoL	jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (ang. <i>health-related quality of life</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICANS	zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu immunologicznego (ang. <i>immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome</i>)
IMiD	lek immunomodulujący (ang. <i>immunomodulatory drug</i>)
IMWG	Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Szpiczaka Mnogiego (IMWG, ang. <i>International Myeloma Working Group</i>)
ISS	ang. <i>International Staging System</i>

LoT	linie terapii (ang. <i>lines of therapy</i>)
MAIC	porównanie pośrednie z dopasowaniem populacji (ang. <i>matching-adjusted indirect treatment comparison</i>)
MM	szpiczak mnogi (ang. <i>multiple myeloma</i>)
MRD	minimalna choroba resztkowa (ang. <i>minimal residual disease</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NE	NE - nie do oszacowania (ang. <i>not estimable</i>)
NNH _x	liczba chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w czasie x (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT _x	liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego w czasie x (ang. <i>number needed to treat</i>)
NR	nie osiągnięto (ang. <i>not reached</i>)
ns	brak istotności statystycznej (ang. <i>non-significant</i>)
ORR	odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>) w badaniu MagnetisMM-3 / ogólna odpowiedź na leczenie (ang. <i>overall response ratio</i>) w badaniu LocoMMotion
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
p	poziom istotności statystycznej
PAIC	porównanie pośrednie skorygowane o populację (ang. <i>population-adjusted indirect comparison</i>)
PD	choroba postępująca
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PGSz	Polska Grupa Szpiczakowa
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, rodzaj badań klinicznych (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>)
PR	odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i>)
PROs	punkty końcowe oceniane przez pacjenta (ang. <i>patient reported outcomes</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PV	zmienne prognostyczne (ang. <i>prognostic variables</i>)
R-ISS	zrewidowany międzynarodowy indeks prognostyczny, ang. <i>the Revised International Staging System</i>)
RRC	komisja oceny odpowiedzi (ang. <i>Response Review Committee</i>)
RRMM	oporny lub/i nawrotowy szpiczak mnogi (ang. <i>refractory or/and relapsed multiple myeloma</i>)
SAS	populacja bezpieczeństwa (ang. <i>safety analysis set</i>)
sCR	rygorystyczna odpowiedź całkowita (ang. <i>stringent complete response</i>)
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
SoC	opieka standardowa (ang. <i>standard of care</i>)
TEAE	zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie stosowania badanego leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse events</i>)
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>)
TTR	czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>time to response</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych

VAS	wizualna skala analogowa (ang. <i>visual analog scale</i>)
VGPR	bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie (ang. <i>very good partial response</i>)
VGPR+	odpowiedź połączona, tj. bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepsza częściowa (ang. <i>very good partial response or better</i>)

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania elranatamabu (Elrexio®, Pfizer; ELR) w monoterapii w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytozy (PCM/MM) u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym lek immunomodulujący (IMiD) i inhibitor proteasomu (PI) oraz przeciwciało anti-CD38 (CD38Moab), z progresją w trakcie lub po ostatniej linii leczenia.

Uwzględniając wytyczne praktyki klinicznej oraz obecnie stosowane i refundowane w Polsce schematy leczenia, jako komparator dla elranatamabu wybrano koszyk różnych standardowych terapii stosowanych w analizowanej populacji.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Korzystano z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria włączenia. Jakość badań pierwotnych oceniano wg skali wskazywanych przez Wytyczne AOTMiT.

W wyniku wyszukiwania badań pierwotnych (data wyszukiwania 16.04.2024 r.), odnaleziono jedno interwencyjne badanie jednoramienne spełniające kryteria włączenia do analizy – badanie MagnetisMM-3, a dla komparatora odnaleziono jedno obserwacyjne badanie jednoramienne dotyczące analizowanej populacji i spełniające kryteria włączenia do analizy – badanie LocoMMotion przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE). Nie odnaleziono jednakże badań dotyczących efektywności praktycznej elranatamabu czy opracowań wtórnych dla elranatamabu spełniających kryteria włączenia do przeglądu oraz badań klinicznych bezpośrednio porównujących analizowaną interwencję z komparatorem, co jest powszechnym zjawiskiem w przypadku nowych leków stosowanych w RRMM (PGSz 2022/2023).

Poza naiwnym zestawieniem wyników włączonych do raportu badań pierwotnych przeprowadzono porównanie pośrednie z dopasowaniem populacji (MAIC) w celu porównania względnego efektu elranatamabu z koszykiem terapii w odniesieniu do najważniejszych punktów końcowych (OS, PFS, ORR, CRR).

Wyniki

Zgodnie z wynikami badania MagnetisMM-3, **elranatamab wywoływał głębokie i trwałe odpowiedzi przy możliwym do kontrolowania profilu bezpieczeństwa**. Pierwszorzędowy punkt końcowy, jakim był odsetek potwierdzonych obiektywnych odpowiedzi (ORR) w niezależnym, zaślepionym, centralnym przeglądzie, wyniósł aż 61,0% (75/123), w tym odsetek odpowiedzi całkowitych (sCR+CR) w badaniu MagnetisMM-3 wyniósł $\geq 35,0\%$. W przedłużonej obserwacji wynoszącej 17,6 miesiąca (zakres 0,2-31,1 mies.) mediana OS dla elranatamabu wyniosła 21,9 miesiąca, a dla PFS – 17,2 miesiąca. Co więcej, elranatamab utrzymuje lub poprawia wyniki zgłaszane przez pacjenta (objawy i ogólny stan zdrowia). Raportowane w badaniu wszystkie zdarzenia CRS (zespół uwalniania cytokin) i ICANS (zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu immunologicznego) były w stopniu ≤ 1 .

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, tj. OS, PFS, ORR i CRR:

- HR dla OS=0,6 [95%CI: 0,40; 0,94],
- HR dla PFS=0,3 [95%CI: 0,20; 0,49],
- różnica odsetków dla ORR=37,5 [95%CI: 26,20 do 48,83],
- różnica odsetków dla CRR=42,29 [95%CI: 31,8, 52,74].

Wnioski

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych, elranatamab (Elrexfio®) w monoterapii w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytozy (PCM/MM) u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym lek immunomodulujący (IMiD) i inhibitor proteasomu (PI) oraz przeciwciało anti-CD38 (CD38Moab), z progresją w trakcie lub po ostatniej linii leczenia, może być uznany za terapię o udowodnionej skuteczności, której korzyść z natychmiastowej dostępności przewyższa ryzyko.

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.

Większość pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozy 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 plazmocytozy, którzy zmagają się z nawrotem choroby (Hematoonkologia ELR).

Elranatamab jest jedną z wiodących terapii w rozwoju klinicznym (MSAG 2022). Wymieniany jest w najnowszych wytycznych leczenia opornego i/lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (NCCN 2024 - po co najmniej 4 wcześniejszych terapiach, w tym po przeciwciele monoklonalnym anti-CD38, PI i IMiD). Obecnie trwa praca nad rekomendacjami *National Institute for Health and Care Excellence* dla elranatamabu w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego po 3 terapiach (przewidywana data publikacji: 05 czerwca 2024 r.; NICE leki).

Dostępne wyniki badań klinicznych doprowadziły do szybkiej rejestracji leku przez FDA i EMA – lek ten zaspokaja niezaspokojoną potrzebę medyczną w docelowej populacji chorych. Brak jest w Polsce nowych terapii wskazywanych przez wytyczne w leczeniu chorych na późnym etapie RRMM, po ekspozycji na 3 klasy leków (IMiD, PI i CD38Moab). Leki dostępne w programie lekowym są albo dedykowane chorym po 1-3 liniach leczenia, albo do stosowania po co najmniej 1 lub 2 bez ograniczenia maksymalnej liczby wcześniejszych linii (Obwieszczenie MZ).

Podsumowując, elranatamab jest lekiem o wysokiej skuteczności i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa stanowiącym nową opcję terapeutyczną dla chorych z RR PCM, dedykowanym chorym z obecnie niezaspokojoną potrzebą medyczną, a wyniki

przeprowadzonego porównania pośredniego metodą MAIC, pomimo jego ograniczeń wskazują na istotną korzyść ze stosowania elranatamabu w porównaniu z koszykiem terapii.

Słowa kluczowe

elranatamab, szpiczak mnogi, szpiczak plazmocytowy, analiza kliniczna

1 Cel analizy klinicznej

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania elranatamabu (Elrexfio®, 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.

Komparator w niniejszej analizie stanowi koszyk różnych standardowych terapii (ang. *Standard of Care*, SoC) stosowanych w analizowanej populacji. Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w osobnym dokumencie (Analiza problemu decyzyjnego).

2 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w tym opisu obszarów zdefiniowanych w ramach PICO, przedstawiono w osobnym dokumencie (Analiza problemu decyzyjnego). Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej ogólnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa elranatamab (ELR) w monoterapii wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

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 (C)	<ul style="list-style-type: none"> koszyk terapii (SoC)
Efekty zdrowotne (O)	<p>ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS), przeżycie bez progresji choroby (PFS), ORR (odpowiedź częściowa lub większa) oraz inne typy odpowiedzi na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR), odpowiedź całkowita (CR), bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR), odpowiedź częściowa (PR), czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), odsetek ujemnego wyniku w zakresie minimalnej choroby resztkowej (MRD), wyniki zgłaszane przez pacjenta (PROs), dotyczące jakości życia i objawów choroby; <p>ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> zgony, zdarzenia niepożądane łącznie (w tym stopnia 3./4.), hematologiczne zdarzenia niepożądane (w tym stopnia 3./4.), niehematologiczne zdarzenia niepożądane (w tym stopnia 3./4.), zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI; w tym stopnia 3./4.) jak zakażenia, CRS i ICANS.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> efektywność kliniczna - badania randomizowane z grupą kontrolną a w przypadku ich braku badania interwencyjne nierandomizowane dla ELR (niezależnie od rodzaju i obecności grupy kontrolnej) i badania obserwacyjne* dla komparatora (koszyka terapii), opracowania wtórne dla ELR - przeglądy systematyczne i raporty HTA,

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none"> • badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej dla ELR

AESI - zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (ang. *adverse events of special interest*); CR - odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); CRS - zespół uwalniania cytokin (ang. *cytokine release syndrome*); DOR - czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*); ICANS - zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu immunologicznego (ang. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*); MRD - minimalna choroba resztkowa (ang. *minimal residual disease*); ORR - odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. *overall response rate*) w badaniu MagnetisMM-3 / ogólna odpowiedź na leczenie (ang. *objective response rate*) w badaniu LocoMMotion; PR - odpowiedź częściowa (ang. *partial response*); PROs - punkty końcowe oceniane przez pacjenta (ang. *patient reported outcomes*); sCR - rygorystyczna odpowiedź całkowita (ang. *stringent complete response*); SOC - opieka standardowa (ang. *standard of care*); TTR - czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (ang. *time to response*); VGPR - bardzo dobra odpowiedź częściowa (ang. *very good partial response*); * chyba że w badaniach interwencyjnych nie zawężano koszyka do wybranych kilku terapii.

2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne

Szpiczak plazmocytowy stanowi ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych (KRN raporty, Szczeklik 2022) i ok. 14% nowotworów układu krwiotwórczego (Szczeklik 2022).. Na świecie rocznie odnotowuje się ok. 190 tys. nowych przypadków szpiczaka i ok. 120 tys. zgonów z jego powodu - MM stanowi 21 i 17 nowotwór odpowiednio pod względem zachorowalności i umieralności (GLOBOCAN 2022). Zapadalność roczna w Europie wynosi 4,5-6/100 000 (Szczeklik 2022).

W Polsce MM stanowi 20 i 19 nowotwór pod względem zachorowalności i umieralności – patrz tabela poniżej (GLOBOCAN 2022 PL). Szczyt zachorowań i zgonów przypada na 70-74 r.ż. chorych – patrz wykresy poniżej (dane dla Polski za 2021 r., KRN raporty).

Tab. 2. Epidemiologia szpiczaka mnogiego w Polsce w 2022 r. (GLOBOCAN 2022 PL).

Zapadalność - nowe przypadki (skumulowane ryzyko)	Umieralność - liczba (skumulowane ryzyko)	5-letnia chorobowość - liczba (odsetek na 100 tys. osób)
2 433 (0,34)*	1 787 (0,23)**	7231 (1,2)

* 1,2% wszystkich nowotworów (20. miejsce); ** 1,5% wszystkich nowotworów (19. miejsce).

Rys. 1. Liczba zachorowań na szpiczaka plazmocytozy i nowotwory z komórek plazmatycznych według grup wieku w Polsce w 2021 r. (KRN raporty).



Rys. 2. Liczba zgonów na szpiczaka plazmocytozy i nowotwory z komórek plazmatycznych według grup wieku w Polsce w 2021 r. (KRN raporty).



W programie lekowym leczenia szpiczaka (B54) w 2022 leczonych było: 2 chorych w grupie wiekowej ≥ 25 i < 30 lat, 4 – ≥ 30 i < 35 lat, 7 – ≥ 35 i < 40 , 38 – ≥ 40 i < 45 , 72 – ≥ 45 i < 50 , 96 – ≥ 50 i < 55 , 228 – ≥ 55 i < 60 , 378 – ≥ 60 i < 65 , 613 – ≥ 65 i < 70 , 877 – ≥ 70 i < 75 , 609 – ≥ 75 i < 80 , 338 – ≥ 80 i < 85 , 135 – ≥ 85 i < 90 i 12 – ≥ 90 i < 95 oraz 3 – ≥ 95 (łącznie 3 412 chorych; MPZ).

Rys. 3. Rozkład wieku pacjentów w programach lekowych w Polsce w 2022 r. (MPZ).

Źródło: <https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/programy-lekowe/>.

W USA spośród 144 922 pacjentów z rozpowszechnieniem szpiczaka mnogiego w 2020 r. 37% (n=53176) otrzymało pierwszą linię terapii (ang. *lines of therapy*, LoT), 13% (n=19407) drugą linię, 4% (n=6481) trzecią linię, 1,1% (n=1649) czwartą linię i 0,2% (n=426) piątą. Przewidywano, że liczba pacjentów inicjujących LoT będzie wzrastać każdego roku od 2020 do 2025. Jednak w ciągu każdego roku przewidywana liczba pacjentów inicjujących kolejne LoT zmniejszała się z każdym kolejnym LoT (tj. od pierwszej do piątej linii) (Kanas 2021).

Inne badanie wykazało, że pacjenci z RRMM otrzymali do sześciu schematów leczenia i – 43,5% pacjentów otrzymało trzy schematy leczenia, 18,4% otrzymało cztery, 7,8% otrzymało pięć, a 2,9% otrzymało sześć schematów leczenia (Bruno 2020).

Dowody z trwającego badania PREAMBLE przeprowadzonego w warunkach rzeczywistych (ang. *real-world*) pokazują, że znacznie więcej pacjentów ze Stanów Zjednoczonych otrzymało dwie lub więcej kolejnych LoT niż pacjentów z krajów spoza USA (63,6% vs 53,4%; p=0,007) (Vij 2017).

W Europie ok. 60% chorych leczonych pierwszą linią leczenia dostaje drugą linię leczenia, z których ok. 60% dostaje trzecią linię leczenia a z nich ok. 40% – czwartą linię leczenia, a z chorych leczonych czwartą linią leczenia ok. 20% dostaje piątą linię (patrz tabela poniżej). Zgodnie z publikacją Hlavecek 2023, 31% z chorych z RRMM TCE otrzymało leczenie kolejnej linii po TCE (Hlavecek 2023).

Tab. 3. Dane dotyczące przechodzenia pacjentów do kolejnych linii leczenia na podst. zagranicznych rejestrów (Darzalex BIA, AOTMiT BIP).

Etap terapii	Europa Zachodnia*	Europa Środkowo- Wschodnia**	Czechy#	USA##	Średnia ważona
1. → 2. linia	64%	59%	46%	-	55%
2. → 3. linia	62%	55%	49%	40%	57%
3. → 4. linia	39%	46%	41%	41%	41%
4. → 5. linia	7%	50%	38%	39%	20%

* Belgia, Francja, Niemcy, Włochy, Hiszpania, Szwajcaria i Wielka Brytania, N=4997 (Yong 2016); ** Bułgaria, Chorwacja, Czechy, Polska, Rumunia i Słowacja, N=522 (Coriu 2018); # N=2446 (Hajek 2018), ## N=456 (Bruno 2020).

Szacuje się, że co roku w UK diagnozowanych jest ok. 4000 chorych z PCM i ok. 40% z nich (tj. 1600) ma PCM nawrotowego lub opornego po pierwszej linii leczenia (1500 leczonych wcześniej lenalidomidem i bortezomibem; APD Emlpiciti).

W USA oszacowano (w badaniu modelowania epidemiologicznego), że było 126 869 pacjentów z MM w 2020 r., z czego 105 701 otrzymało leczenie. Za pomocą modelu oszacowano, że około 5000 pacjentów otrzymało wcześniej pięć lub więcej linii leczenia, a 3497 pacjentów z TCE otrzymało co najmniej cztery wcześniejsze LoT, w tym PI, IMiD i mAb anti-CD38. Na podstawie modelu około 5% pacjentów z MM otrzymuje trzy lub więcej LoT (Nikolaou 2022).

Wśród pacjentów ze szpiczakiem mnogim w Europie, u których wystąpiła progresja choroby, około 41% otrzymuje co najmniej trzy linie terapii (Kantar 2021a).

Zgodnie z danymi epidemiologicznymi udostępnionymi w ramach oceny technologii medycznych (HTA) dotyczącej idekaptagenu wikleucelu (ide-cel) przeprowadzonej przez Niemiecki Instytut Jakości i Efektywności w Opiece Zdrowotnej (ang. *German Institute for Quality and Efficiency in Health Care*, IQWiG), szacowana 10-letnia częstość występowania szpiczaka mnogiego i złośliwych nowotworów z komórek plazmatycznych wynosiła 32 220 pacjentów w 2021 roku. Szacuje się, że 73% z tych pacjentów miało szpiczaka mnogiego, 95% do 98% wymagało leczenia choroby, a 5% było leczonych trzema klasami leków (ang. *triple-class exposed*, TCE) po otrzymaniu trzech lub więcej wcześniejszych terapii (w tym IMiD, PI, i mAb anti-CD38). Odpowiadało to całkowitej populacji MM TCE wynoszącej 1059 pacjentów w Niemczech, co podkreśla, że TCE MM stanowi niewielki podzbiór całej populacji MM (IQWiG 2022).

Szacunki populacji pacjentów w MM są często przedstawiane w odniesieniu do LoT zamiast statusu nawrotu lub oporności. Istnieje jednak coraz więcej dowodów wskazujących na silniejszy związek między opornością na lek a wskaźnikami odpowiedzi i przeżyciem, w przeciwieństwie do liczby wcześniejszych LoT. Zdefiniowanie populacji szpiczaka mnogiego na podstawie oporności na leczenie jest kluczem do podejmowania decyzji dotyczących leczenia (Costa 2023; Goel 2023).

Szacunkowe odsetki pacjentów ze zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim, którzy doświadczają RRMM w USA i UE pochodzące z badań rynkowych CancerMPact, opartych na ankietach lekarskich, zebrano w poniższej tabeli. Wśród pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM (ang. *newly diagnosed MM*, NDMM), którzy otrzymują leczenie pierwszego rzutu, częstość występowania choroby opornej lub nawrotowej (ang. *refractory or relapsed*, RR) różni się w zależności od tego, czy pacjent otrzymał przeszczep komórek macierzystych (ang. *stem cell transplant*, SCT), czy nie (Kantar 2021a, Kantar 2021b).

Tab. 4. Odsetki RRMM w USA i UE (Kantar 2021a, Kantar 2021b).

	USA po SCT (50,2%)	USA bez SCT (49,8%)	UE po SCT (42,4%)	UE bez SCT (57,6%)
Oporność	8,0%	13,0%	11,4%	15,1%
Nawrót po <1 roku	17,8%	20,9%	15,6%	21,8%
Nawrót w ciągu 1-5 lat	41,5%	41,4%	33,0%	37,1%
Nawrót w ciągu 5-10 lat	21,4%	16,6%	21,3%	16,8%
Brak nawrotu w okresie ≤10 lat	11,3%	8,1%	18,6%	9,2%

Dane na temat szpiczaka mnogiego w Polsce pochodzą z różnych źródeł i trochę mogą się od siebie różnić.

Zgodnie z raportem NFZ w 2016 r. w systemie płatnika publicznego odnotowano blisko 2,6 tys. nowych zachorowań na szpiczaka plazmocytozy (osób, w przypadku których od 2008 r. nie odnotowano udzielenia świadczeń z powodu szpiczaka plazmocytozy, a dla których w latach 2016-2018 odnotowano co najmniej dwa takie świadczenia). Była to wartość nieznacznie wyższa niż w latach 2014-2015. Liczba rozpoznanych pacjentów powyżej 40. roku życia w przeliczeniu na 100 tys. ludności wzrastała w latach 2014-2016 – patrz tabela poniżej (NFZ szpiczak).

Tab. 5. Liczba rozpoznanych osób ze szpiczakiem plazmocytozy w Polsce (NFZ szpiczak).

Rok	Liczba nowo rozpoznanych pacjentów (w tys.)	Liczba rozpoznanych osób w przeliczeniu na 100 tys. ludności – w wieku 40+ lat, kobiety/mężczyźni
2016	2,58	13,23/12,94
2015	2,57	13,26/12,98
2014	2,34	11,89/12,36

W poniższej tabeli przedstawiono liczbę pacjentów z rozpoznaniem głównym lub/i współistniejącym ICD-10: C90.0 oraz leczonych w programie lekowym B.54 wg danych NFZ. Odsetek pacjentów leczonych w programie B.54 wzrastał w ostatnich latach i wyniósł ok. 25% w 2021 r. (AWA Kyprolis; AOTMiT BIP) Gdyby założyć wzrost pacjentów z rozpoznaniem głównym lub/i współistniejącym ICD-10: C90.0 taki jak w ostatnim roku (tj. 2,4% dla 2021 vs 2020), to w latach 2024 i 2025 byłoby ok. 12 tys. chorych.

Tab. 6. Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub/i współistniejącym ICD-10: C90.0 oraz leczonych w programie lekowym B.54 wg danych NFZ (AWA Kyprolis; AOTMiT BIP).

Rok	Populacja pacjentów z rozpoznaniem głównym lub/i współistniejącym ICD-10: C90.0	Populacja pacjentów z PCM leczonych w programie B.54
2018	10 452	1 662
2019	10 980	2 213
2020	10 841	2 481
2021	11 100	2 692

Zgodnie z Mapami Potrzeb Zdrowotnych w latach 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021 i 2022 liczba pacjentów objęta programem leczenia szpiczaka plazmocytozy wyniosła odpowiednio: 1 238, 1 456, 1 670, 2 219, 2 491, 2 710 i 3 412 – patrz tabela poniżej (MPZ).

Tab. 7. Liczba pacjentów objęta programem leczenia szpiczaka plazmocytoowego (MPZ).

Rok	Liczba chorych w programie lekowym	Liczba pacjentów otrzymujących leki w programie	Liczba chorych ze świadczeniem diagnostyka w programie lekowym
2022	3412	3401	3155
2021	2710	2692	2518
2020	2491	2481	2268
2019	2219	2213	1956
2018	1670	1662	1365
2017	1456	1450	1230
2016	1238	1231	1096

Źródło: <https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/programy-lekowe/>

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN, dane za 2021 r.) szpiczak plazmocytoowy (a dokładniej szpiczak mnogi i nowotwory z komórek plazmatycznych określone kodem C90) stanowi ok. 1,01% wszystkich zachorowań i 1,35% wszystkich zgonów na nowotwory w Polsce. Zgodnie z prognozą KRN w 2024 będzie 2074 zachorowań i 1752 zgonów¹. W oparciu o dane KRN w poniższej tabeli przedstawiono chorobowość okresową na szpiczaka plazmocytoowego i nowotwory z komórek plazmatycznych (C90) w latach 2000-2020 w Polsce (KRN raporty).

Tab. 8. Chorobowość okresowa na szpiczaka plazmocytoowego i nowotwory z komórek plazmatycznych (C90) w latach 2000-2020 w Polsce (KRN raporty).

Rok	1 rok	3 lata	5 lat	10 lat
2000	676	-	-	-
2001	696	1545	-	-
2002	772	1675	-	-
2003	815	1796	2336	-
2004	864	1934	2499	-
2005	961	2080	2699	-
2006	908	2130	2815	-
2007	941	2178	2928	-
2008	1085	2347	3178	4048
2009	1014	2433	3280	4256
2010	1056	2556	3425	4527
2011	1124	2613	3618	4790
2012	1178	2734	3793	5042
2013	1270	2949	4015	5427

¹ Bazą do sporządzenia projekcji zachorowań i zgonów były dane dotyczące zachorowań i zgonów na nowotwory złośliwe w Polsce oraz prognoza populacji Polski. Prognoza została oparta na danych z lat 1999-2019, horyzont prognozy wyniósł 5 lat. Prognozę liczby zachorowań i zgonów oraz współczynników na rok 2024 oparto na metodzie zaproponowanej przez Dyba. Obliczenia zostały przeprowadzone przy użyciu pakietu „Stata makros for short-term prediction”. Do prognozy zachorowań/zgonów dla umiejscowień o malejącym trendzie i niewielkiej liczbie przypadków wykorzystano model PREDAMAAP, a do pozostałych PREDAAAP.

Rok	1 rok	3 lata	5 lat	10 lat
2014	1248	3072	4174	5688
2015	1271	3105	4315	5862
2016	1252	3147	4445	6129
2017	1369	3274	4604	6386
2018	1344	3339	4675	6537
2019	1461	3535	4920	6842
2020	1108	3253	4711	6698

W poniższej tabeli zebrano szczegółowe dane KRN (na podstawie Krajowej Bazy Danych Nowotworowych prowadzonej przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie) na temat zachorowalności i umieralności szpiczaka plazmocytozy i nowotwory z komórek plazmatycznych w Polsce w latach 2000-2021. W 2021 r. liczba nowych zachorowań wyniosła 1733 przypadki, współczynniki zachorowalności standaryzowane wg wieku populacji świata i Europy oraz surowy współczynnik zachorowalności wyniosły odpowiednio 2,17, 4,74 i 4,56 a ryzyko skumulowane zachorowania na PCM – 0,53. Z kolei liczba zgonów w 2021 r. wyniosła 1268 przypadków, współczynniki umieralności standaryzowane wg wieku populacji świata i Europy oraz surowy współczynnik umieralności wyniosły odpowiednio 1,35, 3,61 i 3,34 a ryzyko skumulowane zgonu na PCM – 0,48 (KRN raporty). Zgodnie z opinią polskich ekspertów klinicznych szpiczak plazmocytozy stanowi ok. 92% rozpoznań spośród wszystkich nowych rozpoznań o kodzie ICD-10 C90 (BIA Kyprolis 2018).

Na dane Krajowej Bazy Danych Nowotworowych w swoich raportach i rekomendacjach powołuje się również Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT).

Tab. 9. Zachorowalność i umieralność na szpiczaka plazmacytowego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 2000-2021 w Polsce (KRN raporty).

Rok	Zachorowalność					Umieralność				
	Liczba zachorowań	ASW	ASE	Wsp. surowy	Ryzyko skumulowane	Liczba zgonów	ASW	ASE	Wsp. surowy	Ryzyko skumulowane
2000	965	1,68	3,65	2,52	0,40	875	1,48	3,39	2,29	0,38
2001	997	1,74	3,66	2,61	0,40	899	1,53	3,43	2,35	0,39
2002	1120	1,89	4,08	2,93	0,45	984	1,58	3,75	2,57	0,44
2003	1172	1,96	4,24	3,07	0,47	975	1,54	3,63	2,55	0,43
2004	1240	2,02	4,36	3,25	0,48	1090	1,65	3,99	2,85	0,47
2005	1347	2,19	4,64	3,53	0,51	1084	1,67	3,93	2,84	0,46
2006	1273	2,02	4,34	3,34	0,48	1130	1,67	4,01	2,96	0,48
2007	1319	2,01	4,48	3,46	0,51	1132	1,64	3,94	2,97	0,47
2008	1399	2,15	4,65	3,67	0,52	1092	1,52	3,80	2,86	0,47
2009	1363	2,07	4,50	3,57	0,51	1169	1,65	4,00	3,06	0,49
2010	1365	2,00	4,37	3,54	0,49	1123	1,51	3,81	2,92	0,48
2011	1434	2,08	4,47	3,72	0,50	1146	1,50	3,74	2,97	0,46
2012	1516	2,12	4,73	3,93	0,55	1223	1,56	3,97	3,17	0,50
2013	1607	2,25	4,94	4,17	0,56	1164	1,45	3,73	3,02	0,47
2014	1603	2,20	4,80	4,17	0,54	1282	1,56	4,02	3,33	0,52
2015	1642	2,18	4,89	4,27	0,55	1327	1,59	4,11	3,45	0,52
2016	1568	2,09	4,54	4,08	0,51	1332	1,55	4,07	3,47	0,52
2017	1703	2,19	4,85	4,43	0,55	1407	1,65	4,18	3,66	0,52

	Zachorowalność					Umieralność				
2018	1714	2,15	4,82	4,46	0,55	1434	1,62	4,19	3,73	0,53
2019	1808	2,28	5,06	4,71	0,57	1410	1,54	4,07	3,67	0,52
2020	1515	1,92	4,12	3,95	0,45	1450	1,53	4,12	3,78	0,54
2021	1733	2,17	4,74	4,56	0,53	1268	1,35	3,61	3,34	0,48

Współczynnik surowy - liczba zdarzeń (zachorowań lub zgonów) przeliczona na 100 tys. osób w badanej populacji.

Standaryzowany wg wieku współczynnik zachorowalności (umieralności) - określa, ile zachorowań (zgonów) wystąpiłoby w badanej populacji, gdyby struktura wieku tej populacji była taka sama jak struktura wieku populacji przyjętej za standard. Prezentowane dane odnoszą się do dwóch populacji standardowych: standardowej populacji świata (ASW - *Age Standardized World*) i standardowej populacji Europy (ASE - *Age Standardized Europe*)

Ryzyko zachorowania (zgonu)- przybliżone prawdopodobieństwo zachorowania (zgonu) na daną chorobę w określonym przedziale wieku, jeżeli nie zachoruje się na inną chorobę (odpowiednio: jeżeli nie nastąpi zgon z innych przyczyn).

Nie odnaleziono aktualnych danych epidemiologicznych odnoszących się bezpośrednio do wskazanej w programie lekowym subpopulacji chorych.

Udział leków stosowanych w programie lekowym przedstawia się następująco - patrz tabela poniżej.

Tab. 10. Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.54 w latach 2017-2023 oraz leczonych bortezomibem w ramach katalogu chemioterapii (AWA TEKLI, Uchwały Rady NFZ).

	Schematy i linie leczenia*	2018	2019	2020	2021	2022	2023 r.
LEN	Rd 1L, RVd 1L, Rd 2L+, KRd 2L+, IRd 3L+	1633	1950	2032	2126	2613	
POM	Pd 3L+, PVd 2-4L, EPd 3L+	65	411	427	381	399	516
DARA	DVTd 1L, DVd 2L, DRd 2L ASCT 3-4L**	-	97	296	403	494	1694
KAR	KRd 2L+, Kd 2-4L	-	59	157	286	492	457
IXA	Ird 3L+	-	-	-	30	59	98
ELO	Epd 3L+	-	-	-	-	-	231
IZA	IsaPd 3L+	-	-	-	-	-	14
BOR		2761	2872	2839	1775	-	-

ASCT - autologiczne/allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych (ang. *Autologus/Allogenic Stem Cell Transplant*); BOR - bortezomib; DARA - daratumumab; DRd - daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem; DVd - daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem; DVTd - daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem; ELO - elotuzumab; EloPd - elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem; IRd - iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem; IsaPd - izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem; IXA - iksazomib; IZA - izatuksymab; KAR - karfilzomib; Kd - karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem; KRd - karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem; LEN - lenalidomid; Pd - pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem; POM - pomalidomid; PVd - pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem;

* różne w zależności od roku; ** od stycznia 2024 r. DRd stosowane również w linii 1 (u pacjentów niekwalifikujących się do ASCT).

W poniższej tabeli zebrano oszacowania dla leków analizowanych w zbliżonych wskazaniach (leki analizowane jako potencjalne technologie lekowe innowacyjne). Nie dotyczą one jednak sytuacji obecnej (doszły nowe leki w programie lekowym).

Tab. 11. Liczebność populacji docelowej dla Tacvayli, Pepaxti, Carvykti, Nexpovio, Abecma i Blenrep (AOTMiT BiP).

Lek	Wnioskowane wskazanie	Populacja - liczebność	Populacja - komentarz
Talvey (TLI 2024)	RRMM, po min 3 liniach (w tym PI, IMiD, CD38Moab), z progresją w trakcie ostatniej terapii	nowe przypadki rocznie/ liczba osób leczonych rocznie: 90 (80-100) szacowana docelowa populacja w skali roku: 70 (60-80) osobo-lat populacja docelowa: 35 (30-40) osobo-lat w I roku oraz 70 (60-80) osobo-lat w drugim roku (i w okresie stabilnym)	1/10 (9 leków w programie + Talvey) z 40% (brak odpowiedzi na leczenie po zastosowanie wielu linii leczenia wg Ghanem 2022) z przewidywanej liczby nowych zachorowań na MM - średnia z danych z KRN (minium) oraz Globocan (maksimum)

Lek	Wnioskowane wskazanie	Populacja - liczebność	Populacja - komentarz
Tacvyli (TLI 2023)	RRMM, po min 3 liniach (w tym PI, IMiD, CD38Moab), z progresją w trakcie ostatniej terapii	nowe przypadki rocznie/ liczba osób leczonych rocznie/ szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku: 100 (90-110) (szacowana populacja w I roku 50 (40-60), w II roku 130 (110-140))	100 (90-110) sposób dochodzenia jak w Carvykti, zmniejszone przejście do I i II roku niewyjaśnione
Pepaxti (TLI 2023)	po min 3 liniach, choroba oporna na min 1 PI, 1 IMiD i 1 CD38Moab	nowe przypadki rocznie/ liczba osób leczonych rocznie: 100 (90-110) szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku w okresie stabilnym: 35 (30 - 40) (szacowana pop w I roku 15 (10-20), w II roku 35 (30 - 40))	100 (90-110) sposób dochodzenia jak w Carvykti, dalsze przejścia niewyjaśnione
Carvykti (TLI 2023)	RRMM, po min 3 liniach (w tym PI, IMiD, CD38Moab), z progresją w trakcie ostatniej terapii	nowe przypadki rocznie/ liczba osób leczonych rocznie/ szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku/ szacowana pop. w I i w II roku: 100 (90-110)	zachorowania (przewidywane) z KRN (dolna granica) i GLOBOCAN (górną granicą) / 9 (8 leków w RRMM w PL + wnioskowany lek)
Nexpovio (TLI 2022)	po min 4 liniach, choroba oporna min 2 PI, 2 IMiD, CD38Moab, z progresją w trakcie ostatniej terapii	docelowa/ w I/ w II roku/ w okresie stabilnym: 13 (5 - 20)	5-20 osób rocznie wg Kyprolis RDTL - podobna populacja - po 4 schematach (w tym substancje: 1 PI, 3 IMiD, 1 CD38Moab) i autoHSCT
Abecma (TLI 2022)	RRMM, po min 3 liniach (w tym PI, IMiD, CD38Moab), z progresją w trakcie ostatniej terapii	docelowa populacja rocznie (W tym w I i w II roku): 80 (72 - 88) => wszyscy będą stosować Abecma	na tamten czas żeby Abecma była po CD38Moab, BOR i LEN to musiałaby być po schemacie DVd, który stosowany u 296 chorych wg statystyk NFZ, a zgodnie z EPAR Abecma ok. 27% w Europie Zach. leczonych III linią otrzyma IV linię, tj. ok. 80 chorych (+/- arbitralnie 10%)
Blenrep (TLI 2021)	po min 3 liniach, choroba oporna na min 1 PI, 1 IMiD i 1 CD38Moab, z progresją po ostatniej terapii	5-20	Zlecenie nr 175/2019 (RDTL) dla karfilzomibu dla pacjentów, u których nieskuteczne było zastosowanie min 1 IMiD (lenalidomid, pomalidomid), 1 PI (bortezomib) oraz CD38Moab (daratumumab) na podstawie opinii eksperta

autoHSCT - autologiczna transplantacja komórek krwiotwórczych, inaczej hematopoetycznych (ang. *autologic hematopoietic stem cell transplantation*); BOR - bortezomib; CD38Moab - przeciwciało monoklonalne przeciwko CD38; DVd - daratumumab + bortezomib + deksametazon; EPAR - *European public assessment reports*; IMiD - lek immunomodulujący; KRN - Krajowy Rejestr Nowotworów; LEN - lenalidomid; PI - inhibitor proteasomów; PL - program lekowy; RDTL - ratunkowy dostęp do technologii medycznych; RRMM - oporny lub nawrotowy szpiczak mnogi.

2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania

Elranatamab nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce.

Zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Obwieszczenie MZ) obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach katalogu B. (Leki dostępne w ramach programu lekowego) w rozpoznaniu C90.0 są następujące substancje czynne (kryteria włączenia i wykluczenia z programu patrz tabela poniżej):

– u pacjentów z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym w I linii leczenia:

- DVTd - daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem;
- DRd - daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;

– u pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym:

- PVd - pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem;
- DVd - daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem;
- DRd - daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;
- Kd - karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem
- KRd - karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;
- IRd - iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;
- Pd - pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem;
- EloPd - elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;
- IsaPd - izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem.

Tab. 12. Kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.54: Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego.

Schemat terapeutyczny	Szczegółowe kryteria kwalifikacji*	Uwagi
U pacjentów z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytoowym w I linii leczenia		
Daratumumab + bortezomib + talidomid + deksametazon (DVTd)	Szczegółowe kryteria kwalifikacji do I linii leczenia: 1) brak wcześniejszego leczenia szpiczaka plazmocytoowego; 2) obecność wskazań do leczenia wg aktualnych zaleceń IMWG; 3) kwalifikowanie się pacjenta do leczenia chemioterapią wysokodawkową z przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; 4) bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 30 \times 10^9/l$ (w przypadku małopłytkowości z liczbą płytek krwi $< 75 \times 10^9/l$ decyzję o leczeniu należy podjąć na podstawie stopnia nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne zgodnie z aktualną ChPL)	
Daratumumab + lenalidomid + deksametazon (DRd)	1) brak wcześniejszego leczenia szpiczaka plazmocytoowego; 2) obecność wskazań do leczenia wg aktualnych zaleceń IMWG; 3) niekwalifikowanie się pacjenta do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; 4) bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 0,5 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 30 \times 10^9/l$ (w przypadku małopłytkowości z liczbą płytek krwi $< 75 \times 10^9/l$ decyzję o leczeniu należy podjąć na podstawie stopnia nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne zgodnie z aktualną ChPL).	Refundowany w tym wskazaniu od stycznia 2024 r. (wcześniej refundowany tylko w RRMM)
U pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym		
Pomalidomid + bortezomib + deksametazon (PVd)	1) stosowano uprzednio jedną, dwie albo trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego, w tym schemat zawierający lenalidomid, i w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby; 2) bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$, (możliwe są mniejsze wartości, o ile wynika to z aktywności choroby).	
Daratumumab + bortezomib + deksametazon (DVd)	1) stosowano uprzednio jedną, dwie albo trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego; 2) nie stwierdzono oporności na leczenie bortezomibem	Kryteria włączenia inne niż wcześniej w programie lekowym**
Daratumumab + lenalidomid + deksametazon (DRd)	1) stosowano uprzednio jedną, dwie albo trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego; 2) bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 0,5 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 30 \times 10^9/l$ (w przypadku małopłytkowości z liczbą płytek krwi $< 75 \times 10^9/l$ decyzję o leczeniu należy podjąć na	

Schemat terapeutyczny	Szczegółowe kryteria kwalifikacji*	Uwagi
	podstawie stopnia nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne zgodnie z aktualną ChPL)	
Karfilzomib + deksametazon (Kd)	<ol style="list-style-type: none"> 1) stosowano uprzednio jedną, dwie albo trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego; 2) bezwzględna liczba neutrofilów $\geq 1,0 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ lub $\geq 30 \times 10^9/l$, w zależności od nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne; 3) LVEF $\geq 40\%$; 4) brak niewydolności serca w stopniu III i IV wg klasyfikacji NYHA; 5) brak przebytego w ciągu ostatnich 4 miesięcy zawału mięśnia sercowego; 6) brak zdiagnozowanej niekontrolowanej choroby niedokrwiennej serca oraz brak niekontrolowanych farmakologicznie nieprawidłowych zmian przewodzenia impulsów w mięśniu sercowym 	
Karfilzomib + lenalidomid + deksametazon (KRd)	<ol style="list-style-type: none"> 1) stosowano uprzednio jedną, dwie albo trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego; 2) bezwzględna liczba neutrofilów $\geq 0,5 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 30 \times 10^9/l$ (w przypadku małopłytkowości z liczbą płytek krwi $< 75 \times 10^9/l$ decyzję o leczeniu należy podjąć na podstawie stopnia nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne zgodnie z aktualną ChPL dla lenalidomidu); 3) brak niewydolności serca w stopniu III i IV wg klasyfikacji NYHA; 4) brak przebytego w ciągu ostatnich 4 miesięcy zawału mięśnia sercowego; 5) brak zdiagnozowanej niekontrolowanej choroby niedokrwiennej serca oraz brak niekontrolowanych farmakologicznie nieprawidłowych zmian przewodzenia impulsów w mięśniu sercowym. 	Kryteria włączenia inne niż wcześniej w programie lekowym***
Iksazomib + lenalidomid + deksametazon (IRd)	<ol style="list-style-type: none"> 1) stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia szpiczaka plazmocytoowego; 2) obecność aberracji cytogenetycznych z grupy wysokiego ryzyka, tj.: delecji w chromosomie 17 - del(17p), lub translokacji t(4;14), lub translokacji t(14;16); 3) brak oporności na leczenie lenalidomidem; 4) bezwzględna liczba neutrofilów $\geq 1,0 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 75 \times 10^9/l$ lub $\geq 30 \times 10^9/l$, w zależności od nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne. 	Kryteria włączenia inne niż wcześniej w programie lekowym#
Pomalidomid + deksametazon (Pd)	<ol style="list-style-type: none"> 1) stosowano uprzednio co najmniej dwie linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego, w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu; 2) w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby; 3) bezwzględna liczba neutrofilów $\geq 1 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ (możliwe są mniejsze wartości, o ile wynika to z aktywności choroby). 	

Schemat terapeutyczny	Szczegółowe kryteria kwalifikacji*	Uwagi
Elotuzumab + pomalidomid + deksametazon (EloPd)	1) stosowano uprzednio co najmniej dwie linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego, w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu ; 2) w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby ; 3) bezwzględna liczba neutrofili $\geq 1 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ (możliwe są mniejsze wartości dla cytopenii wynikających z choroby podstawowej).	
Izatuksymab + pomalidomid + deksametazon (IsaPd)	1) stosowano uprzednio co najmniej dwie linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego, w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu ; 2) w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby ; 3) brak oporności na leczenie pomalidomidem ; 4) bezpośrednio przed pierwszym podaniem izatuksymabu szacunkowy wskaźnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) <60 ml/min/1,73 m² pow. ciała ; 5) bezwzględna liczba neutrofili $\geq 1 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ (możliwe są mniejsze wartości dla cytopenii wynikających z choroby podstawowej).	

Uwaga: terapia indukująca, po której nastąpi przeszczepienie autologicznych komórek macierzystych i terapia konsolidująca/ podtrzymująca są traktowane jako jedna linia leczenia.

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia, jednak z zastrzeżeniem, iż w przypadku terapii schematem: 1) DVTd - leczenie trwa do maksymalnie 4 cykli (16 tygodni) w leczeniu indukcyjnym, oraz do maksymalnie 2 cykli (8 tygodni) w leczeniu konsolidującym; 2) KRd - leczenie karfilzomibem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem trwa maksymalnie do 18 cykli, następnie kontynuowane jest leczenie lenalidomidem i deksametazonem.

ChPL - Charakterystyka Produktu Leczniczego; eGFR - szacunkowy wskaźnik przesączania kłębuszkowego; IMWG - Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Szpiczaka Mnogiego (ang. *International Myeloma Working Group*); LVEF - frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction*); NYHA - klasyfikacja niewydolności serca wg *New York Heart Association*.

* Do ogólnych kryteriów kwalifikacji należy m.in. wiek 18+ lat oraz stan sprawności 0-2 wg ECOG. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego - dotyczy każdej z terapii w programie.

** 1. Pacjenci u których zastosowano jedną linię leczenia, obejmującą bortezomib oraz przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i celowe jest ponowne leczenie bortezomibem zgodnie z zaleceniami klinicznymi pod warunkiem niewystępowania polineuropatii obwodowej lub bólu neuropatycznego ≥ 2 stopnia; 2. Pacjenci u których zastosowano 2 lub 3 poprzedzające linie leczenia, obejmujące bortezomib i lenalidomid.

*** 1) stosowano jeden, dwa lub trzy poprzedzające protokoły leczenia; 2) w którymkolwiek z poprzedzających protokołów leczenia zastosowano bortezomib i/lub lek immunomodulujący (talidomid, lenalidomid lub pomalidomid); 3) nie uzyskano remisji częściowej po 4 cyklach wg protokołu zawierającego bortezomib lub stwierdzono progresję choroby po co najmniej 3 cyklach leczenia lenalidomidem i deksametazonem, jeśli był to ostatni stosowany przez pacjenta protokół leczenia; 4) pacjent kwalifikuje się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i przeszczepieniem komórek krwiotwórczych.

Kryteria kwalifikacji (muszą być spełnione łącznie): 1) spełniający kryteria do leczenia lenalidomidem w połączeniu z deksametazonem oraz, 2) u których występują aberracje cytogenetyczne z grupy wysokiego ryzyka, tj.: a) delecja w chromosomie 17 - del(17p) albo b) translokacja t(4;14) albo c) translokacja t(14;16), oraz 3) u których stosowano co najmniej dwa protokoły leczenia, oraz 4) u których stwierdzono brak oporności na lenalidomid, oraz 5) którzy posiadają stan sprawności ECOG 0-2.

Do końca 2022 r. w ramach wspomnianego programu lekowego finansowany były również schematy lenalidomidu

- lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Rd) – dorośli chorzy z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym² oraz pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym;³
- lenalidomid + bortezomib + deksametazon (RVd) – dorośli chorzy z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym⁴.

Obecnie lenalidomid refundowany jest w ramach katalogu chemioterapii. Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ) w ramach katalogu C. (Leki do stosowania w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanym wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu objętym określonym stanem klinicznym) obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są następujące substancje czynne:

- lenalidomid, m.in. w szpiczaku plazmocytowym (C.90.0) w przypadku:
 - leczenia w skojarzeniu z deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem lub melfalanem i prednizonem dorosłych pacjentów z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT),
albo
 - leczenia w skojarzeniu z deksametazonem dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia,
albo
 - monoterapii w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym po przeszczepieniu autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT) stosowanym po pierwszej linii leczenia,
- bortezomib, m. in. w szpiczaku plazmocytowym (C.90.0) zgodnie z aktualnymi zaleceniami Polskiej Grupy Szpiczakowej,
- chlorowodorek bendamustyny, m. in. w szpiczaku plazmocytowym (C.90.0) w drugiej i następnym liniach leczenia

² Dokładniej dorośli pacjenci z uprzednio nieleczonym szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych.

³ Dokładniej dorośli pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym, u których spełniony jest co najmniej jeden z warunków: 1) stosowano co najmniej dwa poprzedzające protokoły leczenia; 2) stosowano uprzednio co najmniej jeden protokół leczenia i wystąpiła po nim polineuropatia obwodowa co najmniej 2 stopnia, jeśli ten protokół obejmował talidomid lub co najmniej 3 stopnia, jeśli ten protokół obejmował bortezomib; 3) u chorego nie jest planowane przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i w pierwszym rzucie leczenia stosowano bortezomib.

⁴ Dokładniej dorośli pacjenci z uprzednio nieleczonym szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych.

oraz:

- siarczan bleomycyny,
- karboplatyna,
- cisplatyna,
- cyklofosfamid,
- cytarbaina,
- dakarbazyna,
- doksorubicyna (w tym doksorubicyna liposomalna pegylowana),
- epirubicyna,
- etopozyd,
- ifosfamid,
- melfalan,
- pleryksafor,
- winkrystyna.

W ramach katalogu A1. (Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym) obecnie ze środków publicznych finansowane są (Obwieszczenie MZ):

- deksametazon we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz we wskazaniach pozarejestacyjnych objętych refundacją, tj. w nowotworach złośliwych w ramach leczenia wspomagającego i premedykacji,
- melfalan, prednizon i cyklofosfamid w nowotworach złośliwych,
- prednizolon⁵ we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.

Talidomid jest finansowany w ramach chemioterapii (katalog świadczeń dodatkowych), jako substancja czynna sprowadzana z zagranicy w trybie importu docelowego dla ratowania życia lub zdrowia pacjentów (Rekomendacja nr 106/2012) – znajduje się w katalogu substancji czynnych zawartych w lekach niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP w załączniku Nr 1t do zarządzenia Nr 10/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 stycznia 2024 r. (Zarządzenia Prezesa NFZ).

⁵ Predasol refundowany m.in. w szpiczaku mnogim (ChPL URPL).

3 Metody

3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

Poszukiwano dowodów naukowych umożliwiających porównanie elranatamabu w monoterapii z koszykiem terapii stosowanych w docelowej populacji (brak jest standardowej terapii u tak zaawansowanych chorych). W pierwszej kolejności włączono badania spełniające predefiniowane kryteria włączenia. W przypadku braku takich badań, założono rozszerzenia kryteriów kwalifikacji, tak aby analizowana populacja była jak najbliższa wnioskowanej.

3.1.1 Kryteria włączenia

Populacja:

- dorośli chorzy (wiek 18 lat i powyżej) 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 (włączano również badania dla RRMM z potrójną opornością, tj. TCR).

Interwencja:

- elranatamab w monoterapii w dawkowaniu zgodnym z obowiązującą Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL; Elrexio ChPL; opis dawkowania zgodny z ChPL przedstawiono w Analizie problemu decyzyjnego).

Komparatory:

- koszyk terapii stosowanych w leczeniu TCE/TCR (odpowiadający warunkom polskim, a w razie braku takich badań jak najbardziej zbliżony do warunków polskich).

Punkty końcowe:

W ramach oceny skuteczności:

- przeżycie całkowite (OS),
- przeżycie wolne od progresji (PFS),
- odsetek odpowiedzi na leczenie (wraz z odsetkami różnych typów odpowiedzi na leczenie),
- czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie,
- czas trwania odpowiedzi na leczenie,
- wyniki zgłaszane przez pacjenta, dotyczące jakości życia i objawów choroby.

W ramach oceny bezpieczeństwa:

- zgony,
- zdarzenia niepożądane łącznie (w tym stopnia 3./4.),
- hematologiczne zdarzenia niepożądane (w tym stopnia 3./4.),

- niehematologiczne zdarzenia niepożądane (w tym stopnia 3./4.),
- zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (m.in. zakażenia, CRS, ICANS; w tym stopnia 3./4.).

Rodzaj badań:

Elranatamab

Do analizy **efektywności klinicznej** włączono badania pierwotne, które zostały określone jako prospektywne, randomizowane, z grupą kontrolną, a w przypadku ich braku badania z niższego poziomu wiarygodności – interwencyjne nierandomizowane lub jednoramienne.

W celu oceny **efektywności praktycznej** poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie elranatamabu w monoterapii w docelowej populacji. W przypadku oceny efektywności praktycznej nie wprowadzono żadnych predefiniowanych kryteriów ograniczających odnośnie rodzaju lub obecności komparatora.

Do przeglądu **badania/opracowań wtórnych** włączono opracowania z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej, oraz raporty HTA/opracowania oceniające raporty HTA, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo (lub efektywność praktyczną) elranatamabu w monoterapii w docelowej populacji, zgodnie z kryteriami włączenia dla badań pierwotnych.

Koszyk terapii

Ponadto poszukiwano badań pierwotnych dla **koszyka terapii** stosowanych w leczeniu TCE/TCR MM umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego z ELR – badania obserwacyjne (chyba że w badaniach interwencyjnych nie zawężano koszyka do wybranych kilku terapii) dotyczące populacji polskiej lub europejskiej (min 90% w związku ze znacznymi różnicami w dostępie do leków na świecie – dużo szybsza rejestracja leków w FDA niż EMA).

Włączono publikacje w językach: angielskim i polskim (na etapie strategii wyszukiwania publikacji w bazach danych nie wprowadzono filtrów ograniczających język publikacji).

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy.

3.1.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
- badania, dla których wyniki dostępne są jedynie w postaci doniesień konferencyjnych a nie pełnotekstowej publikacji,
- badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych,
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
- badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia elranatamabem,
- badania oceniające stosowanie elranatamabu w niewłaściwej dawce czy schemacie,

- badania przeprowadzone jedynie w populacji chorych rasy innej niż kaukaska,
- badania, w których liczebność populacji całkowitej lub chorych leczonych elranatamabem była mniejsza niż 50,
- badania dedykowane specyficznym podgrupom (np. osoby starsze),
- brak publikacji pełnotekstowej.

3.2 Źródła danych

Przeszukiwano następujące systemy baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz dla ELR:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 16 kwietnia 2024 r.,
- EMBASE (Elsevier) z datą odcięcia 16 kwietnia 2024 r.,
- *the Cochrane Library* z datą odcięcia 16 kwietnia 2024 r.,
- *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 16 kwietnia 2024 r.

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych (dostęp 15 kwietnia 2024 r.) w tym:

- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*),
- AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- bibliografii odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu, w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych).

Ponadto w związku z brakiem odnalezienia badań bezpośrednio porównujących ELR z komparatorem, przeszukiwano następujące systemy baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych dla koszyka terapii stosowanego w TCE/TCR MM:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 16 kwietnia 2024 r.,
- EMBASE (Elsevier) z datą odcięcia 16 kwietnia 2024 r.,
- *the Cochrane Library* z datą odcięcia 16 kwietnia 2024 r.

3.3 Strategie wyszukiwania badań

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 16 kwietnia 2024 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (██████████).

W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie: Tab. 13, Tab. 15, Tab. 17, Tab. 19 odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE, *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Przy pomocy przedstawionych strategii poszukiwano badań pierwotnych, opracowań wtórnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo oraz badań oceniających efektywność praktyczną elranatamabu w monoterapii zgodnie ze schematem PICO niniejszej analizy.

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących stosowanie elranatamabu z komparatorem, zaprojektowano strategie wyszukiwania: Tab. 14, Tab. 16 i Tab. 18, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE oraz *the Cochrane Library* w celu odnalezienia badań pierwotnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania koszyka terapii stosowanych w leczeniu TCE/TCR MM w celu zidentyfikowania badań do przeprowadzenia ewentualnego porównania pośredniego/ zestawienia wyników. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Jednostki chorobowej w strategiach nie ograniczono do postaci nawrotowej lub odpornej na leczenie.

W strategiach wyszukiwania badań zarówno dla interwencji, jak i komparatora nie uwzględniono specyficznych kryteriów włączenia do programu lekowego.

Z uwagi na ryzyko pominięcia publikacji, nie zastosowano również ograniczeń dotyczących poszukiwanych punktów końcowych ani języka publikacji czy typów badań.

Tab. 13. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa elranatamabu w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 16.04.2024 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	elranatamab [tw]	25

Tab. 14. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa „koszyka” terapii standardowych stosowanych w TCR/TCE MM w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 16.04.2024 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	Multiple Myeloma[Mesh]	48 938
#2	Multiple Myeloma[tw]	62 714
#3	#1 OR #2	63 288
#4	(cd38 [tw] AND (monoclonal antibodies [tw] OR monoclonal antibody [tw] OR Moabs [tw] OR Moab [tw])) AND (proteasome inhibitors [tw] OR proteasome inhibitor [tw] OR PIs [tw] OR PI [tw]) AND ((IMiDs [tw] OR IMiD [tw]) OR (immunomodulatory [tw]	174

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
	AND (agents [tw] OR drugs [tw] OR compounds [tw] OR agent [tw] OR drug [tw] OR compound [tw]))	
#5	((triple-class [tw]) OR (triple class [tw]))	282
#6	#4 OR #5	421
#7	exposed [tw] OR refractory [tw]	734 884
#8	#6 AND #7	252
#9	(Standard of Care [tw]) OR (Standards of Care [tw]) OR (choice of treatment [tw]) OR (PCT [tw]) OR (SoC [tw]) OR (Conventional Care [tw]) OR (Conventional Treatment [tw])	107 656
#10	control arms [tw] or control arm [tw]	9 029
#11	real-world [tw] OR rwe [tw]	91 822
#12	#10 AND #11	196
#13	#9 OR #12	107 831
#14	#8 AND #13	38
#11	#3 AND #10	38

PCT - *physician's choice of treatment*.

Tab. 15. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa elranatamabu w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 16.04.2024 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	elranatamab/exp	187
#2	elranatamab	191
#3	#1 OR #2	191
#4	#3 AND [embase]/lim	188

Tab. 16. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa „koszyka” terapii standardowych stosowanych w TCR/TCE MM w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 16.04.2024 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	'multiple myeloma'/exp	107 114
#2	'multiple myeloma'	117 118
#3	#1 OR #2	117 118
#4	('cd38' AND ('monoclonal antibodies' OR 'monoclonal antibody' OR 'Moabs' OR 'Moab')) AND ('proteasome inhibitors' OR 'proteasome inhibitor' OR 'PIs' OR 'PI') AND (('IMiDs' OR 'IMiD') OR ('immunomodulatory' AND ('agents' OR 'drugs' OR 'compounds' OR 'agent' OR 'drug' OR 'compound')))	745
#5	('triple-class' OR 'triple class')	896
#6	#4 OR #5	1 426
#7	exposed OR refractory	1 009 304
#8	#6 AND #7	1 096

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#9	'Standard of Care' OR 'Standards of Care' OR 'choice of treatment' OR 'PCT' OR 'SoC' OR 'Conventional Care' OR 'Conventional Treatment'	992 811
#10	'control arms' OR 'control arm'	15 845
#11	'real-world' OR 'rwe'	156 507
#12	#10 AND #11	450
#13	#9 OR #12	993 202
#14	#8 AND #13	190
#15	#3 AND #14	186
#16	#15 AND [embase]/lim	182

Tab. 17. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa elranatamabu w systemie bazy *the Cochrane Library*, dane na dzień 16.04.2024 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	elranatamab	15*

* 15 badań.

Tab. 18. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa „koszyka” terapii standardowych stosowanych w TCR/TCE MM w systemie bazy *the Cochrane Library*, dane na dzień 16.04.2024 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	MeSH descriptor: [Multiple Myeloma] explode all trees	2 434
#2	Multiple Myeloma	6 555
#3	#1 OR #2	6 555
#4	('cd38' AND ('monoclonal antibodies' OR 'monoclonal antibody' OR 'Moabs' OR 'Moab')) AND ('proteasome inhibitors' OR 'proteasome inhibitor' OR 'PIs' OR 'PI') AND (('IMiDs' OR 'IMiD') OR ('immunomodulatory' AND ('agents' OR 'drugs' OR 'compounds' OR 'agent' OR 'drug' OR 'compound')))	96
#5	('triple-class' OR 'triple class')	16 270
#6	#4 OR #5	16 351
#7	exposed OR refractory	44 777
#8	#6 AND #7	635
#9	'Standard of Care' OR 'Standards of Care' OR 'choice of treatment' OR 'PCT' OR 'SoC' OR 'Conventional Care' OR 'Conventional Treatment'	163 961
#10	'control arms' OR 'control arm'	70 011
#11	'real-world' OR 'rwe'	9 484
#12	#10 AND #11	1 022
#13	#9 OR #12	164 428
#14	#8 AND #13	255
#15	#3 AND #14	46*

* 5 przeglądów Cochrane, 1 protokół Cochrane i 40 badań.

Tab. 19. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa elranatamabu w systemie bazy *Centre for Reviews and Dissemination*, dane na dzień 16.04.2024 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	elranatamab	0

3.4 Selekcja informacji

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensu.

Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem powyższych kryteriów włączenia i wykluczenia badań z przeglądu systematycznego. Selekcję badań prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji (osiągnięto pełną zgodność między analitykami). Wykluczono badania w języku innym niż angielski i polski.

3.5 Ocena wiarygodności badań

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przed dwóch analityków (██████████).

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań pierwotnych oceniano przy użyciu odpowiednich skal (patrz rozdz. 4.2.2).

Dodatkowo badania oceniano pod kątem:

- opisu metodyki badania ze wskazaniem, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:
 - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,
 - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,
 - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,
- kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,
- opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,
- charakterystyki grupy osób badanych,
- charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,
- wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,
- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,
- wskazania źródeł finansowania badania,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,

- okresu obserwacji.

Podsumowanie jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 4.2.2.

W aneksie 14.4 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych badań klinicznych.

3.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych (■) przy użyciu przygotowanego uprzednio przez jednego z autorów opracowania elektronicznego formularza, a następnie sprawdzane niezależnie przez innego badacza (■) pod kątem dokładności.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne (skuteczność),
- zdarzenia niepożądane.

3.7 Analiza statystyczna

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi ciągłymi i dychotomicznymi.

W związku z typem włączonych do analizy badań (jednoramienne, obserwacyjne) wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, odsetki pacjentów, wartości średnie i miary rozrzutu, współczynniki istotności statystycznej) prezentowano za pierwotnymi publikacjami.

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych AOTMiT w przypadku braku odpowiednich badań bezpośrednio porównujących technologię ocenianą i komparator, zaleca się przeprowadzenie porównania pośredniego. Porównanie pośrednie powinno zostać przeprowadzone z zastosowaniem metod skorygowanych o wynik grupy kontrolnej, np. metodą Buchera, porównania sieciowego metodą Bayesa, metaanalizy sieciowej metodą Lumley'a lub metaregresji (AOTMiT 2016).

W przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne (badania bez grupy kontrolnej) można rozważyć wykorzystanie innych metod, takich jak:

- proste zestawienie badań bez dostosowania (ang. *naive comparison*);
- porównanie z danymi historycznymi (ang. *benchmarking with historical controls*);
- porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji - dopasowaniu populacji (ang. *matching--adjusted indirect comparison*, MAIC) (AOTMiT 2016).

W niniejszym raporcie w celu porównania względnego efektu ELR z koszykiem terapii w TCE/TCR MM przeprowadzono porównanie pośrednie z dopasowaniem populacji (ang. *matching-adjusted indirect treatment comparison*) – zastosowano technikę MAIC (patrz rozdz. 8).

Analiza MAIC jest metodą porównania pośredniego, której celem jest zniesienie heterogeniczności wynikającej z odmiennej charakterystyki populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego, aby uzyskać wiarygodniejsze porównanie danych interwencji. W przeciwieństwie do klasycznego porównania pośredniego wykorzystującego dane zagregowane metoda MAIC wymaga dostępu do danych poszczególnych pacjentów (ang. *individual patient data*, IPD) z przynajmniej jednej interwencji. Na tej podstawie wykonuje się ważenie efektu, aby określić, jaki wynik powinien być uzyskany w populacji badania porównawczego (Termedia 2023, AOTMiT 2019). Metoda MAIC może być stosowana do badań jednoramiennych lub badań bez wspólnego komparatora (Termedia 2023).

Przy wykorzystaniu tej techniki przeprowadzono porównanie najważniejszych punktów końcowych - OS, PFS, ORR i CRR, w oparciu o badania włączone do analizy. Jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne, takie jak iloraz szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (ang. *risk difference*, RD). Część wyników przedstawiono w postaci hazardu względnego (ang. *hazard ratio*, HR), opisującego prawdopodobieństwo zajścia danego zdarzenia w badanych grupach w określonym czasie, zakładając, że zdarzenie to do tej pory nie wystąpiło. Dla powyższych miar wyznaczono również 95% przedziały ufności (95%CI).

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych

W celu odnalezienia opracowań wtórnych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa elranatamabu w monoterapii w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka 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, przeszukiwano bazy MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) z data odcięcia 16 kwietnia 2024 r.

Poszukiwano przeglądów systematycznych dotyczących stosowania elranatamabu w monoterapii w analizowanym wskazaniu (zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia), posiadających cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury. Włączono publikacje w językach: angielskim i polskim.

Strategię wyszukiwania badań (bez podziału na badania pierwotne i wtórne) przedstawiono w rozdziale 3.3.

Do dnia 16 kwietnia 2024 r. nie zidentyfikowano opracowań wtórnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo elranatamabu w monoterapii w analizowanej populacji, spełniających kryteria włączenia (patrz rozdz. 3.1).

Diagram wg QUROM/PRISMA przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań (pierwotnych i wtórnych) przedstawiono w rozdziale 4.2.

Listę włączonych i wyłączonych opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziałach 14.1 i 14.3.

4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Poszukiwano badań pierwotnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo elranatamabu w monoterapii w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka 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. Ponadto poszukiwano badań pierwotnych dla koszyka terapii stosowanych w leczeniu TCE/TCR MM umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego z ELR.

Spośród prac zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz eliminowano powtórzenia, a następnie prace oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Pełne teksty wybranych publikacji oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Diagram wg QUROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych (dla interwencji) przedstawiono poniżej.

W wyniku wyszukiwania badań pierwotnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo ELR odnaleziono jedno badanie jednoramienne spełniające kryteria włączenia do analizy – badanie MagnetisMM-3 (2 publikacje pełnotekstowe, 18 abstraktów konferencyjnych oraz udostępniony przez Wnioskodawcę 1 plakat konferencyjny, a także raport EMA). Dla

komparatora odnaleziono jedno badanie pierwotne dotyczące analizowanej populacji i spełniające kryteria włączenia do analizy - badanie LocoMMotion.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących analizowaną interwencję z wybranym komparatorem.

Wyniki porównania ELR z koszykiem terapii przedstawiono na podstawie porównania pośredniego [REDAKTOWANO] z uwzględnieniem powyższych badań pierwotnych ([REDAKTOWANO] i publikacja Mol 2023; bardzo skrótowo wyniki z tego porównania przedstawiono również w raporcie EMA) - patrz rozdz. 8.

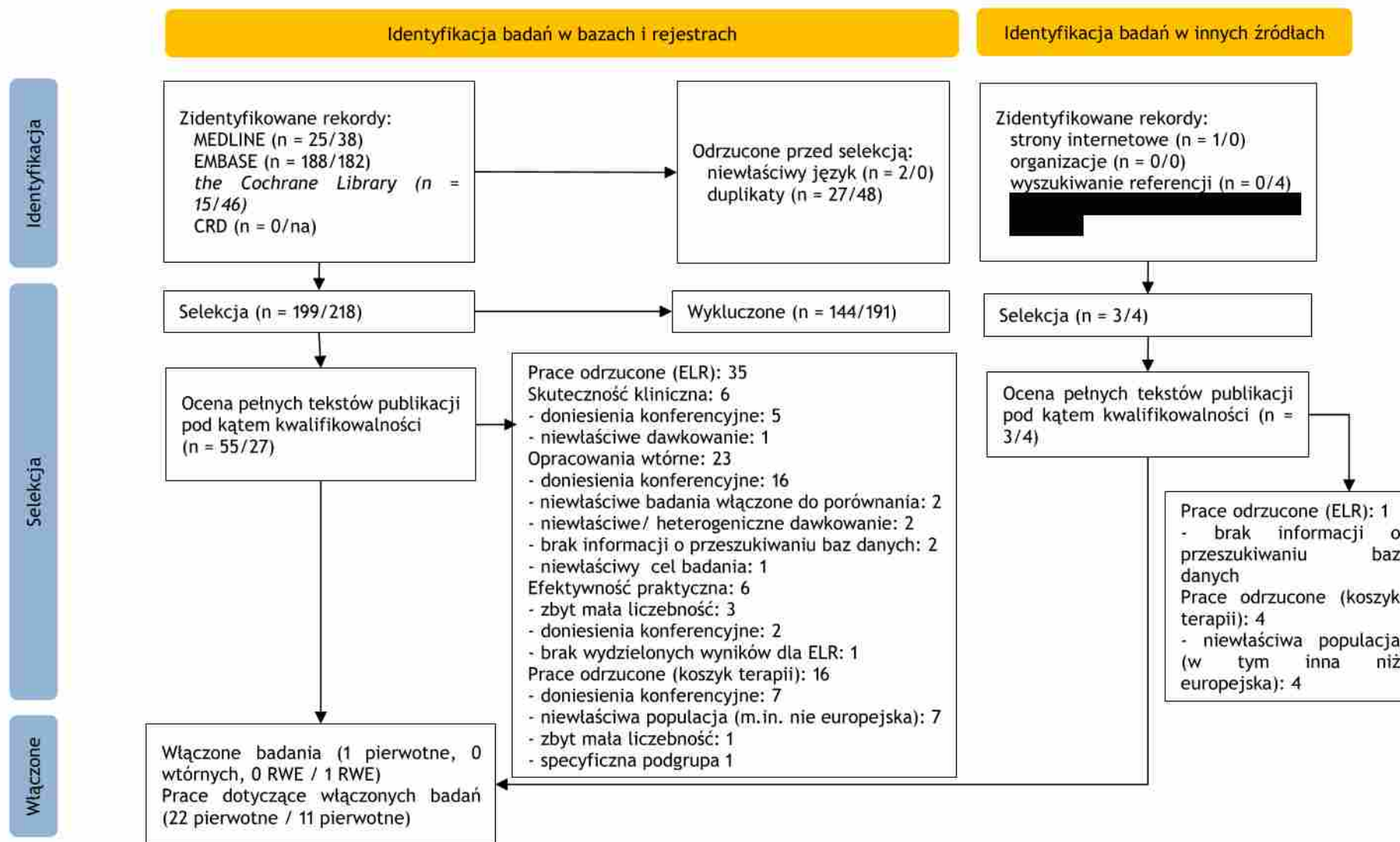
Nie odnaleziono badań dotyczących efektywności praktycznej dla ELR (patrz rozdz. 7) ani opracowań wtórnych dotyczących oceny skuteczności i/lub bezpieczeństwa (albo efektywności praktycznej) elranatamabu w monoterapii (patrz rozdz. 4.1), spełniających kryteria włączenia do analizy.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do przeglądu przedstawiono w aneksie 14.1.

Listę publikacji wykluczonych z przeglądu przedstawiono w aneksie 14.3.

Rys. 4. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dla elranatamabu / koszyka terapii w analizowanym wskazaniu (diagram QUOROM/PRISMA).



4.2.1 Metody badań randomizowanych

Do przeglądu włączono 1 badanie kliniczne (**MagnetisMM-3**) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo elranatamabu w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, z opornością na co najmniej jeden inhibitor proteasomu, jeden lek immunomodulujący i jedno przeciwciało monoklonalne anty-CD38, i u których stwierdzono wystąpienie nawrotu lub oporności na ostatnią linię leczenia. W oparciu o to badanie EMA zarejestrowała elranatamab do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej trzy wcześniejsze terapie, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało monoklonalne anty-CD38, i u których stwierdzono progresję choroby w trakcie ostatniej terapii. Badanie to odpowiada zatem wnioskowanemu wskazaniu.

Badanie MagnetisMM-3 (NCT04649359) jest prowadzonym metodą otwartej próby, nierandomizowanym, wielośrodkowym badaniem klinicznym fazy II. W publikacji Mateos 2022 badanie to określono jako jednoramienne (dostępne wyniki tylko dla kohorty A), a wg clinicaltrials.gov jako badanie z grupami równoległymi (kohorta A i B, patrz niżej; <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04649359>).

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) (EMA raport).

Elranatamab podawano podskórnie w stopniowo zwiększanych dawkach - 12 mg w 1. dniu i 32 mg w 4. dniu oraz pełna dawka terapeutyczną, tj. 76 mg, w 8. dniu leczenia. Następnie pacjenci otrzymywali dawkę 76 mg raz w tygodniu. Po 24 tygodniach u pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź częściową lub lepszy wynik zgodnie z kryteriami IMWG i u których odpowiedzi te utrzymywały się przez co najmniej 2 miesiące, odstęp między dawkami zmieniono z cotygodniowego na co 2 tygodnie. Długość cyklu wynosiła 28 dni

Leczenie elranatamabem należało kontynuować do czasu progresji choroby, wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności lub wycofania zgody.

Wszystkie analizy przeprowadzono u 123 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę elranatamabu (populacja bezpieczeństwa, ang. *safety analysis set*, SAS), z wyjątkiem analiz zespołu uwalniania cytokin (ang. *cytokine release syndrome*, CRS) i zespołu neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu immunologicznego (ang. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS), które przeprowadzono u 119 pacjentów, którzy otrzymali schemat dwuetapowego zwiększania dawki (12/32 mg; schemat dwuetapowego zwiększania dawki pomógł złagodzić częstość i ciężkość zespołu uwalniania cytokin).

W publikacji pełnotekstowej Lesokhin 2023 podano wyniki u pacjentów nieleczonych wcześniej leczeniem ukierunkowanym na BCMA (kohorta A) po ok. 15 miesiącach obserwacji, włączając doświadczenie kliniczne u pacjentów, którzy zmienili dawkowanie na dawkowanie

co dwa tygodnie po utrzymującej się odpowiedzi. W publikacji Lesokhin 2023 podano informację, że kohorta B, do której włączono pacjentów wcześniej leczonych terapiami ukierunkowanymi na BCMA, zostanie opisana osobno. Należy zauważyć, że kohorta B nie odpowiada polskim warunkom, w którym terapie ukierunkowane na BMCA nie są refundowane (a zatem i szeroko stosowane). Wyniki dla kohorty B odnaleziono jedynie w raporcie EMA (ale już w ChPL podano wyniki tylko dla kluczowej kohorty A) oraz w publikacji Mohty 2024 (dotyczącej oceny PRO), ale w związku z powyższym nie opisywano ich w raporcie.

Mediana okresu obserwacji w badaniu MagnetisMM-3 w publikacji głównej Lesokhin 2023 wyniosła 14,7 miesiąca (zakres: 0,2-25,1 miesiąca) - data odcięcia danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa przypadła na 14 marca 2023 r. (w tym dla danych PRO z publikacji Mohty 2024), z wyjątkiem danych CRS i ICANS, które opierały się na dniu 12 stycznia 2023 r.⁶ W plakacie konferencyjnym udostępnionym przez Wnioskodawcę dostępne są wyniki z przedłużonej obserwacji wynoszącej 17,6 miesiąca (zakres 0,2-31,1 mies.) - data odcięcia danych 11 września 2023 r. (Tomasson 2023). Ponadto dostępne są dane z okresu pomiędzy daty publikacji a najnowszych dostępnych danych w ramach wspomnianego plakatu konferencyjnego - w oparciu o raport EMA⁷ (EMA raport) i abstrakt konferencyjny Tomasson 2023⁸ (Tomasson 2023b).

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie ELR z koszykiem terapii stosowanych w leczeniu TCE/TCR RRMM.

Dla koszyka terapii włączono 1 badanie pierwotne - **LocoMMotion**. Celem badania LocoMMotion była ocena aktualnych standardów opieki nad pacjentami z nawrotowym i/lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej 3 wcześniejsze linie leczenia, w tym inhibitor proteasomu (PI), lek immunomodulujący (IMiD) i przeciwciało monoklonalne anti-CD38 (CD38Moab), z progresją w trakcie lub po ostatniej linii leczenia. Ponad 90% chorych pochodzi z Europy (reszta z USA) a ze schematów wchodzących w skład koszyka terapii standardowych podawanych co najmniej 4 chorym [REDACTED] (patrz Analiza problemu decyzyjnego rozdz. 4.1.). W związku z tym przyjęto, że badanie to odpowiada w przybliżeniu komparatorowi w analizowanej populacji w Polsce.

Badanie LocoMMotion (NCT04035226) jest wielośrodkowym badaniem obserwacyjnym prospektywnym.

⁶ Dostępne są też wyniki z doniesień konferencyjnych sprzed daty publikacji z krótszym okresem obserwacji (dodatkowo część dotyczyła analizy w specyficznych podgrupach; ich wyniki pominięto w analizie).

⁷ Data odcięcia danych w raporcie EMA (i ChPL) to 14 października 2022 r. i 16 kwietnia 2023 r. - wyniki przedstawiono dla nowszej z nich, chyba że wskazano inaczej (wyniki z 14 października 2022 r. dotyczą analizy odpowiedzi wg BICR w podgrupach). Mediana (zakres) okresu obserwacji od podania dawki początkowej u pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź, wyniosła 15,2 (2,4; 24,2) miesiąca (EMA raport, Elrexio ChPL).

⁸ Data odcięcia danych w abstrakcie konferencyjnym Tomasson 2023 to 15 kwiecień 2023 r. - mediana obserwacji dla tego okresu wyniosła 15,9 mies.

Do badania LocoMMotion włączono 248 pacjentów (stan sprawności ECOG 0-1, ≥ 3 wcześniejsze linie leczenia lub podwójna oporność na PI i IMiD).

Terapie standardowe stosowane w badaniu zdefiniowano jako schematy stosowane w lokalnej praktyce klinicznej w leczeniu dorosłych pacjentów z RRMM (leki eksperymentalne nie były dozwolone). Skład koszyka terapii stosowanego u chorych z badania LocoMMotion przedstawiono w poniższej tabeli - w jego skład weszło aż 92 unikalnych schematów, w tym kortykosteroidy, PI, IMiD, leki alkilujące, CD38Moab i różne ich kombinacje (aż 160 [64,5%] pacjentów leczonych było kombinacją ≥ 3 leków). Najczęściej stosowanymi PI, IMiD i CD38Moab były karfilzomib (25,4%), pomalidomid (29,8%) i daratumumab (9,3%).

Tab. 20. Schematy terapii standardowych stosowanych w badaniu LocoMMotion* (Mateos 2022).

Parametr	n (%)
Liczba schematów	92
Kombinacje dwulekowe	105 (42,3%)
Kombinacje ≥ 3 -lekowe	160 (64,5%)
Schematy podawane co najmniej 4 chorym	
Karfizlomib/deksametazon	34 (13,7%)**
Pomalidomid/cyklofosfamid/deksametazon	33(13,3%)
Pomalidomid/deksametazon	28 (11,3%)**
Iksazomib/lenalidomid/deksametazon	14 (5,6%)**
Panobinostat/bortezomib/deksametazon	11 (4,4%)
Bendamustyna/bortezomib/deksametazon	7 (2,8%)
Karfizlomib/cyklofosfamid/deksametazon	7 (2,8%)
Elotuzumab/pomalidomid/deksametazon	6 (2,4%)**
Lenalidomid/deksametazon	6 (2,4%)**
Doksorubicyna/bortezomib/deksametazon	5 (2,0%)
Karfizlomib/lenalidomid/deksametazon	5 (2,0%)**
Karfizlomib/pomalidomid/deksametazon	5 (2,0%)
Melfalan	5 (2,0%)
Belantamab mafodotin	4 (1,6%)
Bendamustyna/prednizon	4 (1,6%)*
Cyklofosfamid/prednizon	4 (1,6%)

* z wyłączeniem późniejszej terapii - kolejnych linii leczenia; pacjenci mogli otrzymać >1 schemat leczenia. Procenty oblicza się, przyjmując jako mianownik liczbę pacjentów w analizie wszystkich leczonych pacjentów;

** schematy wymienione przez ekspertów w Polsce (patrz Analiza problemu decyzyjnego).

Analizy przeprowadzono u 248 pacjentów, tj. w całkowitej populacji badania odpowiadającej zarówno liczbie osób formalnie włączonych do badania (tj. którzy podpisali świadomą zgodę na udział w badaniu) oraz liczbie osób leczonych, tj. którzy otrzymali co najmniej jedno leczenie standardowe.

Badanie obejmowało 28-dniową fazę przesiewową (obejmującą pierwszy dzień leczenia SOC, podczas której zebrano wyjściową charakterystykę pacjenta i choroby), fazę leczenia SOC (czas od pierwszego dnia leczenia SOC do postępu choroby, niedopuszczalnej toksyczności lub rozpoczęcia kolejnego leczenia przeciwszpiczakowego; podczas tej zbierano zebrano dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania) oraz fazę obserwacji aż do

zakończenia badania (w trakcie której pacjentów obserwowano pod kątem przeżycia i kolejnych terapii). Zakończenie badania zdefiniowano jako 24 miesiące od pierwszej dawki SoC ostatniego pacjenta włączonego do badania.

Mediana okresu obserwacji w publikacji głównej Mateos 2022 wyniosła 11,01 miesięcy (zakres 0,1-19,2 mies.; data odcięcia 21 maja 2021 r.). Dostępne są również wyniki końcowe z 2-letniej obserwacji (mediana 26,4 mies. [95%CI: 25,0; 28,1 mies.], zakres 0,1-35,0 mies., data odcięcia danych 27 październik 2022 r.) dostępne w ramach abstraktu konferencyjnego (Moreau 2023) i publikacji pełnotekstowej (Mateos 2024⁹). Ponadto w analizie opisano również wyniki doniesień konferencyjnych z daty odcięcia publikacji głównej, ale z punktami końcowymi dotyczącymi jakości życia, dla których brak wyników w publikacji głównej z badania.¹⁰

Charakterystykę badań włączonych do analizy oraz zestawienie danych dotyczących udziału sponsora, rodzaju analizy oraz testowanej hipotezy przedstawiono w poniższych tabelach.

⁹ W publikacji Mateos 2024 dostępne są, poza wynikami dla populacji całkowitej badania, również wyniki dla populacji hiszpańskiej (trochę dłuższa mediana obserwacji), niestanowiącej przedmiotu niniejszej analizy.

¹⁰ Pozostałe doniesienia konferencyjne dotyczą albo specyficznych podgrup, albo krótszego okresu obserwacji niż w publikacji głównej.

Tab. 21. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz.1.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup*, N
ELR							
MagnetisM M-3	międzynarodowe, wieloośrodkowe, nierandomizowane, otwarte badanie kliniczne fazy II	interwencyjne jednoramienne**	47 ośrodków w 10 krajach - USA, Kanada, Hiszpania, Japonia, Francja, Niemcy, Australia, Belgia, Polska, UK	123 (włączeni w okresie od 09.02.2021 do 07.01.2022) - kohorta A***	mediana 14,7 mies. (zakres 0,2-25,1 mies.) - publikacja główna (oraz doniesienie konferencyjne z wynikami z przedłużonej obserwacji: mediana 17,6 miesiąca (zakres 0,2-31,1 mies.)	dorośli chorzy z RRMM, z opornością na min 1 PI, 1 IMiD i 1 CD38Moab, i u których stwierdzono wystąpienie nawrotu lub oporności na ostatnią linię	<ul style="list-style-type: none"> ELR nie po BCMA, N=123*** dawkowanie ELR: d.1 12 mg, d.4 32 mg, d.8 76 mg, następnie 76 mg 1xtydz.
Koszyk terapii							
LocoMMotion	prospektywne, nieinterwencyjne, wieloośrodkowe	obserwacyjne kohortowe	76 ośrodków, w tym 63 w Europie (Belgia, Francja, Niemcy, Włochy, Holandia, Polska, Rosja, Hiszpania i Wielka Brytania) oraz 13 w Stanach Zjednoczonych	248 (włączeni w okresie od 02.08.2019 do 26.10.2020)	mediana 11,01 mies. (zakres 0,1-19,2 mies.) - publikacja główna (oraz publikacja pełnotekstowa i doniesienie konferencyjne z wynikami końcowymi z 2-letniej obserwacji: mediana 26,4 [95%CI: 25,0; 28,1] (zakres 0,1-35,0) mies.	dorośli chorzy z RRMM, po ≥ 3 liniach, w tym PI, IMiD i CD38Moab, z progresją w trakcie lub po ostatniej linii leczenia	<ul style="list-style-type: none"> koszyk terapii - różne leki/schematy** (patrz przypis pod tabelą oraz tabela wyżej)

* przedmiot analizy publikacji pełnotekstowej stanowi kohorta kluczowa A, w której chorzy nie zostali wcześniej poddani terapii ukierunkowanej na BCMA (w Polsce terapie te nie są zarejestrowane); ELR podawano podskórnie w stopniowo zwiększanych dawkach - 12 mg w 1. dniu i 32 mg w 4. dniu oraz pełna

dawka terapeutyczną, tj. 76 mg, w 8. dniu leczenia. Następnie pacjenci otrzymywali dawkę 76 mg raz w tygodniu. Po 24 tygodniach u pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź częściową lub lepszy wynik zgodnie z kryteriami IMWG i u których odpowiedzi te utrzymywały się przez co najmniej 2 miesiące, odstęp między dawkami zmieniono z cotygodniowego na co 2 tygodnie. Długość cyklu wynosiła 28 dni.; ** skład SOC: glukokortykoidy 88,7%, PI 53,6% (karfilzomib 25,4%, bortezomib 19,4%, iksazomib 8,9%), IMiD 47,2% (pomalidomid 29,8%, lenalidomid 14,5%, talidomid 2,8%), czynnik alkilujący 43,1% (cyklofosfamid 31,9%, bendamustyna 6,5%, melfalan 6,0%), MoabCD38 9,7% (daratumumab 9,3%, isatuksymab 0,4%), antracykliny 7,3%, inhibitory topoizomerazy 6,5%, inne antyneoplastyczne leki 6,0%, inhibitory deacetylazy histonowej 4,8 %, przeciwciała monoklonalne anti-SLAMF7 3,6%, koniugat przeciwciało-lek ukierunkowany na BCMA 2,8%, inhibitor Bcl-2 2,4%, autologiczny przeszczep komórek macierzystych 2,4%, inhibitor mitotyczny 0,8%, selektywny inhibitor eksportu jądrowego 0,8%; *** z grupami równoległymi zgodnie z opisem na <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04649359> (N łączne dla kohorty A i B=187), jednakże w publikacji Mateos 2022 wyniki dostępne są tylko dla kohorty A, choć planowane jest przedstawienie osobno wyników dla 64 chorych w kohorcie B (ELR po BCMA, co nie odpowiada warunkom polskim).

Tab. 22. Charakterystyka badań klinicznych włączonych do opracowania, cz. 2.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT (ang. <i>Intention to treat</i>)	Hipoteza - typ (<i>superiority/non-inferiority</i>)	Uzasadnienie liczebności próby
ELR						
MagnetisMM-3	Tak	Opisane	Pfizer	Ocena w populacji bezpieczeństwa	Nie dotyczy**	Tak
Koszyk terapii						
LocoMMotion	Tak	Opisane	<i>Janssen Research & Development, LLC i Legend Biotech, Inc.</i>	Ocena w całej populacji*	Nie dotyczy	Tak

* wniosek autorów raportu - nie podano w publikacji/ doniesieniach; ** głównym celem badania jest określenie skuteczności kohorty A i kohorty B w odniesieniu do ORR wg BICR, wg definicji IMWG - hipoteza opisana została w kolejnym rozdziale.

4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016): „badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją należy oceniać za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration* dla badań z randomizacją, w innych przypadkach (badania bez randomizacji lub badania retrospektywne) za pomocą kwestionariusza NOS (ang. *Newcastle Ottawa Scale*), natomiast badania jednoramienne w skali NICE (AOTMiT 2016).

Badanie MagnetisMM-3 stanowi badanie nierandomizowane interwencyjne, a badanie LocoMMotion - prospektywne, nieinterwencyjne, kohortowe badanie obserwacyjne. W obu badaniach analizowano tylko 1 grupę chorych (teoretycznie w badaniu MagnetisMM-3 istnieje druga równoległa grupa leczona również ELR, którzy otrzymali wcześniej terapię ukierunkowaną na BCMA w przeciwieństwie do grupy podstawowej, w której chorzy leczeni ELR nie otrzymywali wcześniej terapii ukierunkowanej na BCMA, ale publikacja [i abstrakt Tomasson 2023] dotyczą wyników tylko dla jednej grupy [druga ma zostać opisana w osobnej publikacji]) - oceniono je zatem skalą zaproponowanej przez NICE (NICE 2005). Maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów wynosiła 8.

Wszystkie badania bez grupy kontrolnej charakteryzowały się wysoką jakością wg skali NICE (6-7 punktów), przy czym należy pamiętać o opisowym charakterze badań, które z definicji są znacznie niższej jakości w porównaniu do badań kontrolowanych, zwłaszcza randomizowanych.

Zestawienie oceny jakości badań wg NICE wraz z określeniem podtypu badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji przedstawia poniższa tabela.

Tab. 23. Ocena jakości badań jednoramiennych wg skali NICE oraz wytycznych AOTMiT (NICE 2005, AOTMiT 2016).

Badanie	> 1 ośrodek	Hipoteza/cel badania	Kryteria włączenia/wykluczenia	Definicja punktów końcowych	Dane zbierane prospektywnie	Pacjenci rekrutowani kolejno	Główne wnioski z badania	Grupowanie wyników	Suma	Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT
MagnetisMM-3	tak	tak*	tak	tak	tak	nie	tak	tak***	7	IID [^]
LocoMMotion	tak	nie**	tak	tak	tak	nie	tak	tak***	6	IVB ^{^^}

* Jeśli hipoteza zerowa dotycząca ORR według BICR (zdefiniowana jako $\leq 30\%$ przez IMWG) została odrzucona dla kohorty A, kluczowy drugorzędowy punkt końcowy dotyczący ORR według BICR dla osób bez EMD (choroby pozaszpiczkowej, ang. *extramedullary disease*) na początku badania był testowany w sposób hierarchiczny przy użyciu procedury *gatekeepingu* zakładając, że ORR wynosi $\leq 38\%$ przy jednostronnym poziomie istotności 0,025. Jeśli hipoteza zerowa dotycząca ORR na podstawie BICR dla osób bez EMD na początku badania została odrzucona dla kohorty A, kluczowy drugorzędowy punkt końcowy dotyczący ORR na podstawie BICR dla osób z EMD na początku badania został przetestowany w sposób hierarchiczny przy użyciu procedury *gatekeepingu* zakładając, że ORR wynosi $\leq 12\%$ przy jednostronnym poziomie istotności 0,025.; ** Ze względu na obserwacyjny charakter badania nie testowano żadnych bezpośrednich hipotez.; *** częściowo; [^] w związku z brakiem wyników dla drugiej grupy obecne wyniki odpowiadają typowi IID; ^{^^} zgodnie z opisem badania jest to prospektywne, kohortowe badanie obserwacyjne z 1 analizowaną grupą.

4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych do badania włączonego do analizy.

W momencie włączenia do badania MagnetisMM-3 u pacjentów występowała mierzalna choroba, zgodnie z kryteriami Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka Mnogiego (IMWG, ang. *International Myeloma Working Group*). Do badania włączono pacjentów z wynikiem w skali ECOG ≤ 2 , odpowiednią czynnością szpiku kostnego na początku badania (bezwzględna liczba neutrofilów $\geq 1,0 \times 10^9/l$, liczba płytek krwi $\geq 25 \times 10^9/l$, stężenie hemoglobiny ≥ 8 g/dl), odpowiednią czynnością nerek (CrCL ≥ 30 ml/min) i wątroby [aminotransferaza asparaginianowa (AspAT) i aminotransferaza alaninowa (AlAT) $\leq 2,5 \times$ górna granica normy (GGN), stężenie bilirubiny całkowitej $\leq 2 \times$ GGN)] oraz frakcją wyrzutową lewej komory $\geq 40\%$. Pacjenci z tłącym się szpiczakiem mnogim, aktywną białaczką plazmatycznokomórkową, amyloidozą, zespołem POEMS (polineuropatia, organomegalia, endokrynopatia, monoklonalne zaburzenia komórek plazmatycznych, zmiany skórne), po przeszczepie komórek macierzystych, który miał miejsce w czasie 12 tygodni przed włączeniem do badania, aktywnymi zakażeniami oraz klinicznie istotnymi neuropatiami i chorobami sercowo-naczyniowymi zostali wykluczeni z badania (Elrexio ChPL).

Do badania LocoMMotion włączano pacjentów z RRMM, którzy otrzymali ≥ 3 wcześniejsze linie terapii (ang. *lines of therapy*, LOT) lub byli podwójnie oporni na PI i IMiD; otrzymali PI, IMiD i CD38Moab; i udokumentowali postęp choroby w trakcie lub po ostatnim LOT. Nie istniały kryteria wykluczające dotyczące wcześniejszych terapii otrzymywanych przez pacjentów. Kwalifikujący się pacjenci byli w wieku ≥ 18 lat i mieli udokumentowane rozpoznanie MM zgodnie z kryteriami Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka (IMWG; Durie 2015, Kumar 2016, Rajkumar 2011); choroba mierzalna, oceniana na podstawie białka M ($\geq 1,0$ g/dl [surowica] lub ≥ 200 mg/24 h [mocz]) lub wolnego łańcucha lekkiego w surowicy (≥ 10 mg/dl i nieprawidłowa proporcja) oraz status sprawności wg Wschodniej Grupy Współpracy Onkologicznej (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group performance status*, ECOG PS) 0 lub 1.

Tab. 24. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
MagnetisMM-3	<ul style="list-style-type: none"> • osoby w wieku co najmniej 18 lat; • w przypadku kobiet brak ciąży lub karmienia piersią; • wola przestrzegania wymagań określonych w protokole i uczestniczenia w zaplanowanych wizytach; • z wcześniejszą diagnozą szpiczaka mnogiego i chorobą mierzalną zgodnie z kryteriami IMWG (Kumar 2016); • choroba oporna (definiowana jako progresja choroby w trakcie leczenia lub w ciągu 60 dni od ostatniej dawki w dowolnej linii, niezależnie od odpowiedzi) na co najmniej jeden inhibitor proteasomu, jeden lek immunomodulujący i jedno przeciwciało anty-CD38; • z nawrotem choroby lub opornością na ostatni schemat leczenia przeciwszpiczakowego; • pacjenci kwalifikujący się do kohorty A nie mogli wcześniej otrzymywać terapii ukierunkowanej na BCMA, podczas gdy pacjenci kwalifikujący się do kohorty B musieli wcześniej otrzymać terapię ADC lub CAR-T ukierunkowaną na BCMA, zatwierdzoną lub w trakcie badań; • stan sprawności ECOG ≤ 2, • odpowiednia czynność szpiku kostnego (charakteryzująca się liczbą płytek krwi $\geq 25 \times 10^9/l$, bezwzględną liczbą neutrofilów $\geq 1,0 \times 10^9/l$ i stężeniem hemoglobiny ≥ 8 g/dl), • odpowiednia czynność wątroby (określana jako bilirubina całkowita $\leq 2 \times$ GGN [$\leq 3 \times$ GGN, jeśli udokumentowano zespół Gilberta], aminotransferaza asparaginianowa $\leq 2,5 \times$ GGN i aminotransferaza alaninowa $\leq 2,5 \times$ GGN), • odpowiednia czynność nerek (określana jako szacunkowy klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min), • frakcja wyrzutowa lewej komory $\geq 40\%$, • ostre skutki jakiegokolwiek wcześniejszej terapii musiały ustąpić do poziomu wyjściowego lub stopnia NCI CTCAE ≤ 1 	<ul style="list-style-type: none"> • tłący szpiczak mnogi, aktywna białaczka plazmocytoza, amyloidoza lub zespół POEMS, tj. polineuropatia, organomegalia, endokrynopatia, monoklonalne zaburzenie plazmocytozy, zespół zmian skórnych (ang. <i>polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal plasma cell disorder, skin changes syndrome</i>), przeszczep komórek macierzystych ≤ 12 tygodni przed włączeniem do badania lub aktywna choroba przeszczep przeciw gospodarzowi lub jakąkolwiek aktywna, niekontrolowana infekcja bakteryjna, grzybicza lub wirusowa (w tym aktywny wirus zapalenia wątroby typu B, wirus zapalenia wątroby typu C, SARS-CoV-2 lub ludzki wirus niedoboru odporności); • aktywne infekcje musiały ustąpić co najmniej 14 dni przed włączeniem do badania; • zaburzenia czynności układu sercowo-naczyniowego lub klinicznie istotna choroba układu krążenia (zdefiniowana jako ostry zawał mięśnia sercowego, ostre zespoły wieńcowe, klinicznie istotne zaburzenia rytmu serca, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe lub naczyniowo-mózgowe, lub zespół wydłużonego odstępu QT) ≤ 6 miesięcy przed włączeniem do badania, • trwająca neuropatia obwodowa czuciowa lub ruchowa ≥ 2 stopnia zaawansowania, • zespół Guillain-Barré lub jego odmiany w wywiadzie, • obwodowa polineuropatia ruchowa dowolnego stopnia ≥ 3. w wywiadzie, • w kohorcie B neuropatia obwodowa czuciowa lub ruchowa dowolnego stopnia w wywiadzie po wcześniejszej terapii ukierunkowanej na BCMA, • inny aktywny nowotwór złośliwy w ciągu 3 lat przed włączeniem do badania (z wyjątkiem odpowiednio leczonego raka podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry bądź raka in situ), • ze znaną lub podejrzaną nadwrażliwością na elranatamab, wcześniejszym podaniem badanego leku w ciągu 30 dni lub pięciu

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<p>okresów pótrwania poprzedzających pierwszą dawkę elranatamabu w badaniu (w zależności od tego, która z tych wartości była dłuższa),</p> <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze leczenie biswoistym przeciwciałem anti-BCMA, • osoby, które otrzymały żywą atenuowaną szczepionkę w ciągu 4 tygodni od pierwszej dawki leczenia, • schorzenia chirurgiczne, medyczne lub psychiatryczne albo na nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, które mogą zwiększać ryzyko udziału w badaniu lub (w ocenie badacza) sprawiać, że pacjent nie jest odpowiedni do wzięcia udziału w badaniu
<p>LocoMMotion</p>	<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z RRMM, którzy: • otrzymali ≥ 3 wcześniejsze linie terapii lub byli podwójnie oporni na PI i IMiD; • otrzymali PI, IMiD i CD38Moab; • i udokumentowali postęp choroby w trakcie lub po ostatniej linii; • wiek ≥ 18 lat; • udokumentowane rozpoznanie MM zgodnie z kryteriami Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka (IMWG); • choroba mierzalna, oceniana na podstawie białka M ($\geq 1,0$ g/dl [surowica] lub ≥ 200 mg/24 h [mocz]) lub wolnego łańcucha lekkiego w surowicy (≥ 10 mg/dl i nieprawidłowa proporcja); • status sprawności wg ECOG równy 0 lub 1 	<ul style="list-style-type: none"> • nie istniały kryteria wykluczające dotyczące wcześniejszych terapii otrzymywanych przez pacjentów

4.2.4 Charakterystyka populacji

W badaniu **MagnetisMM-3** wśród 123 pacjentów leczonych w kluczowej kohorcie A mediana wieku wynosiła 68 lat (zakres: od 36 do 89) lat, przy czym 19,5% pacjentów było w wieku \geq 75 lat. Kobiety stanowiły 44,7% pacjentów. 58,5% pacjentów było rasy białej, Azjaci stanowili 13,0% pacjentów, Latynosi stanowili 8,9% pacjentów, a 7,3% pacjentów było rasy czarnej. Na początku badania 63,4% pacjentów miało stan sprawności w skali ECOG równy 1 lub 2. Biorąc pod uwagę stopień zaawansowania choroby (według R-ISS - zrewidowany międzynarodowy indeks prognostyczny, ang. *the Revised International Staging System*) w momencie rozpoczęcia badania, 22,8% pacjentów było w stadium I, 55,3% w stadium II, a 15,4% w stadium III. Mediana czasu od wstępnego rozpoznania szpiczaka mnogiego do momentu włączenia do badania wynosiła 72,9 (zakres: od 16 do 228) miesiąca. Mediana linii terapii, którym zostali poddani pacjenci przed rozpoczęciem badania, wynosiła 5 (zakres: 2 do 22), przy czym 96,0% pacjentów zostało poddanych \geq 3 wcześniejszym liniom terapii. U 96,7% pacjentów występowała oporność na trzy różne klasy leków (tj. min 1 PI, 1 IMiD i MoabCD38), a u 95,9% pacjentów występowała oporność na ostatnią linię terapii. 42,3% miało chorobę oporną na pięć leków (tj. oporną na co najmniej dwa inhibitory proteasomów, dwa leki immunomodulujące i jedno przeciwciało anty-CD38). 68,3% pacjentów zostało wcześniej poddanych autologicznemu przeszczepowi komórek macierzystych, a 5,7% pacjentów allogenicznemu przeszczepowi komórek macierzystych. Cytogenetyczne cechy o podwyższonym ryzyku [t(4;14), t(14;16) lub del(17p)] występowały u 25,2% pacjentów. Według zaślepionej oceny centralnej przeprowadzonej przez niezależny zespół ekspertów (BICR, ang. *blinded independent central review*), na początku badania u 31,7% pacjentów występowała pozaszpikowa postać choroby [obecność jakiegokolwiek plazmocytomy (pozaszpikowej i (lub) okotoszpikowej) z komponentem tkanki miękkiej] (Elrexio ChPL). Ogółem 76,4% miało co najmniej jedną złą cechę prognostyczną (tj. stopień sprawności w skali ECOG równy 2, stadium III zaawansowania choroby według R-ISS, wysokie ryzyko cytogenetyczne, pozaszpikowa postać choroby na początku badania, komórki plazmatyczne szpiku kostnego \geq 50%, choroba pentaoporna).

W badaniu **LocoMMotion** mediana wieku wyniosła 68 lat (zakres 41-89). Kobiety stanowiły 45,6% pacjentów. 95,8% pacjentów było rasy białej, 90,7% pochodziło z Europy (reszta z USA). 72,9% pacjentów miało wyjściowy wynik stan sprawności wg ECOG PS równy 1 (98,0% 1 lub 2). Podobny odsetek chorych był s stopniu I (32,3%), II (32,3%) i III (35,5%) zaawansowania choroby wg ISS (międzynarodowy indeks prognostyczny, ang. *International Staging System*) w momencie rozpoczęcia badania. Mediana czasu od wstępnego rozpoznania szpiczaka mnogiego do momentu włączenia do badania wynosiła 6,3 (zakres 0,3-22,8) roku. Mediana linii terapii, którym zostali poddani pacjenci przed rozpoczęciem badania, wynosiła 4 (zakres: 2 do 13), przy czym 6,5% pacjentów otrzymało wcześniej 2 linie terapii i kwalifikowało się do tego badania ze względu na podwójną oporność na PI i IMiD. Prawie połowa pacjentów (49,2%) otrzymała wcześniej \geq 5 linii terapii. Wszyscy chorzy mieli ekspozycję na trzy klasy leków (ang. *triple-class exposed*, TCE) a 73,8% miało chorobę oporną na trzy klasy leków (ang. *triple-class refractory*, TCR). 92,7% chorych było opornych na ostatnią linię terapii. Chorobę pentaoporną miało 17,7% pacjentów. Pozaszpikowe plazmocytomy stwierdzono u 13,3% chorych. 64,5% pacjentów przeszło wcześniej przeszczep komórek macierzystych (64,5% autologiczny, 4,4% allogeniczny).

Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych populacji całkowitej włączonych badań klinicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 25. Charakterystyka pacjentów we włączonych badaniach pierwotnych.

Charakterystyka	MagnetisMM-3	LocoMMotion
	ELR (N=123)	Koszyk (N=248)
Wiek, lata		
mediana (zakres)	68,0 (36-89)	68 (41-89)
Płeć, n (%)		
męczyzna	68 (55,3)	135 (54,4)
Rasa, n (%)		
		N=190***
biała	72 (58,5)	182 (95,8)
azjatycka	16 (13,0)	bd
czarna lub Afrykoamerykanie	9 (7,3)	5 (2,6)
nieznana (brakujące dane)	26 (21,1)	3 (1,6)^
Region geograficzny, n (%)		
Ameryka Północna	58 (47,2)	23 (9,3) (USA)
Europa	45 (36,6)	225 (90,7)
Azja	12 (9,8)	0
Inny	8 (6,5)	0
Stopień sprawności wg ECOG, n (%)		
0	45 (36,6)	63 (25,5)
1	71 (57,7)	180 (72,9)
2	7 (5,7)	3 (1,2)
3	0	1 (0,4)
Stadium choroby, n (%)		
	wg R-ISS	wg ISS, N=217
I	28 (22,8)	70 (32,3)
II	68 (55,3)	70 (32,3)
III	19 (15,4)	77 (35,5)
nieznany	8 (6,5)	-
Ryzyko cytogenetyczne, n (%)		
standardowe	83 (67,5)	bd
wysokie	31 (25,2)*	bd
nieznane	9 (7,3)	bd
Postać pozaszpikowana, n (%)		
	39 (31,7)^^	33 (13,3)
Komórki plazmatyczne szpiku kostnego, n (%)		
<50%	89 (72,4)	bd
≥50%	26 (21,1)	bd
brakujące dane	8 (6,5)	bd
≥ zła cecha prognostyczna**, n (%)		
	94 (76,4)	bd
Czas od rozpoznania		
	miesiące	lata
mediana (zakres)	72,9 (16-228)	6,3 (0,3-22,8)
Liczba wcześniejszych linii leczenia, n (%)		
mediana (zakres)	5 (2-22)	4,0 (2-13)
2	26 (21,1)	16 (6,5)

Charakterystyka	MagnetisMM-3	LocoMMotion
	ELR (N=123)	Koszyk (N=248)
3		48 (19,4)
4	97 (78,9)	62 (25,0)
≥5		122 (49,2)
Przebyty przeszczep komórek macierzystych, n (%)	87 (70,7)	160 (64,5)
Wcześniejsza ekspozycja, n (%)		
na trzy klasy leków (TCE; 1 PI, 1 IMID, 1 MoabCD38)	123 (100)	248 (100)
na pięć leków (tj. 2 PI, 2 IMID, 1 MoabCD38)	87 (70,7)	bd
Oporność choroby, n (%)		
na trzy klasy leków (TCE; 1 PI, 1 IMID, 1 MoabCD38)	119 (96,7)	183 (73,8)
na pięć leków (tj. 2 PI, 2 IMID, 1 MoabCD38)	52 (42,3)	44 (17,7)
Oporność choroby na ostatnią linię leczenia, n (%)	118 (95,9)	230 (92,7)

bd - brak danych; * t(4;14), t(14;16) lub del(17p); ** tj. stopień sprawności w skali ECOG równy 2, stadium III zaawansowania choroby według R-ISS, wysokie ryzyko cytogenetyczne, pozaszpikowa postać choroby na początku badania, komórki plazmatyczne szpiku kostnego ≥50%, choroba pentaoporna; *** nie raportowano dla 58 pacjentów; ^ inna lub nieznaną; ^^ wg BICR.

4.2.5 Zestawienie punktów końcowych

W badaniu MagnetisMM-3 pierwszym punktem końcowym był (potwierdzony) odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR) oceniony według zaślepionej oceny centralnej przeprowadzonej przez niezależny zespół ekspertów (ang. *blinded independent central review*, BICR) zgodnie z kryteriami Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka Mnogiego (ang. *International Myeloma Working Group*, IMWG; IMWG).

Drugorzędowe punkty końcowe badania MagnetisMM-3 obejmowały: ORR na podstawie wyjściowego statusu postaci pozaszpikowej choroby wg BICR, ORR według badacza, odsetek całkowitej odpowiedzi (ang. *complete response rate*, CRR) (określany jako odpowiedź całkowita [ang. *complete response*, CR] lub lepsza), czas do uzyskania odpowiedzi (ang. *time to response*, TTR), czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR), czas trwania odpowiedzi całkowitej lub lepszej (ang. *duration of CR or better*, DOCR), odsetek ujemnego wyniku w zakresie minimalnej choroby resztkowej (ang. *minimal residual disease*, MRD), przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS), przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS), bezpieczeństwo, farmakokinetyka i immunogenność. Zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*, AE) i nieprawidłowości laboratoryjne zostały ocenione zgodnie z *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI CTCAE) wersją 5.0, a CRS i ICANS zostały ocenione według kryteriów Amerykańskiego Towarzystwa Transplantacyjnego i Terapii Komórkowej (ang. *the American Society for Transplantation and Cellular Therapy*, ASTCT; ASTCT).

ORR zdefiniowano jako odpowiedź częściową (ang. *partial response*) lub większą, czyli ORR = rygorystyczna odpowiedź całkowita (ang. *stringent complete response*, sCR) + odpowiedź całkowita (CR) + bardzo dobra odpowiedź częściowa (ang. *very good partial response*, VGPR) + odpowiedź częściowa (PR), a CR - jako CR i sCR.

W badaniu LocoMMotion pierwszym punktem końcowym była ogólna odpowiedź na leczenie (ang. *overall response ratio*, ORR), zdefiniowana jako odsetek pacjentów, którzy

osiągnęli odpowiedź częściową (PR) lub lepszą zgodnie z kryteriami IMWG, według komisji oceny odpowiedzi (ang. *Response Review Committee*, RRC).

Drugorzędowe punkty końcowe badania LocoMMotion to: sCR, CR, VGPR, DOR, PFS i OS. Ocena bezpieczeństwa obejmowała: częstość występowania i nasilenie zdarzeń niepożądanych pojawiających się w trakcie stosowania badanego leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*, TEAE). Zbierano także dane dotyczące częstości występowania wtórnych nowotworów pierwotnych oraz wyniki zgłaszane przez pacjentów (ang. *patient-reported outcomes*, PRO).

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w badaniu klinicznym włączonym do niniejszego opracowania.

Tab. 26. Zestawienie punktów końcowych w badaniach pierwotnych włączonym do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
MagnetisMM-3	<ul style="list-style-type: none"> odsetek obiektywnych odpowiedzi wg BICR 	<ul style="list-style-type: none"> ORR na podstawie wyjściowego statusu postaci pozaszpikowej choroby wg BICR, ORR według badacza, CRR, TTR, DOR, DOCR, odsetek ujemnego wyniku w zakresie MRD, PFS, OS, bezpieczeństwo, farmakokinetyka, immunogenność, inne: <ul style="list-style-type: none"> wyniki zgłaszane przez pacjenta
LocoMMotion	<ul style="list-style-type: none"> ogólna odpowiedź na leczenie wg RRC 	<ul style="list-style-type: none"> sCR, CR, VGPR, DOR, PFS, OS, pozostałe: <ul style="list-style-type: none"> bezpieczeństwo (TEAE), PRO.

4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badania/leczenia

W przypadku daty odcięcia z publikacji pełnotekstowej dla badania MagnetisMM-3 (14 marca 2023 r., do odpowiada medianie okresu obserwacji wynoszącej 14,7 miesiąca, zakres: 0,2-25,1 miesiąca) 33,3% pacjentów nadal otrzymywało elranatamab. Mediana czasu leczenia wyniosła 5,6 miesiąca (zakres: 0,03-24,4 miesiąca), 48,0% leczonych było przez co najmniej 6 miesięcy, a 35,8% przez co najmniej 12 miesięcy. Mediana względnej intensywności dawki dla wszystkich cykli leczenia wyniosła 78,4% (zakres: 8,9-101,3%). Najczęstszymi pierwotnymi przyczynami trwałego przerwania leczenia były postępująca choroba (PD)/brak skuteczności (41,5%) i zdarzenia niepożądane (13,8%).

W przypadku przedłużonej obserwacji wynoszącej 17,6 miesiąca (zakres 0,2-31,1 mies.; data odcięcia danych 11 września 2023 r.; doniesienie konferencyjne Tomasson 2023) 26,8% pacjentów nadal otrzymywało elranatamab - progresja choroby (39,8%) była najczęstszą przyczyną trwałego przerwania leczenia. Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 5,6 miesiąca (zakres 0,03-29,5) - 35,8% pacjentów było leczonych przez ponad 12 miesięcy - 25 (20,3%) przeszło na schemat dawkowania elranatamabu co 4 tygodnie.

W przypadku daty odcięcia z publikacji pełnotekstowej dla badania LocoMMotion (21 maja 2021 r., co odpowiada medianie okresu obserwacji wynoszącej 11,01 miesiąca, zakres 0,1-19,2 mies.) 107 (43,1%) pacjentów ukończyło badanie z powodu zgonu, 122 (49,2%) pacjentów kontynuowało leczenie, a 19 (7,7%) pacjentów przerwało leczenie. Pacjenci otrzymali medianę 4,0 (zakres 1-20) cykli terapii standardowej i spędzili na leczeniu medianę 3,9 miesiąca (zakres <1,0-18,0). Sześciu (2,4%) pacjentów przeszło przeszczep autologiczny, żaden pacjent nie przeszedł przeszczepu allogenicznego. Najczęstszą przyczyną przerwania leczenia była progresja choroby u 112 (45,2%) pacjentów.

W przypadku analizy końcowej (doniesienie konferencyjne Moreau 2023) z 2-letniego okresu obserwacji (mediana obserwacji 26,4 mies., mediana czasu leczenia 4,0 mies., zakres 0,1-33,6 mies.) raportowano 158 zgonów (63,7%), w tym 67,7% związanych z progresją choroby i 15,8% ze ZN.

Tab. 27. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia i obserwacji w badaniu MagnetisMM-3 - Lesokhin 2023*.

Ramie	Populacja (włączeni/leczeni), N	Chorzy kont. leczenia ELR, n (%)	Przerwanie leczenia łącznie, n (%)	Przerwanie leczenia - przyczyny, n (% [^])						Chorzy kont. obserwację, n (%)	Przerwanie obserwacji łącznie, n (%)	Przerwanie obserwacji - przyczyny, n (% [^])		
				progresja choroby	ZN	zgon	decyzja pacjenta	brak skuteczności	pogorszenie ogólnego stanu zdrowia			zgon	decyzja pacjenta	utrata z obserwacji
Kohorta A	123	41 (33,3)**	82 (66,7)	48 (39,0)	17 (13,8)	9 (7,3)	4 (3,3)	3 (2,4)	1 (0,8)	63 (51,2)	60 (48,8)	52 (42,3)	7 (5,7)	1 (0,8)

* mediana obs. 14,7 mies.; ** najczęstszymi pierwotnymi przyczynami trwałego przerwania leczenia były progresja choroby (PD)/brak skuteczności (41,5%) i zdarzenia niepożądane (13,8%); w przypadku przedłużonej obserwacji wynoszącej 17,6 miesiąca (zakres 0,2-31,1 mies.; data odcięcia danych 11 września 2023 r.; doniesienie konferencyjne Tomasson 2023) 26,8% pacjentów (tj. 33 chorych) nadal otrzymywało elranatamab -progresja choroby (39,8%, 49 chorych) była najczęstszą przyczyną trwałego przerwania leczenia; [^] ze wszystkich 123 chorych; w przypadku mediany obserwacji 15,9 mies. w abstrakcie konferencyjnym Tomasson 2023b 40 (32,5%) chorych kontynuowało leczenie w momencie daty odcięcia danych (tj. 16 kwietnia 2023 r.).

Tab. 28. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli badania LocoMMotion - Mateos 2022*.

Terapia	Populacja ITT (włączeni/leczeni, N)	Przerwanie badania łącznie, n (%)	Przyczyny przerwania badania, n (% [^])					Ukończenie badania - zgon, n (%)	Chorzy kont. badanie w momencie daty odcięcia, n (%)
			wycofanie zgody	utrata z obserwacji	progresja choroby	decyzja lekarza	inne		
Koszyk terapii	248	19 (7,7)	9 (3,6)	4 (1,6)	3 (1,2)	2 (0,8)	1 (0,4)	107** (43,1)	122 (49,2)

* mediana obs. 11 mies.; ** głównie w związku z progresją choroby (n=74, 29,8%) i ZN (n=19, 7,7%, w tym 11 infekcji); w przypadku analizy końcowej (doniesienie konferencyjne Moreau 2023) z 2-letniego okresu obserwacji (mediana obserwacji 26,4 mies., mediana czasu leczenia 4,0 mies., zakres 0,1-33,6 mies.) raportowano 158 zgonów (63,7%), w tym 67,7% (107) związanych z progresją choroby i 15,8% (25) ze ZN.

4.3 Wyniki przeglądu rejestru badań klinicznych

W celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa elranatamabu w monoterapii w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka 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, przeszukiwano listę badań klinicznych, które uzyskano w wyniku przeszukiwania rejestrów clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu.

Podczas przeszukiwania korzystano ze słowa kluczowego „elranatamab”, a wyniki ograniczono poprzez użycie filtra dla badań zakończonych – otrzymano 4 wyniki w bazie [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) i 0 wyników w bazie [Clinicaltrialsregister.eu](https://clinicaltrialsregister.eu) (data odcięcia 17.04.2024 r.) - patrz tabela poniżej.¹¹

Tab. 29. Zestawienie badań zakończonych nieopublikowanych odnalezionych w rejestrach badań klinicznych i podanych dla nich informacji.*

Badanie	Cel	Szczegóły
NCT06359067 (BISPEMM) - nie odnaleziono publikacji ani doniesienia konferencyjnego	Ocena przeżycia i bezpieczeństwa przeciwciała bispecyficznego (teklistamab i elranatamab) w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej	Populacja: dorośli chorzy (≥ 18 r.ż.) z MM leczeni przeciwciałami bispecyficznymi - teklistamabem lub elranatamabem; Kryteria wykluczenia: niespełniający kryteriów włączenia Lokalizacja: Francja
NCT05565391 - nie odnaleziono publikacji, ale dostępne są doniesienia konferencyjne (patrz Costa 2023 w rozdz. 14.3)	Porównanie ELR z badania MagnetisMM-3 z SoC z RWE (dwóch baz danych z USA) u dorosłych pacjentów z RRMM TCR - retrospektywne kohortowe	Populacja: dorośli chorzy (≥ 18 r.ż.) z MM TCR, chorobą mierzalną wg IMWG, minimum 1 terapią po stwierdzeniu TCR, z ECOG ≤ 2 ; Kryteria wykluczenia: ostra białaczka plazmocytoza, amyloidoza, tłący się MM, przeszczep komórek macierzystych w ciągu 12 tygodni od wystąpienia aktywnej choroby, przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD), aktywny nowotwór złośliwy w ciągu 3 lat przed indeksacją, z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego, płaskonabłonkowego skóry lub raka in situ, podanie leku badanego w ciągu 30 dni przed indeksacją Porównywane efekty: pierwszorzędowy PK - ORR (odsetek odpowiedzi obiektywnych wg IMWG), drugorzędowy PK - TTR, DOR Lokalizacja: USA

* pozostałe 2 odnalezione badania to badania opublikowane - NCT05932290 (Costa 2024) oraz NCT03269136 (Bahlis 2023) - rozdz. 14.3.

¹¹ Badanie MagnetisMM-3 (NCT04649359) nie było zakończonym badaniem na moment przeszukiwania wyżej wymienionych baz (<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04649359>, <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-004533-21/PL>; z kolei badanie LocoMMotion [NCT04035226] jest już ukończone wg clinicaltrials.gov - <https://clinicaltrials.gov/search?term=NCT04035226>).

5 Ocena skuteczności

Mediana okresu obserwacji w badaniu MagnetisMM-3 w publikacji głównej Lesokhin 2023 wyniosła 14,7 miesiąca (zakres: 0,2-25,1 miesiąca) - data odcięcia danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa przypadła na 14 marca 2023 r. (w tym dla danych PRO z publikacji Mohty 2024), z wyjątkiem danych CRS i ICANS, które opierały się na dniu 12 stycznia 2023 r. W plakacie konferencyjnym udostępnionym przez Wnioskodawcę dostępne są wyniki z przedłużonej obserwacji wynoszącej 17,6 miesiąca (zakres 0,2-31,1 mies.) - data odcięcia danych 11 września 2023 r. (Tomasson 2023). Ponadto w poniższej tabeli dodatkowo przedstawiono dane z okresu spomiędzy daty publikacji a najnowszych dostępnych danych (w ramach plakatu konferencyjnego) w oparciu o raport EMA¹² (EMA raport) i abstrakt konferencyjny Tomasson 2023¹³ (Tomasson 2023b).

Mediana okresu obserwacji w badaniu LocoMMotion w publikacji głównej Mateos 2022 wyniosła 11,01 miesięcy (zakres 0,1-19,2 mies.; data odcięcia 21 maja 2021 r.). Dostępne są również wyniki końcowe z 2-letniej obserwacji (mediana 26,4 mies. [95%CI: 25,0; 28,1 mies.], zakres 0,1-35,0 mies., data odcięcia danych 27 października 2022 r.) - abstrakt konf. Moreau 2023 (i publikacja Mateos 2024- dotyczy wyników dla całkowitej populacji). Ponadto w analizie opisano również wyniki doniesień konferencyjnych z daty odcięcia publikacji głównej, ale z punktami końcowymi dotyczącymi jakości życia, dla których brak wyników w publikacji głównej z badania.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo elranatamabu z koszykiem terapii stosowanych w populacji docelowej.

Wyniki oceny skuteczności zebrano w poniższej tabeli.

W związku z tym, że w badaniach tych nie porównywano kilku grup, wyniki przedstawiono opisowo, z podaniem odsetków i median z badań - obliczone parametry względne i bezwzględne dla porównania elranatambu z koszykiem terapii patrz porównanie pośrednie (rozd. 8).

¹² Data odcięcia danych w raporcie EMA (i ChPL) to 14 października 2022 r. i 16 kwietnia 2023 r. - wyniki przedstawiono dla nowszej z nich, chyba że wskazano inaczej (wyniki z 14 października 2022 r. dotyczą analizy odpowiedzi wg BICR w podgrupach). Mediana (zakres) okresu obserwacji od podania dawki początkowej u pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź, wyniosła 15,2 (2,4; 24,2) miesiąca (EMA raport, Elrexio ChPL).

¹³ Data odcięcia danych w abstrakcie konferencyjnym Tomasson 2023 to 15 kwiecień 2023 r. - mediana obserwacji dla tego okresu wyniosła 15,9 mies.

Tab. 30. Zestawienie głównych wyników skuteczności dla ELR i koszyka terapii w oparciu odpowiednio o badania MagnetisMM-3 i LocoMMotion.

Punkt końcowy	MagnetisMM-3 - ELR*, N=123			LocoMMotion - koszyk, N=248	
	Lesokhin 2023 (publikacja główna)	EMA raport~	Tomasson 2023 (plakat konferencyjny)	Mateos 2022 (publikacja główna) ^{ff}	Mateos 2024 / Moreau 2023
Mediana [95%CI] czasu trwania PFS, mies.	NE [9,9, NE]	NE [9,8, NE]	17,2 [9,8; NE]	4,6 [3,9; 5,6]	4,6 [3,9; 5,6]
• PFS w 15 mies.	50,9% [40,9; 60,0] [#]	50,2% [40,2; 59,3]	bd	PFS w 12 mies. 19,9% [13,6; 27,0]	PFS w 12/24 mies. -- 21,0% [15,3%; 27,3%] / 10,5% [6,1%; 16,3%]
Mediana [95%CI] czasu trwania OS, mies.	NE [13,9, NE]	NE [13,4, NE]	21,9 [13,4; NE]	12,4 [10,28; NE]	13,8 [10,8; 17,0]
• OS w 15 mies.	56,7% [47,4; 65,1] ^{##}	56,3% [47,0; 64,6]	bd	OS w 12 mies. 51,8% [44,1; 58,8]	OS w 12/24 mies. -- 53,4% [46,7%; 59,6%] / 33,7% [27,3%; 40,2%]
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR: sCR+CR+VGPR+PR), n (%) [95% CI] ^{###}	75 (61,0%) [51,8; 69,6]	75 (61,0%) [51,8; 69,6] [^]	61,0% [51,8; 69,6]	ogólna odpowiedź na leczenie 74 (29,8%) [24,2; 36,0] ^f	ogólna odpowiedź na leczenie 79 (31,9%) [26,1%; 38,0%]
• Rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR)	19 (15,4%)	19 (15,4%)	bd	0 (0%)	0 (0%)
• Odpowiedź całkowita (CR)	24 (19,5%)	25 (20,3%)	bd	1 (0,4%)	1 (0,4%)
• Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR)	26 (21,1%)	25 (20,3%)	bd	30 (12,1%)	32 (12,9%)
• Odpowiedź częściowa (PR)	6 (4,9%)	6 (4,9%)	bd	43 (17,3%)	46 (18,5%)
VGPR+ (sCR+CR+VGPR)	69 (56,1%)	69 (56,1%)	bd	bd	33 (13,3%)
Odsetek odpowiedzi całkowitych (sCR+CR), n (%) [95% CI]	43 (35,0%) [bd]	44 (35,8%) [27,3; 44,9]	46 (37,4%)	bd	1 (0,4%)
Czas do pierwszej odpowiedzi (miesiące) - mediana, zakres	N=75 ^{***} 1,2 (0,9; 7,4) ^{^^}	N=75 ^{***}	bd	1,9 [0,7; 9,5]	1,9 [0,7; 25,8]

	MagnetisMM-3 - ELR*, N=123			LocoMMotion - koszyk, N=248	
Punkt końcowy	Lesokhin 2023 (publikacja główna)	EMA raport~	Tomasson 2023 (plakat konferencyjny)	Mateos 2022 (publikacja główna) ^{ff}	Mateos 2024 / Moreau 2023
		1,22 (0,9; 7,4)			
Czas trwania odpowiedzi (DOR) (miesiące) - mediana [95% CI]	N=75*** NR (NE, NE)	N=75*** NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	7,4 [4,7; 12,5]	7,4 [4,9; 11,1] ^{fff}
• Odsetek po 6 miesiącach [95% CI]	bd	89,1 (79,5; 94,4)	bd	bd	bd
• Odsetek po 9 miesiącach [95% CI]	bd	80,7 (69,5; 88,1)	bd	bd	bd
• Odsetek po 12 miesiącach [95% CI]	bd	74,3 (62,3; 83,0)	bd	bd	bd
• Odsetek po 15 miesiącach [95% CI]	71,5 [58,8; 80,9] ^{^^^}	70,8 (58,2; 80,2)	bd	bd	bd
• Odsetek po 18 miesiącach [95% CI]	bd	bd	68,8% [56,5; 78,2]	bd	bd
Odsetek ujemnego wyniku MRD**, u pacjentów, u których uzyskano CR lub sCR i ocenianych pod kątem MRD, n (%)	N=29 [^] 26 (89,7%)	N=29 [^] 26 (89,7%)	N=30 [^] 27 (90%)	bd	bd
Czas do odpowiedzi CR (miesiące) - mediana, zakres	6,1 (1,2; 14,3)	bd	bd	czas do najlepszej odpowiedzi 2,4 [0,7; 12,2]	czas do najlepszej odpowiedzi 2,4 [0,7; 25,8]
DOCR u pacjentów z ≥CR	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	bd	bd
• Odsetek ≥CR po 9 miesiącach [95% CI]	89,0% [69,6; 96,4]	bd	bd	bd	bd
• Odsetek DOCR po 15 miesiącach [95% CI]	bd	bd	89,1% [73,3; 95,8]	bd	bd

bd - brak danych; CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); NE - nie do oszacowania (ang. *not estimable*); MRD - minimalna choroba resztkowa (ang. *minimal residual disease*); wyniki dla PROs zebrano w rozdz. 5.5;

* kohorta A, tj. pacjenci, których nie stosowano wcześniej terapii ukierunkowanej na BCMA; ** przy progu 10^{-5} , test diagnostyczny clonoSEQ, oparty na metodzie sekwencjonowania nowej generacji (*Adaptive Biotechnologies*); *** liczba pacjentów, u których uzyskano odpowiedź; [^] liczba pacjentów (z pacjentów, u których uzyskano CR i sCR) ocenianych pod kątem MRD; ^{^^}; ^{^^^} 89,2% [95% CI: 73,5-95,8] u pacjentów z ≥CR; [#] u pacjentów z ≥CR 89,5% [74,3; 95,9]; ^{##} u pacjentów z ≥CR 92,6% [78,7;

97,6]; ### wg BICR; 50 pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź według BICR, przeszło na dawkowanie co dwa tygodnie (na co najmniej 6 miesięcy przed datą odcięcia), a u 40 (80,0%) odpowiedź poprawiła się lub utrzymała przez ≥ 6 miesięcy po zmianie, przy czym pogłębienie odpowiedzi zaobserwowano u 40,0% pacjentów (w tym 38,0%, którzy poprawili swoją odpowiedź na \geq CR); z pozostałych 20,0% u 2 (4,0%) stwierdzono chorobę Parkinsona, 3 (6,0%) zmarło, a 5 (10,0%) trwale przerwało leczenie elranatamabem w odpowiedzi na leczenie; - w związku ze zbliżoną okresem obserwacji i wynikami przedstawionymi w raporcie EMA (i abstrakcie konferencyjnym Tomasson 2023b) do tych w publikacji pełnotekstowej, nie opisywano tych wyników w kolejnych rozdziałach oraz nie dodawano wykresów odpowiedzi, PFS, OS, które byłyby zbliżone do zamieszczonych z publikacji;

-- wyniki dostępne jedynie w abstrakcie konferencyjnym Moreau 2023; ^J 13 pacjentów (5,2%) uzyskało minimalną odpowiedź, u 77 pacjentów (31,0%) choroba była stabilna, a u 46 pacjentów (18,5%) choroba postępowała, 38 (15,3%) pacjentów uznano za niekwalifikujących się do oceny, z czego 14 było spowodowane śmiercią pacjentów (< 2 miesiące po rozpoczęciu terapii SOC), a 12 przerwaniem lub zmianą terapii SOC (najczęściej z powodu szybkiego postępu choroby, na podstawie analizy badacza); ^{JJ} U pacjentów, którzy nie osiągnęli VGPR, mediana DOR wyniosła 4,5 miesiąca [95%CI: 3,5; 7,3], mediana PFS wyniosła 3,9 miesiąca [95%CI: 3,4; 4,6] i mediana OS wyniosła 10,9 miesiąca [95%CI: 8,4; 14,2]. W przypadku 31 pacjentów, którzy osiągnęli VGPR lub więcej, mediana DOR ([95%CI: 7,7; NE] i mediana OS [95%CI: NE; NE] nie była możliwa do oszacowania, a mediana PFS nie została osiągnięta [95%CI: 8,54; NE]. U pacjentów, którzy na początku badania wykazywali oporność na leczenie w trzech klasach (n = 183), ORR wynosił 25,1% [95%CI: 19,0; 32,1], mediana DOR wyniosła 4,5 miesiąca [95%CI: 3,7; NE], mediana PFS wyniosła 3,9 miesiąca [95%CI: 3,4; 4,6] i mediana OS wynosząca 11,1 miesiąca [95%CI: 8,8; 14,2]. U pacjentów, którzy nie wykazywali oporności na leczenie w trzech klasach (n = 65), ORR wynosił 43,1% [95%CI: 30,8; 56,0], mediana DOR wyniosła 9,1 miesiąca [95%CI: 7,3; NE], mediana PFS wyniosła 8,2 miesiąca [95%CI: 5,7; 12,0], a mediany OS nie można było oszacować [95%CI: 12,4; NE]. Ponadto w abstraktach konferencyjnych Delforge 2022a i Delforge 2022b (data odcięcia jak w publikacji) podano wyniki dla jakości życia - średnia zmiana (liczona metodą najmniejszych kwadratów) [95%CI] od wartości początkowych wyniosła (ocena w grupie 172 chorych) 1,9 [-1,4; 5,5] dla ogólnego stanu zdrowia; większość pacjentów nie osiągnęła znaczącej poprawy w wynikach PRO, zgodnie z minimalnie istotną różnicę wynoszącą 10 punktów w średnim wyniku; ^{JJJ} wg Moreau 2023; w Mateos 2024 podzielone na DOR u chorych, którzy nie osiągnęli VGPR+ - 4,7 mies. i DOR u chorych, którzy osiągnęli VGPR+ - 13,1 mies.; w przypadku daty odcięcia z Mateos 2024 średnia zmiana (liczona metodą najmniejszych kwadratów) [95%CI] od wartości początkowych wyniosła (ocena w grupie 210 chorych) 2,2 [-0,7; 5,1] dla ogólnego stanu zdrowia; prawie połowa pacjentów (98, 46,7%) osiągnęła znaczącą poprawę w wynikach PRO, zgodnie z minimalnie istotną różnicę wynoszącą 10 punktów w średnim wyniku.

5.1 Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Przeżycie wolne od progresji w badaniu MagnetisMM-3 zdefiniowano jako czas od podania pierwszej dawki ELR do momentu potwierdzenia progresji choroby, zgonu lub cenzury danych¹⁴, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej.

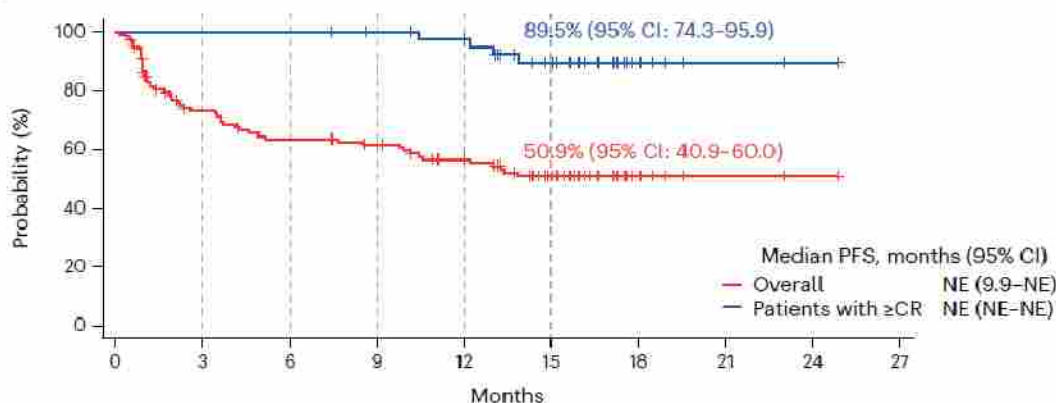
Mediana PFS dla ELR wyniosła 17,2 [95%CI: 9,8; NE] mies. przy dłuższej obserwacji (dla wcześniejszych dat odcięcia, w tym z publikacji pełnotekstowej, nie została osiągnięta - NE [9,9, NE], 70 [56,9%] pacjentów było ocenianych w momencie odcięcia danych w publikacji pełnotekstowej).

W badaniu LocoMMotion mediana PFS dla koszyka terapii wyniosła jedynie 4,6 [95%CI: 3,9; 5,6] mies. (obie daty odcięcia).

PFS dla ELR w 15 mies. w badaniu MagnetisMM-3 wyniosło ponad 50% (u pacjentów z \geq CR prawie 90%), podczas gdy dla koszyka terapii w badaniu LocoMMotion PFS wyniosło jedynie ok. 20% w 12 mies. i ok. 10% w 24 mies.

Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS z włączonych badań przedstawiono na poniższych wykresach.

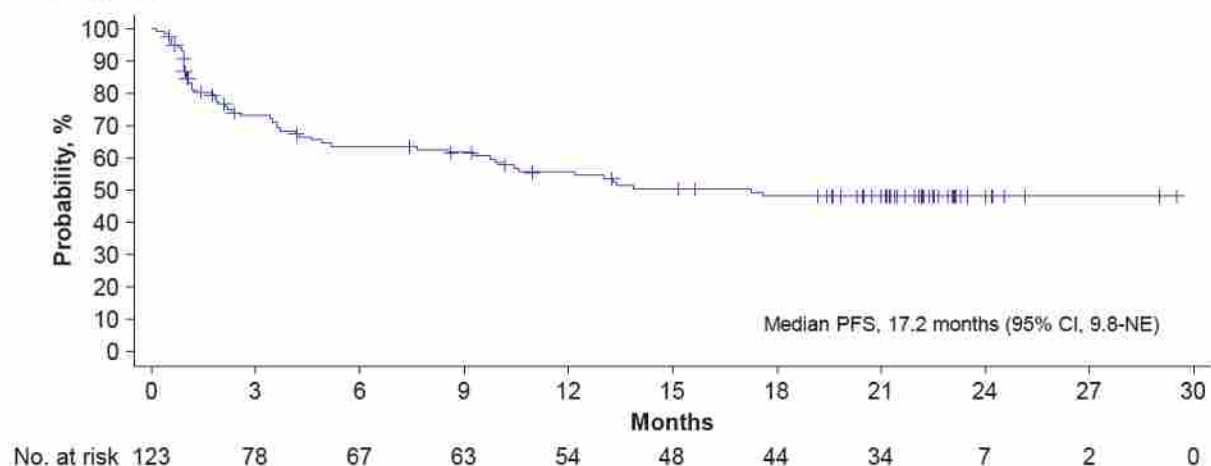
Ryc 1. Analiza skuteczności w badaniu MagnetisMM-3 (Lesokhin 2023): KM dla przeżycia wolnego od progresji*.



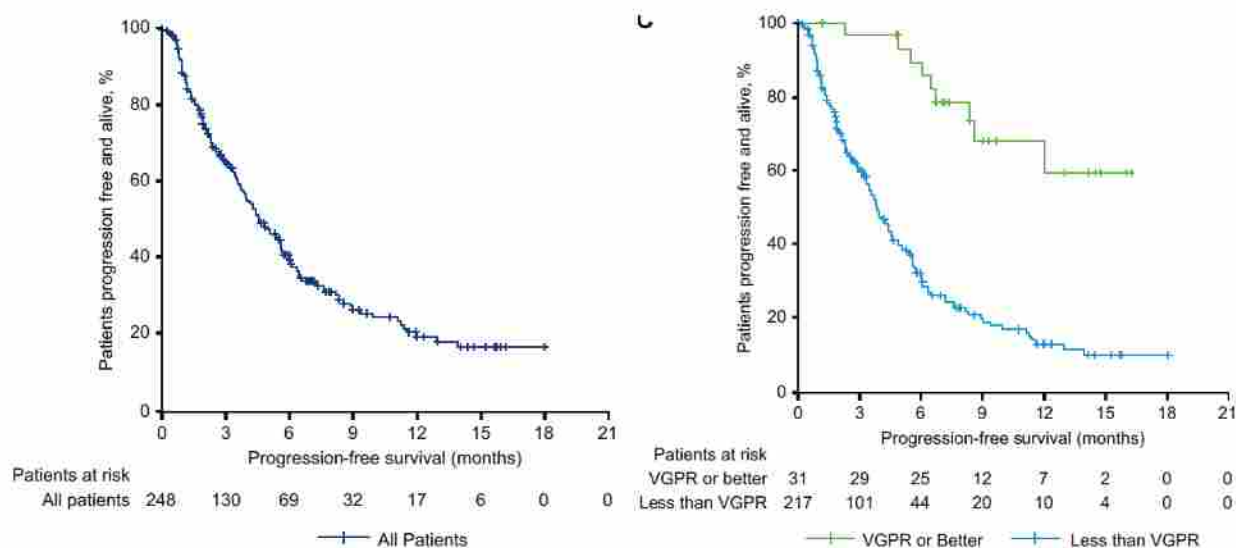
KM - Kaplan-Meier; NE - nie do oszacowania; * PFS w całej populacji (czerwona linia) i u 43 pacjentów z \geq CR (niebieska linia); kreski wskazują ocenzone dane.

¹⁴ pacjentów cenzurowano przy ostatniej ważnej ocenie przed (1) rozpoczęciem leczenia nowym lekiem przeciwnowotworowym lub (2) dwiema kolejnymi nieudanymi ocenami skuteczności przed zdarzeniem; pacjenci, o których nie wiadomo, że zmarli, zostali ocenieni w dniu ostatniego kontaktu

Ryc 2. Analiza skuteczności w badaniu MagnetisMM-3 (Tomasson 2023): KM dla przeżycia wolnego od progresji.

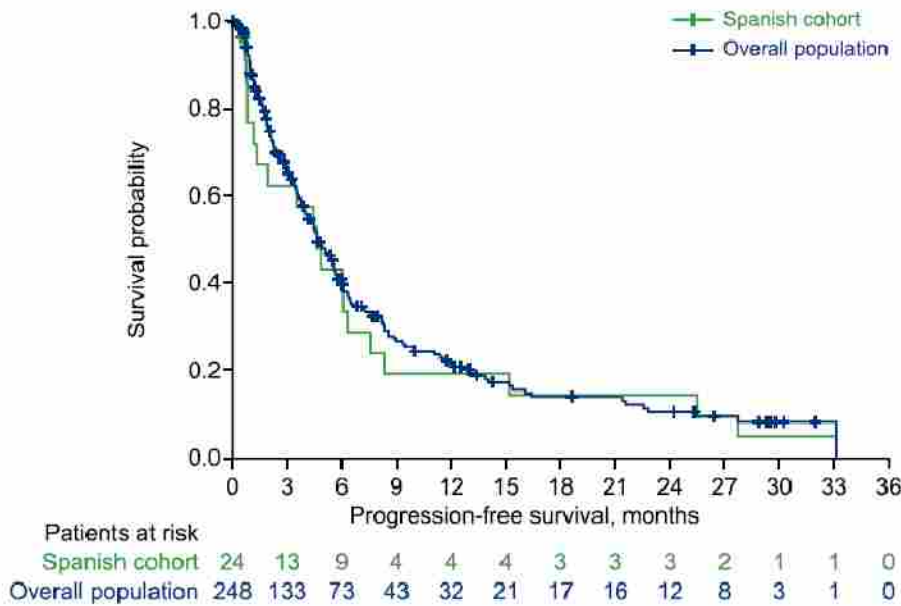


Ryc 3. Analiza skuteczności w badaniu LocoMMotion (Mateos 2023): KM dla przeżycia wolnego od progresji*.



*wg RCC; wykres po lewej dotyczy wszystkich pacjentów, wykres pop rawej - pacjentów, którzy osiągnęli VGPR+ i tych, którzy nie osiągnęli VGPR+.

Ryc 4. Analiza skuteczności w badaniu LocoMMotion (Mateos 2024): KM dla przeżycia wolnego od progresji.



kohorta hiszpańska nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy.

5.2 Przeżycie całkowite (OS)

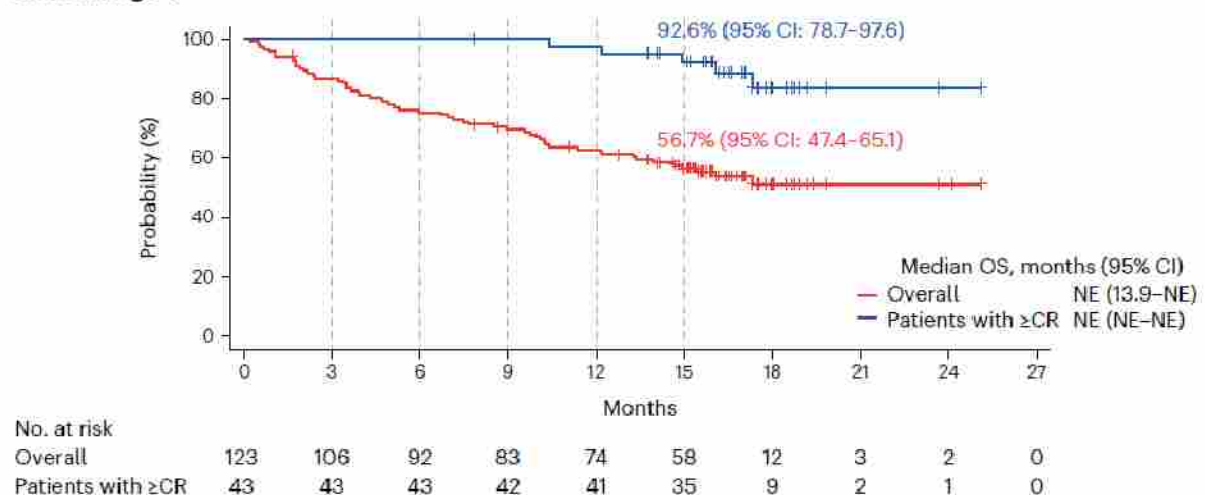
Mediana OS dla ELR wyniosła 21,9 [95%CI: 13,4; NE] mies. przy dłuższej obserwacji (dane niedojrzałe, ponieważ ponad 50% pacjentów nadal podlega cenzurze; dla wcześniejszych dat odcięcia, w tym z publikacji pełnotekstowej, nie została osiągnięta - NE [95%CI: 13,9, NE]).

W badaniu LocoMMotion mediana OS dla koszyka terapii wyniosła jedynie 13,8 [95%CI: 10,8; 17,0] mies. (a dla wcześniejszej daty odcięcia 12,4 [95%CI: 10,28; NE] mies.).

OS dla ELR w 15 mies. w badaniu MagnetisMM-3 wyniosło ponad 56% (a u pacjentów z \geq CR ponad 90%), podczas gdy dla koszyka terapii w badaniu LocoMMotion OS wyniosło ponad 50% w 12 mies. i ponad 30% w 24 mies.

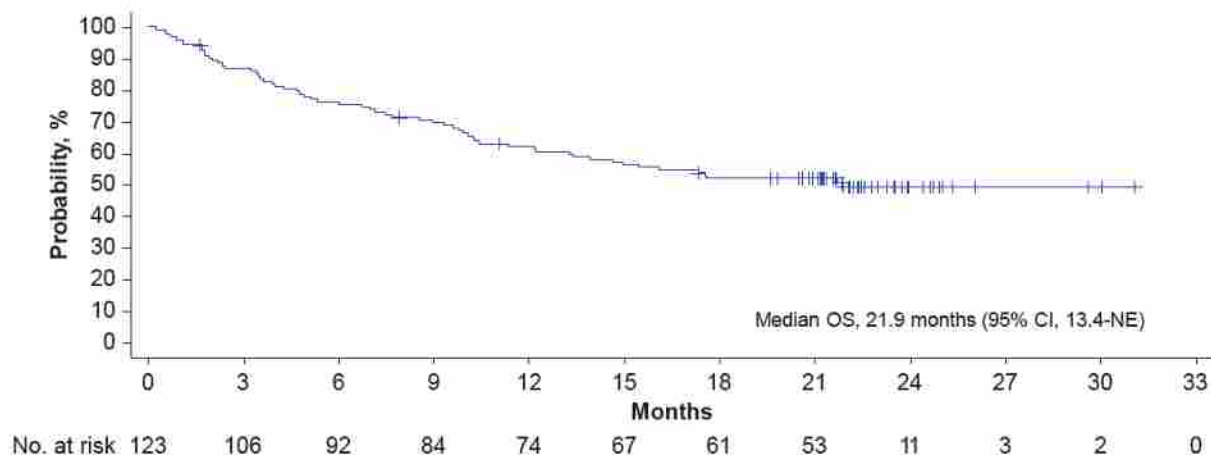
Krzywe Kaplana-Meiera dla OS z włączonych badań przedstawiono na poniższych wykresach.

Ryc 5. Analiza skuteczności w badaniu MagnetisMM-3 (Lesokhin 2023): KM dla przeżycia całkowitego*.

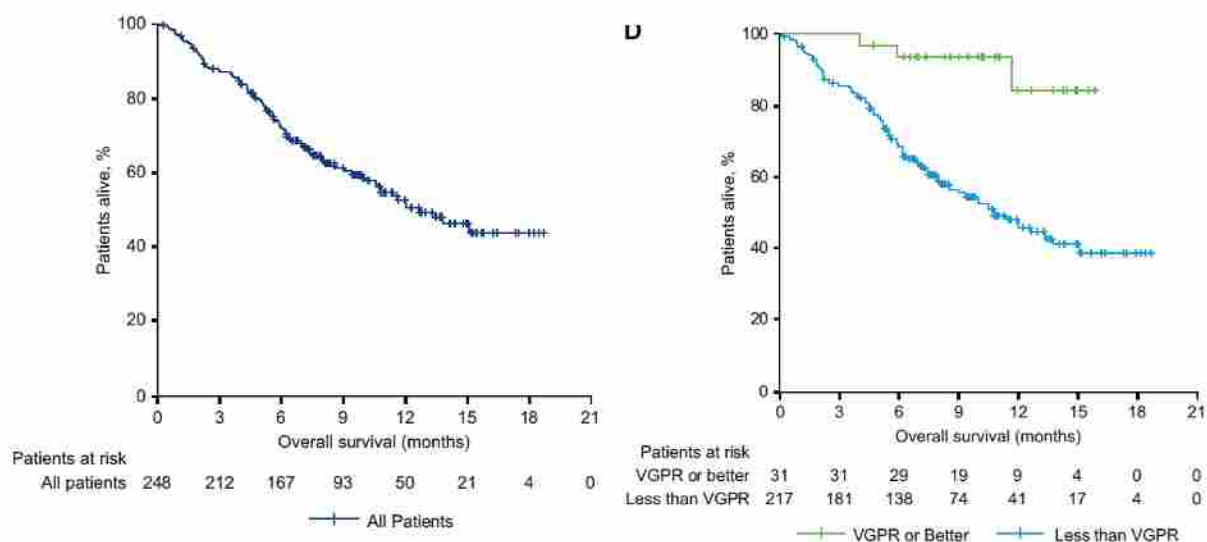


KM - Kaplan-Meier; NE - nie do oszacowania; * OS w całej populacji (czerwona linia) i u 43 pacjentów z \geq CR (niebieska linia); kreski wskazują ocenzone dane.

Ryc 6. Analiza skuteczności w badaniu MagnetisMM-3 (Tomasson 2023): KM dla przeżycia całkowitego.

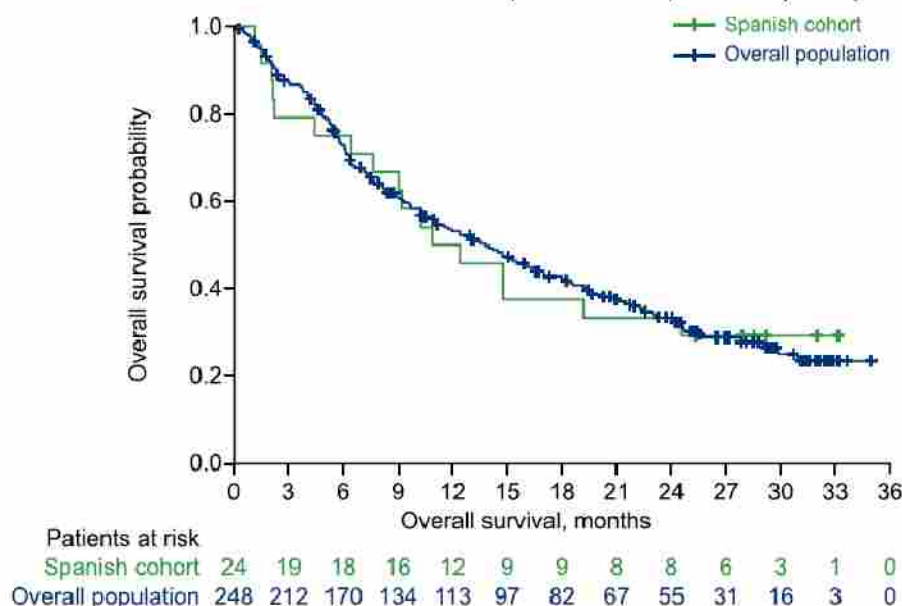


Ryc 7. Analiza skuteczności w badaniu LocoMMotion (Mateos 2023): KM dla przeżycia całkowitego*.



*wg RCC; wykres po lewej dotyczy wszystkich pacjentów, wykres po prawej - pacjentów, którzy osiągnęli VGPR+ i tych, którzy nie osiągnęli VGPR+.

Ryc 8. Analiza skuteczności w badaniu LocoMMotion (Mateos 2024): KM dla przeżycia całkowitego.



kohorta hiszpańska nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy.

5.3 Odpowiedź na leczenie

5.3.1 Odsetki odpowiedzi

Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu MagnetisMM-3, jakim był odsetek potwierdzonych obiektywnych odpowiedzi (sCR+CR+VGPR+PR - tj. odpowiedź częściowa lub lepsza zgodnie z kryteriami IMWG) w niezależnym, zaślepionym, centralnym przeglądzie, wyniósł 61,0% (75/123 [95%CI: 51,8; 69,6] niezależnie do daty odcięcia).

Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu LocoMMotion, jakim była ogólna odpowiedź na leczenie (tj. odpowiedź częściowa lub lepsza zgodnie z kryteriami IMWG) według komisji oceny odpowiedzi, wyniósł jedynie ok. 30% (29,8% [95%CI: 24,2; 36,0] dla daty odcięcia z publikacji pełnotekstowej Mateos 2022 oraz 31,9% [95%CI: 26,1; 38,0] dla daty odcięcia z publikacji pełnotekstowej Mateos 2024/z abstraktu Moreau 2023).

Odsetek odpowiedzi całkowitych (sCR+CR) w badaniu MagnetisMM-3 wyniósł $\geq 35,0\%$ (20% CR i 15% sCR; 35,0% dla daty odcięcia z publikacji Lesokhin 2023, 35,8% dla daty odcięcia z raportu EMA i 37,4% dla daty odcięcia z plakatu Tomasson 2023). W badaniu LocoMMotion odsetek odpowiedzi całkowitych (sCR+CR) wyniósł $< 1\%$ (Mateos 2022; 0,4% wg Mateos 2024).

Bardzo dobrą odpowiedź częściową (VGPR) raportowano u ok. 20% chorych w badaniu MagnetisMM-3 (21,1% w publikacji Lesokhin 2023 i 20,3% w raporcie EMA), a w badaniu LocoMMotion jedynie u 12,1%/12,9% chorych (Mateos 2022/Mateos 2024).

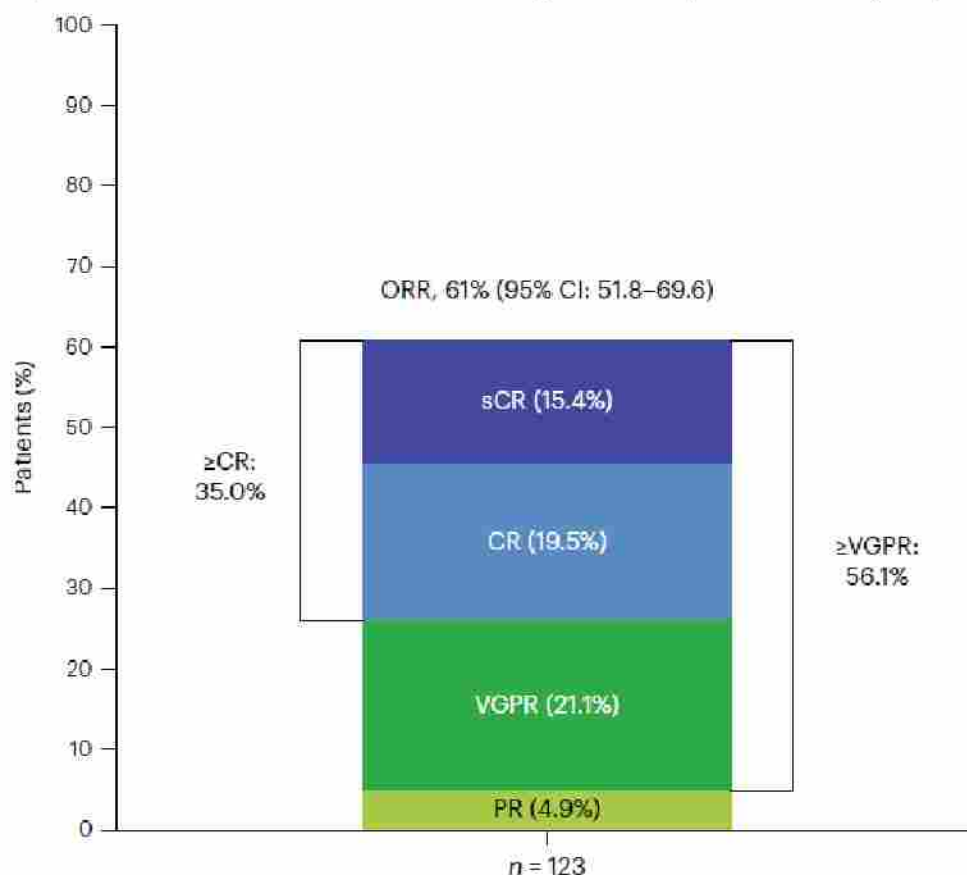
Z kolei odpowiedź częściową (PR) raportowano u 4,9% w badaniu MagnetisMM-3 (publikacja Lesokhin 2023 i raport EMA) i u 17,3%/18,5% w badaniu LocoMMotion (Mateos 2022/Mateos 2024).

Odsetek odpowiedzi VGPR+ (sCR+CR+VGPR) w badaniu MagnetisMM-3 wyniósł 56,1% (BGPR+ raportowano u 69 chorych; dane z Lesokhin 2023 i raportu EMA), a w badaniu LocoMMotion 13,3% (Mateos 2024).

W badaniu MagnetisMM-3 50 pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź (wg BICR), przeszło na dawkowanie co dwa tygodnie¹⁵ - u 40 (80,0%) z nich odpowiedź poprawiła się lub utrzymała przez ≥ 6 miesięcy (Lesokhin 2023).

Z biegiem czasu odpowiedzi pogłębiały się (Lesokhin 2023).

Ryc 9. Analiza skuteczności w badaniu MagnetisMM-3 (Lesokhin 2023): odpowiedź na leczenie*.

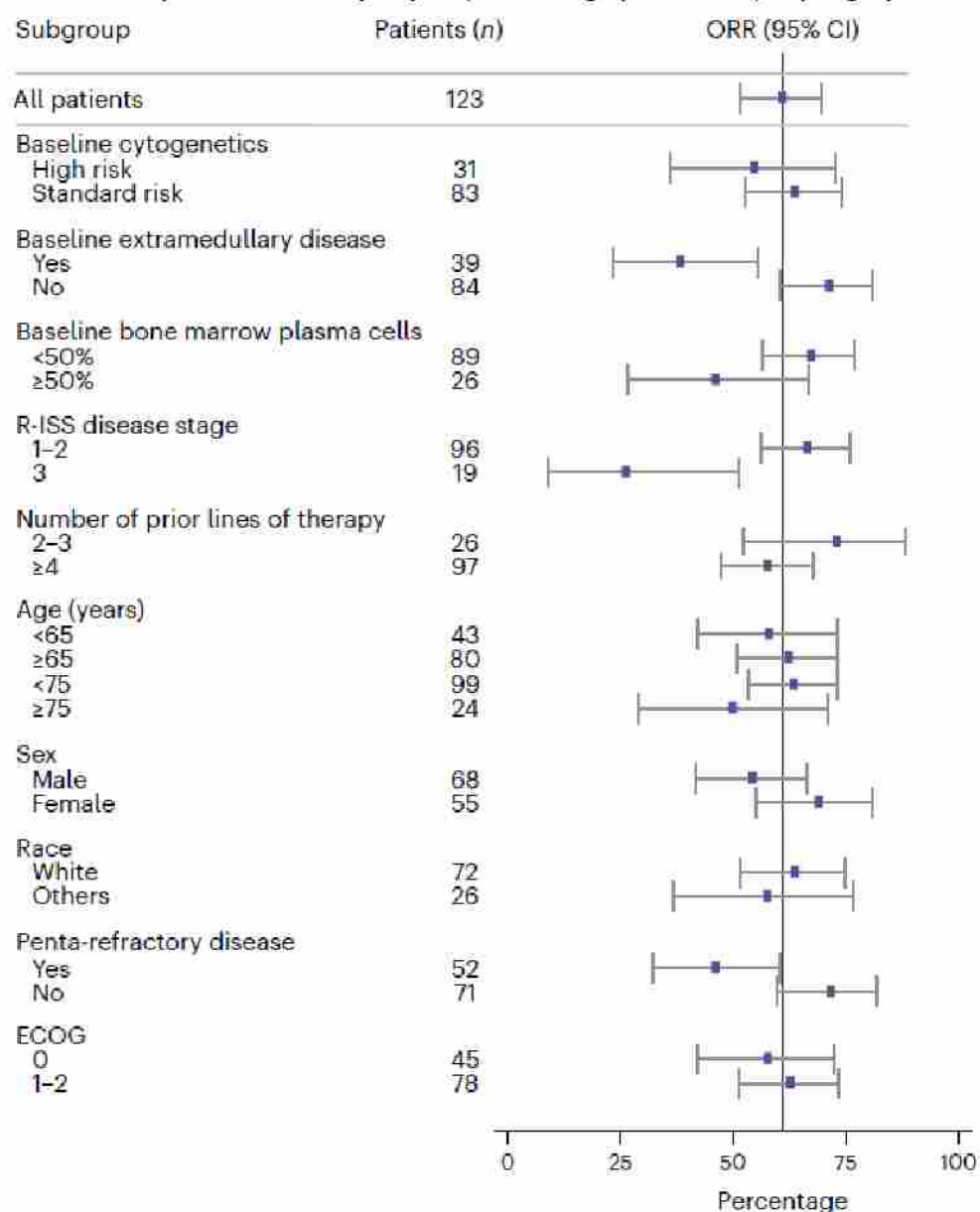


* oceniana przez BICR.

ORR w badaniu MagnetisMM-3 były wyższe u pacjentów z chorobą w stopniu I-II według R-ISS oraz u osób bez choroby pozaszpikowej lub choroby penta-opornej. Poza tym wskaźniki odpowiedzi były spójne we wszystkich podgrupach, w tym u pacjentów z co najmniej 50% komórek plazmatycznych szpiku kostnego na początku badania i u pacjentów z cytogenetyką wysokiego ryzyka (patrz wykres poniżej; Lesokhin 2023).

¹⁵ Wpływ zmiany z dawkowania co 2 tygodnie na skuteczność oceniano u osób odpowiadających na leczenie według BICR, które zmieniły dawkowanie na dawkowanie co 2 tygodnie ≥ 6 miesięcy przed datą odcięcia danych. Wykluczono pacjentów, u których w momencie zmiany leczenia wystąpiła odpowiedź badacza, ale nie według BICR, lub których możliwa obserwacja trwała < 6 miesięcy od momentu zmiany do momentu zakończenia zbierania danych. Pacjentów uznawano za odpowiadających na leczenie po zmianie leczenia, jeśli w ocenie stwierdzono, że odpowiedź wystąpiła ≥ 6 miesięcy po zmianie.

Ryc 10. Analiza skuteczności w badaniu MagnetisMM-3 (Lesokhin 2023): wykres typu *forest plot* dla odsetka odpowiedzi obiektywnych (ocenionego przez BICR) w podgrupach.



Niebieskie kwadraty oznaczają ORR, a wąsy wskazują 95% CI.

5.3.2 Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR)

Mediana czasu do pierwszej odpowiedzi wyniosła 1,2 mies. (zakres 0,9-7,4) dla ELR w badaniu MagnetisMM-3 (dla mediany obserwacji ok. 15 mies.; brak jest wyników z dłuższej obserwacji) oraz 1,9 mies. dla koszyka w badaniu LocoMMotion (mediana taka sama niezależnie od analizowanej daty odcięcia, zakres 0,7-9,5 mies. oraz 0,7-25,8 mies. dla mediany obserwacji odpowiednio ok. 11 mies. i ponad 26 mies.).

Mediana czasu do odpowiedzi CR wyniosła 6,1 mies. (zakres 1,2-14,3) dla ELR w badaniu MagnetisMM-3 (publikacja pełnotekstowa - mediana obserwacji ok. 15 mies.; brak jest wyników z dłuższej obserwacji), a mediana czasu do najlepszej odpowiedzi wyniosła 2,4 mies. dla koszyka w badaniu LocoMMotion (mediana taka sama niezależnie od analizowanej

daty odcięcia, zakres 0,7-12,2 mies. oraz 0,7-25,8 mies. dla mediany obserwacji odpowiednio ok. 11 mies. i ponad 26 mies.).

5.3.3 Czas trwania odpowiedzi (DOR)

Czas trwania odpowiedzi (dla pacjentów z potwierdzonymi obiektywnymi odpowiedziami) w badaniu MagnetisMM-3 zdefiniowano jako czas od pierwszej potwierdzonej odpowiedzi do momentu potwierdzenia progresji choroby, zgonu (z dowolnej przyczyny) lub cenzury danych¹⁶, w zależności od tego, która z przyczyn wystąpiła wcześniej.

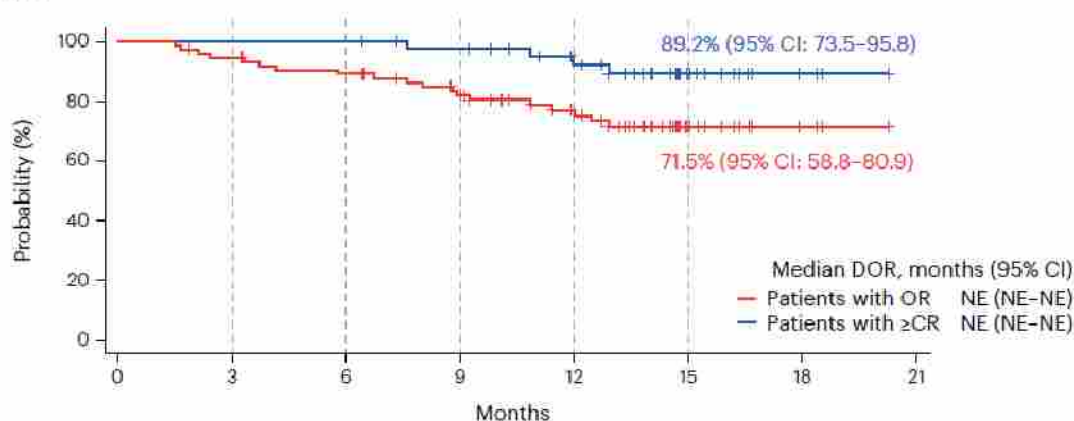
Nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi (DOR) i czasu trwania odpowiedzi całkowitej (DOCR) - dotyczy wszystkich dostępnych dat odcięcia. Dane nie są jeszcze dojrzałe, ponieważ >50% pacjentów oceniano przed 18 miesiącem (Tomasson 2023).

Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi po 15 mies. wyniosło ponad 70% przy medianie obserwacji ok. 15 mies. (71,5% [95%CI: 58,8; 80,9] w Lesokhin 2023 i 70,8% [95%CI: 58,2; 80,2] w raporcie EMA) a po 18 mies. - niecałe 70% (68,8% [95%CI: 56,5; 78,2] wg Tomassen 2023).

Odsetek \geq CR po 9 i 15 miesiącach wyniósł prawie 90%.

W badaniu LocoMMotion mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) wyniosła 7,4 miesiąca (mediana taka sama niezależnie od analizowanej daty odcięcia, [95%CI: 4,7; 12,5] w publikacji pełnotekstowej dla mediany obserwacji ok. 11 mies. i [95%CI: 4,9; 11,1] w doniesieniu konferencyjnym dla mediany obserwacji ponad 26 mies.).

Ryc 11. Analiza skuteczności w badaniu MagnetisMM-3 (Lesokhin 2023): KM dla czasu trwania odpowiedzi*.



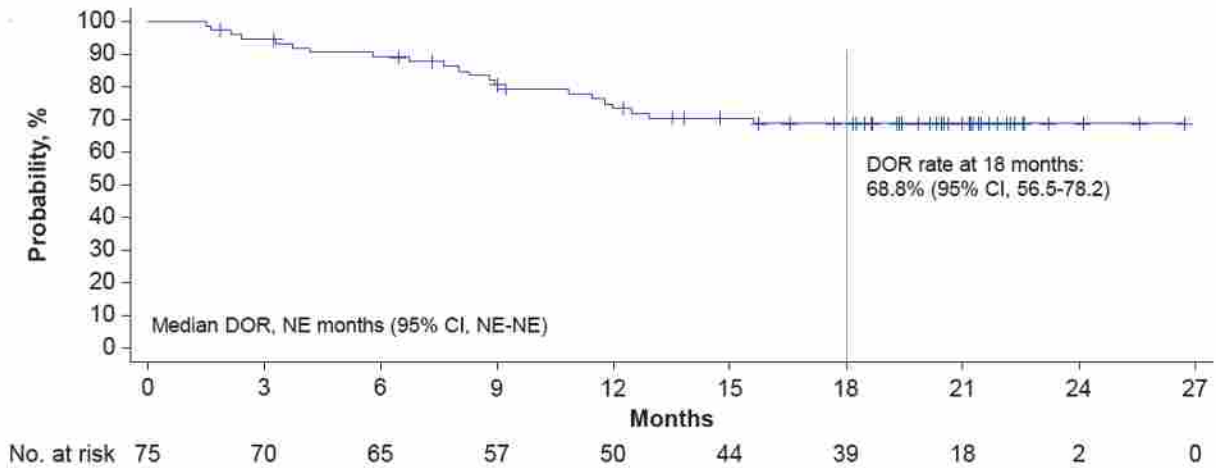
No. at risk

Patients with OR	75	70	65	56	42	14	3	0
Patients with \geq CR	43	43	43	40	33	14	3	0

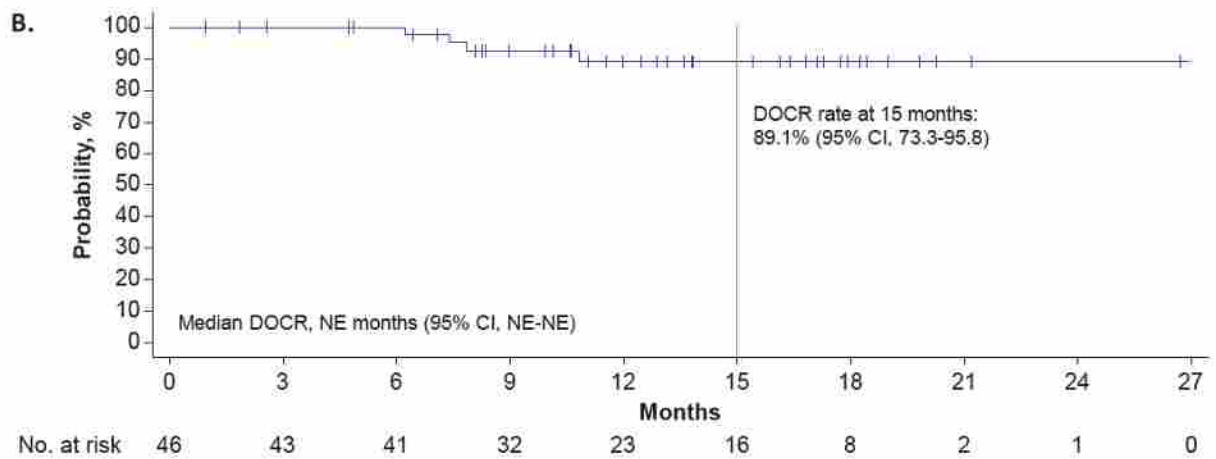
KM - Kaplan-Meier; NE - nie do oszacowania; * DOR u 75 pacjentów, którzy mieli obiektywną odpowiedź (OR; czerwona linia) i u 43 pacjentów, którzy mieli CR lub lepszą (\geq CR) (niebieska linia); kreski wskazują ocenzurowane dane.

¹⁶ pacjentów cenzurowano przy ostatniej ważnej ocenie przed (1) rozpoczęciem leczenia nowym lekiem przeciwnowotworowym lub (2) dwiema kolejnymi nieudanymi ocenami skuteczności przed zdarzeniem; pacjenci, o których nie wiadomo, że zmarli, zostali ocenieni w dniu ostatniego kontaktu

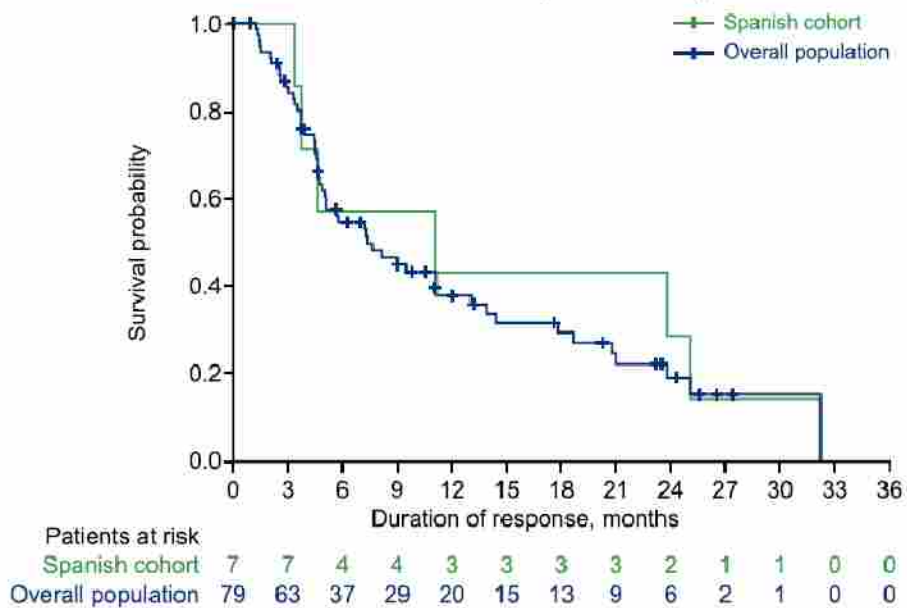
Ryc 12. Analiza skuteczności w badaniu MagnetisMM-3 (Tomasson 2023): KM dla DOR.



Ryc 13. Analiza skuteczności w badaniu MagnetisMM-3 (Tomasson 2023): KM dla DOCR.



Ryc 14. Analiza skuteczności w badaniu LocoMMotion (Mateos 2024): KM dla DOR.



kohorta hiszpańska nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy.

5.4 Odsetek ujemnego wyniku w zakresie minimalnej choroby resztkowej

Wskaźnik ujemnych wyników MRD zdefiniowano jako odsetek pacjentów z \geq CR i ujemnymi MRD od daty podania pierwszej dawki ELR do potwierdzonej PD, zgonu lub rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej.

Odsetek ujemnego wyniku MRD¹⁷, u pacjentów, u których uzyskano CR lub sCR i ocenianych pod kątem MRD wyniósł ok. 90% w badaniu MagnetisMM-3.

Punktu tego nie oceniano w badaniu LocoMMotion.

5.5 Wyniki zgłaszane przez pacjenta (PROs), dotyczące jakości życia i objawów choroby

PRO stanowiły eksploracyjny (ang. *exploratory*) punkt końcowy badania MagnetisMM-3. Wszystkie pomiary PRO były przeprowadzane elektronicznie dnia 1. i 15. (D1 i D15) pierwszych trzech cykli (C) oraz D1 każdego kolejnego cyklu do C12. Ogólny stan zdrowia specyficzny dla nowotworu oraz dane dotyczące QOL, funkcjonowania i objawów zostały ocenione przy użyciu kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 oraz QLQ-MY20 specyficznego dla szpiczaka. Odcięcie danych na temat jakości życia w badaniu MagnetisMM-3 nastąpiło 14 marca 2023 r., około 15 miesięcy po początkowej dawce ostatniego pacjenta. W badaniu MagnetisMM-3 zebrano ponadto dane dla skali ogólnego wrażenia zmiany w ocenie pacjenta (ang. *The Patient Global Impression of Change*, PGIC) i dla ogólnego wrażenia nasilenia w odczuciu pacjenta (ang. *Patient Global Impression of Severity*) odpowiednio w celu oceny ogólnego poczucia pacjenta dotyczącego zmiany w zakresie choroby od czasu rozpoczęcia leczenia lub postrzegania nasilenia choroby w określonym momencie. Te miary PRO umożliwiają również wdrożenie podejścia opartego na poprawie w stosunku do wartości początkowej (ang. *anchor-based*) w celu ustalenia i interpretacji klinicznie istotnych zmian w wynikach zgodnie z wytycznymi FDA (FDA 2014, Proskorovsky 2014) (Mohty 2024).

W przypadku badania LocoMMotion wyniki dotyczące PROs dostępne są w abstraktach konferencyjnych Delforge 2022a i Delforge 2022b (data odcięcia jak w publikacji Mateos 2022) dla mediany obserwacji 11,01 mies. oraz w publikacji Mateos 2024 (mediana obserwacji 26,4 mies. Ocenę jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia (ang. *Health-Related Quality of Life*, HRQoL) pacjentów (objawy, funkcjonowanie i ogólny dobrostan) oceniano za pomocą 3 kwestionariuszy dla efektów zgłaszanych przez pacjentów (PRO): kwestionariusz *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30-item* (EORTC QLQ-C30)¹⁸ (Aaronson 1993, Proskorovsky 2014), 4 pojedyncze pozycje z kwestionariusza *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Multiple Myeloma Questionnaire* (EORTC QLQ-MY20) (Cocks 2007), tj. modułu szpiczakowego EORTC (uczucie niepokoju lub pobudzenia, myślenie o chorobie, martwienie się śmiercią, martwienie się o zdrowie w przyszłości) oraz 5-wymiarowy 5-poziomowy

¹⁷ przy progu 10^{-5} , test diagnostyczny clonoSEQ, oparty na metodzie sekwencjonowania nowej generacji (*Adaptive Biotechnologies*)

¹⁸ Surowe wyniki EORTC QLQ-C30 zostały przekształcone do skali od 0 do 100.

kwestionariusz EuroQol do oceny użyteczności (EQ-5D-5L) (Proskorovsky 2014). HRQoL oceniano na początku badania, pierwszego dnia każdego cyklu leczenia, podczas wizyty kończącej leczenie oraz w okresie obserwacji (co 4 tygodnie) (Mateos 2024).

Opis skal

EORTC QLQ-C30 to zwalidowany kwestionariusz specyficzny dla nowotworów, obejmujący pięć skal funkcjonalnych (funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie w roli, funkcjonowanie poznawcze, emocjonalne i społeczne), jedną skalę ogólnego stanu zdrowia, trzy skale objawowe (ból, zmęczenie, nudności lub wymioty) oraz sześć pojedynczych pozycji (duszność, bezsenność, utrata apetytu, zaparcia, biegunka i problemy finansowe). Na lepszy stan zdrowia wskazują wyższe wyniki w pięciu skalach funkcjonalnych i ogólnej skali stanu zdrowia. I odwrotnie, wyższe wyniki na skali objawów wskazują na większy stopień nasilenia objawów (EMA 2023, Mohty 2024). W przypadku skal EORTC QLQ-C30 znacząca poprawa jest definiowana jako spadek względem wartości podstawowej o ≥ 10 punktów dla skal/pozycji objawów i wzrost o ≥ 10 punktów dla skal funkcjonalnych i ogólnego stanu zdrowia (Osoba 1998, Mateos 2024).

EORTC QLQ-MY20 to kwestionariusz specyficzny dla szpiczaka, przeznaczony do oceny objawów choroby, skutków ubocznych leczenia, postrzegania przyszłości i obrazu własnego ciała (Kumar 2016, Mohty 2024). Spadek wyników w domenie objawów choroby i domenie skutków ubocznych oraz wzrost wyników w domenie postrzegania przyszłości i obrazu własnego ciała wskazują na poprawę (Martin 2022, Mohty 2024). W przypadku EORTC QLQ-MY20 (4 osobne pozycje) znaczącą poprawę definiuje się jako spadek od wartości podstawowej o ≥ 10 punktów dla pozycji "niespokojny lub pobudzony" oraz wzrost o ≥ 10 punktów dla pozycji dotyczących postrzegania przyszłości (martwienie się o śmierć, martwienie się o zdrowie i myślenie o chorobie) (Sully 2019, Mateos 2024).

Kwestionariusz EQ-5D jest miarą stanu zdrowia oceniającą pięć domen (poruszanie się, samoobsługa, zwykłe czynności, ból oraz lęk lub depresja) (Forde 2023, Mohty 2024). Znacząca zmiana nie jest zdefiniowana dla parametrów EQ-5D-5L (Mateos 2024).

Wyniki - badanie MagnetisMM-3

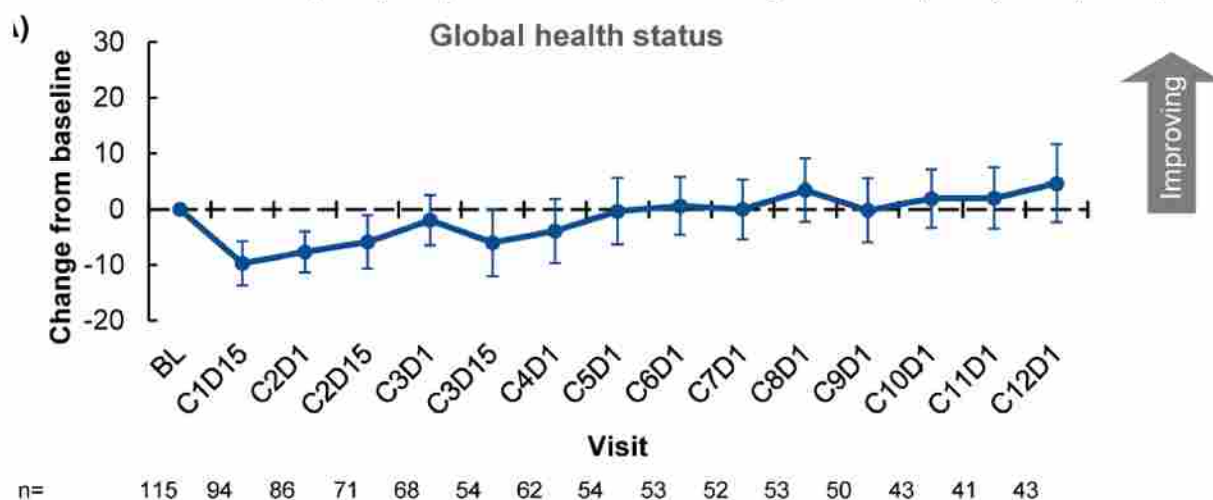
QLQ-30

W badaniu MagnetisMM-3 obserwowano przejściowe pogorszenie średniego wyniku oceny ogólnego stanu zdrowia (w kwestionariuszu EORTC QLQ-30) w odniesieniu do wartości początkowych do C2D15 (średnia zmiana¹⁹ = -5,9 [95%CI: -10,7; -1,1]), po którym miała miejsce poprawa do poziomów początkowych w C3D1, która utrzymywała się do C12D1.

W badaniu MagnetisMM-3 obserwowano istotne (tj. 95% CI nie przekroczył zera) zmniejszenie bólu, począwszy od C4D1 (-6,7 [95%CI: -13,0; -0,4]), które utrzymywało się do C12D1.

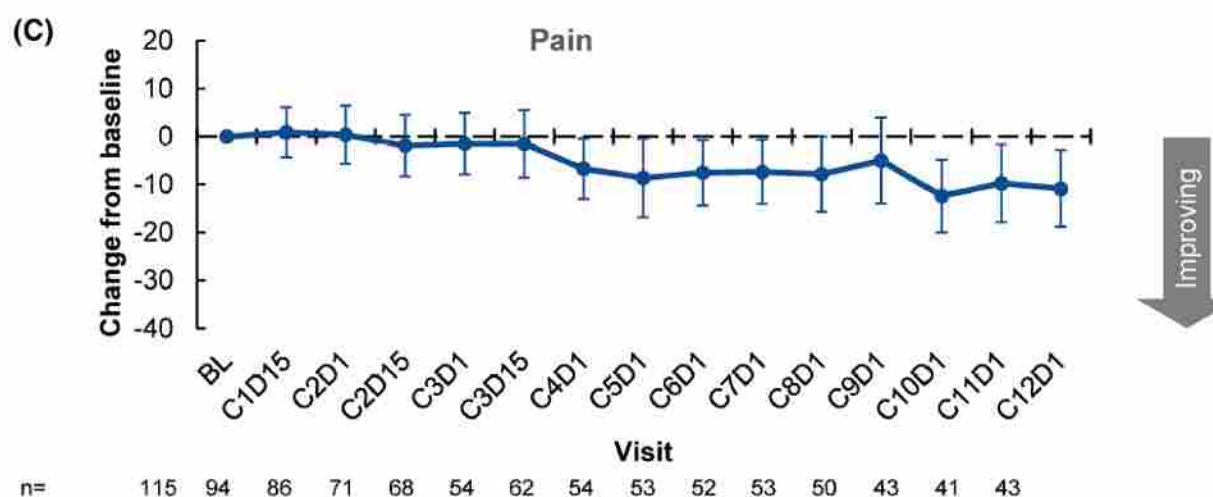
¹⁹ wg LSM - średnia szacowana metodą najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean*)

Ryc 15. Średnia zmiana oceny ogólnego stanu zdrowia wg EORTC QLQ-C30 na kolejnych wizytach w stosunku do wartości początkowych dla ELR w badaniu MagnetisMM-3 (N=116, Mohty 2024).



BL - wartość początkowa (ang. *baseline*); C - cykl (ang. *cycle*); D - dzień (ang. *day*).

Ryc 16. Średnia zmiana oceny bólu wg EORTC QLQ-C30 na kolejnych wizytach w stosunku do wartości początkowych dla ELR w badaniu MagnetisMM-3 (N=116, Mohty 2024).



BL - wartość początkowa (ang. *baseline*); C - cykl (ang. *cycle*); D - dzień (ang. *day*).

QLQ-MY20

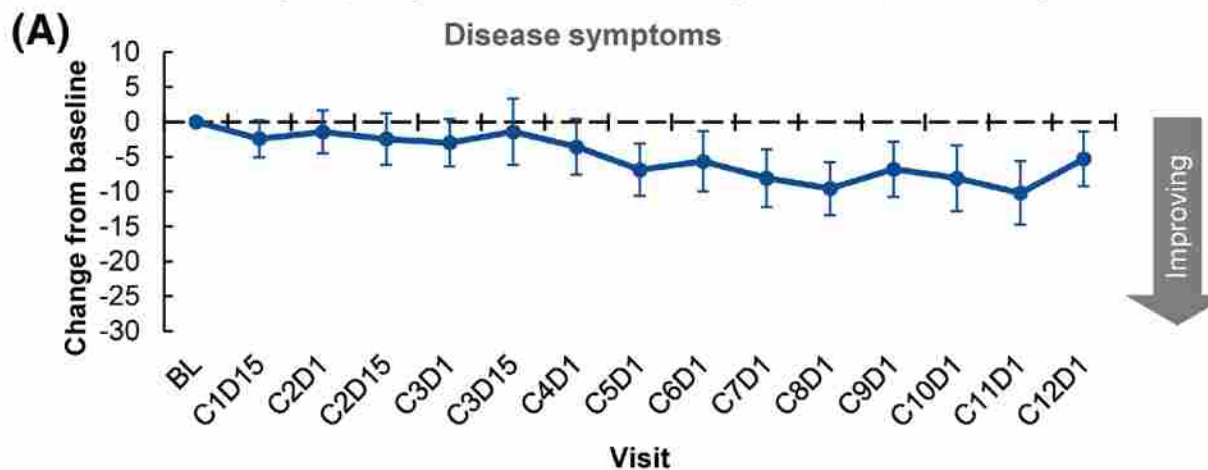
W badaniu MagnetisMM-3 wyniki kwestionariusza EORTC QLQ-MY20 specyficznego dla szpiczaka wskazywały na istotne zmniejszenie objawów choroby, począwszy od C5D1 (-6,9 [95%CI: -10,6; -3,1]), które utrzymywało się do C12D1.

W badaniu MagnetisMM-3 obserwowano przejściowe pogorszenie wyniku w domenie skutków ubocznych w stosunku do wartości początkowych do C2D15 (4,3 [95%CI: 1,4; 7,2]), po czym nastąpiła poprawa do poziomu wartości podstawowych w C3D1, która utrzymywała się do C12D1.

W badaniu MagnetisMM-3 obserwowano niewielkie zmiany w domenie postrzegania własnego ciała w trakcie cykli leczenia.

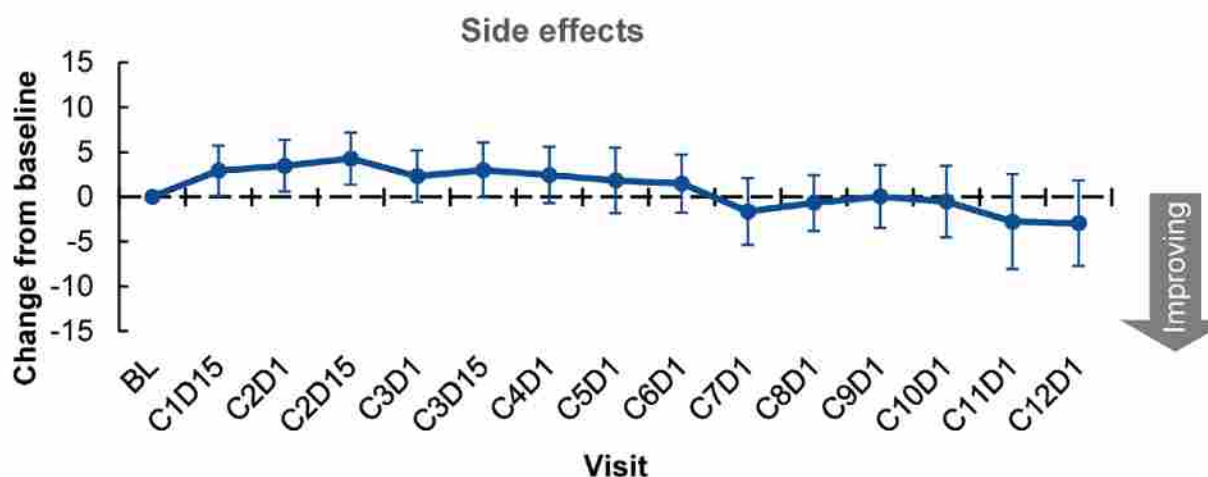
W przypadku domeny postrzegania przyszłości w badaniu MagnetisMM-3 znaczną poprawę wyników zaobserwowano już w C1D15 (5,2 [95%CI: 1,1; 9,2]); wyniki te ulegały dalszej poprawie lub utrzymywały się do C12D1.

Ryc 17. Średnia zmiana oceny objawów choroby wg EORTC QLQ-MY20 na kolejnych wizytach w stosunku do wartości początkowych dla ELR w badaniu MagnetisMM-3 (N=116, Mohty 2024).



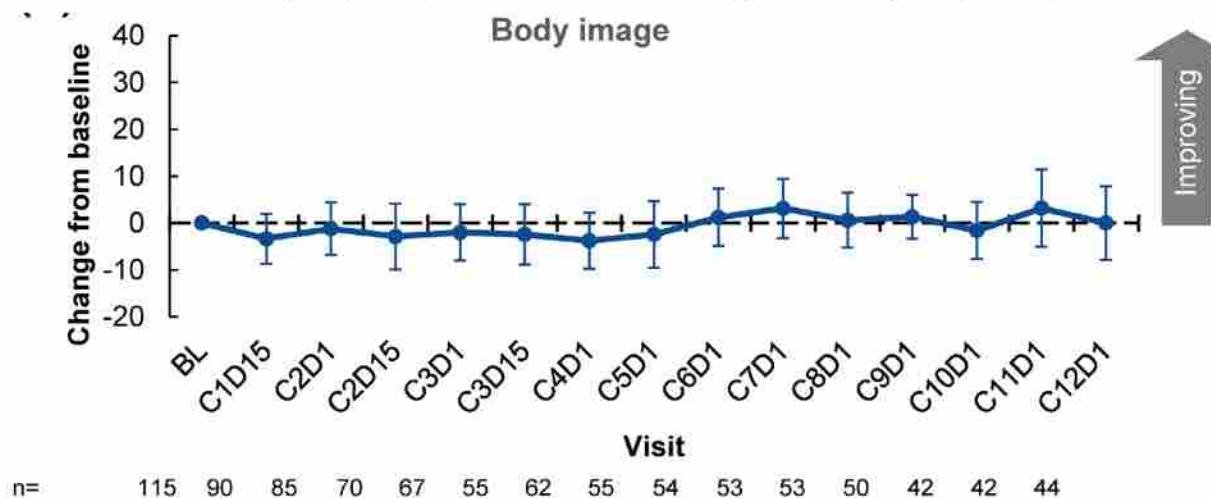
BL - wartość początkowa (ang. *baseline*); C - cykl (ang. *cycle*); D - dzień (ang. *day*).

Ryc 18. Średnia zmiana oceny efektów ubocznych wg EORTC QLQ-MY20 na kolejnych wizytach w stosunku do wartości początkowych dla ELR w badaniu MagnetisMM-3 (N=116, Mohty 2024).



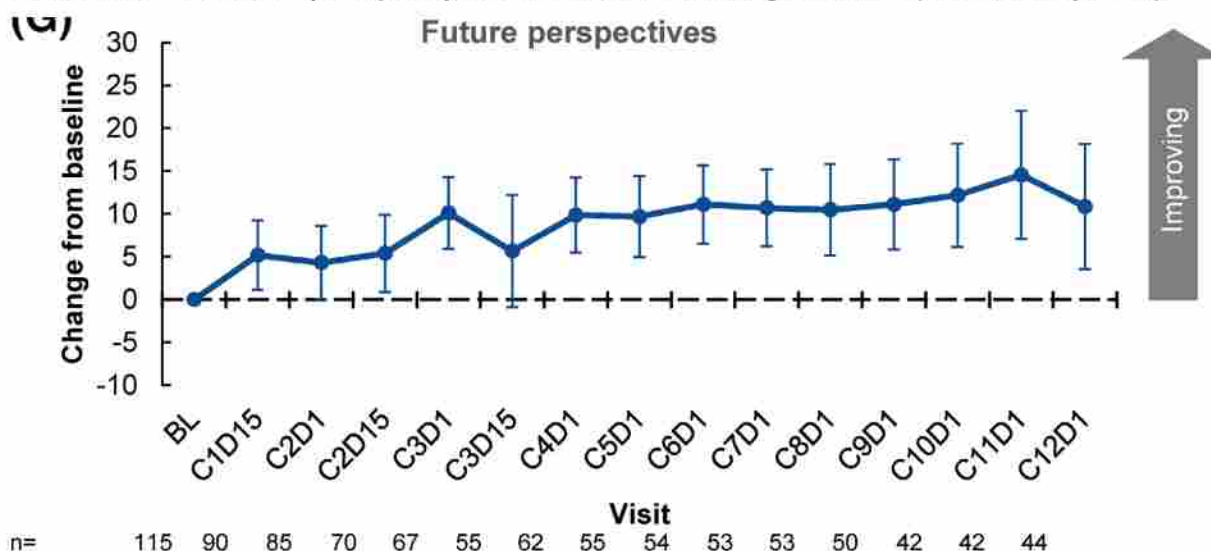
BL - wartość początkowa (ang. *baseline*); C - cykl (ang. *cycle*); D - dzień (ang. *day*).

Ryc 19. Średnia zmiana oceny wizerunku ciała wg EORTC QLQ-MY20 na kolejnych wizytach w stosunku do wartości początkowych dla ELR w badaniu MagnetisMM-3 (N=116, Mohty 2024).



BL - wartość początkowa (ang. *baseline*); C - cykl (ang. *cycle*); D - dzień (ang. *day*).

Ryc 20. Średnia zmiana oceny przyszłych perspektyw wg EORTC QLQ-MY20 na kolejnych wizytach w stosunku do wartości początkowych dla ELR w badaniu MagnetisMM-3 (N=116, Mohty 2024).

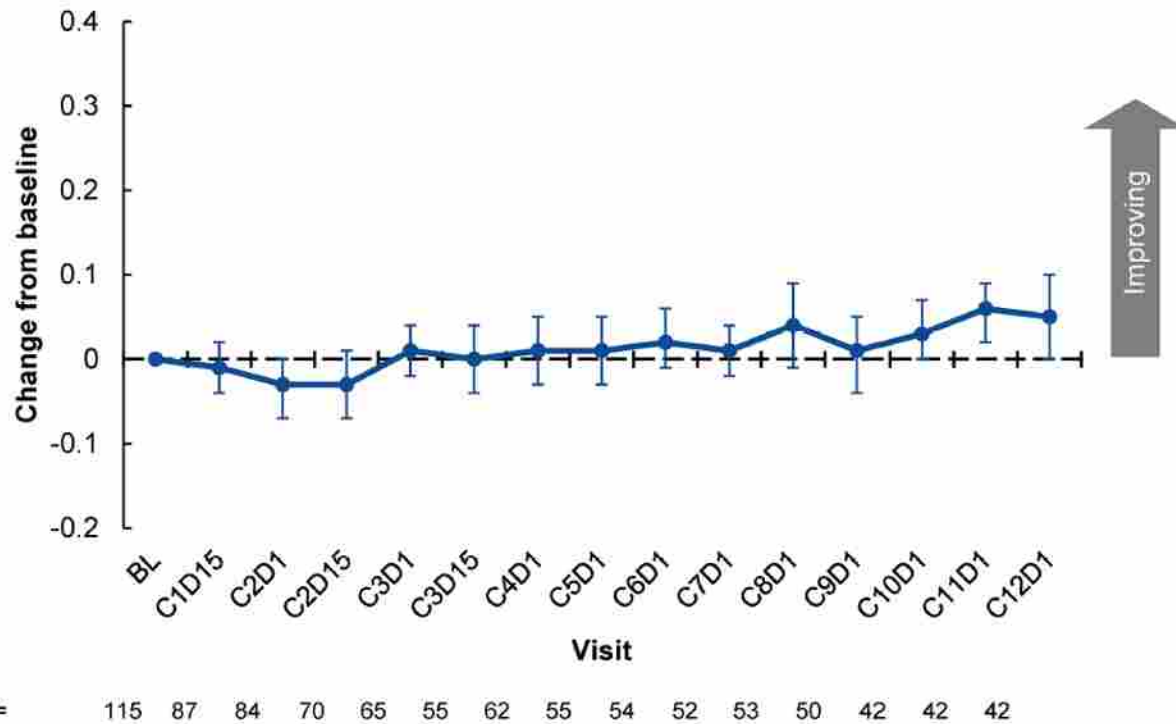


BL - wartość początkowa (ang. *baseline*); C - cykl (ang. *cycle*); D - dzień (ang. *day*).

EQ-5D

W badaniu MagnetisMM-3 ogólna ocena jakości życia (ang. *quality of life*, QOL), oceniana za pomocą kwestionariusza EQ-5D, pozostawała na poziomie początkowych wartości do C11D1, kiedy obserwowano niewielką poprawę utrzymującą się do C12D1.

Ryc 21. Średnia zmiana jakości życia wg EQ-5D na kolejnych wizytach w stosunku do wartości początkowych dla ELR w badaniu MagnetisMM-3 (N=116, Mohty 2024).

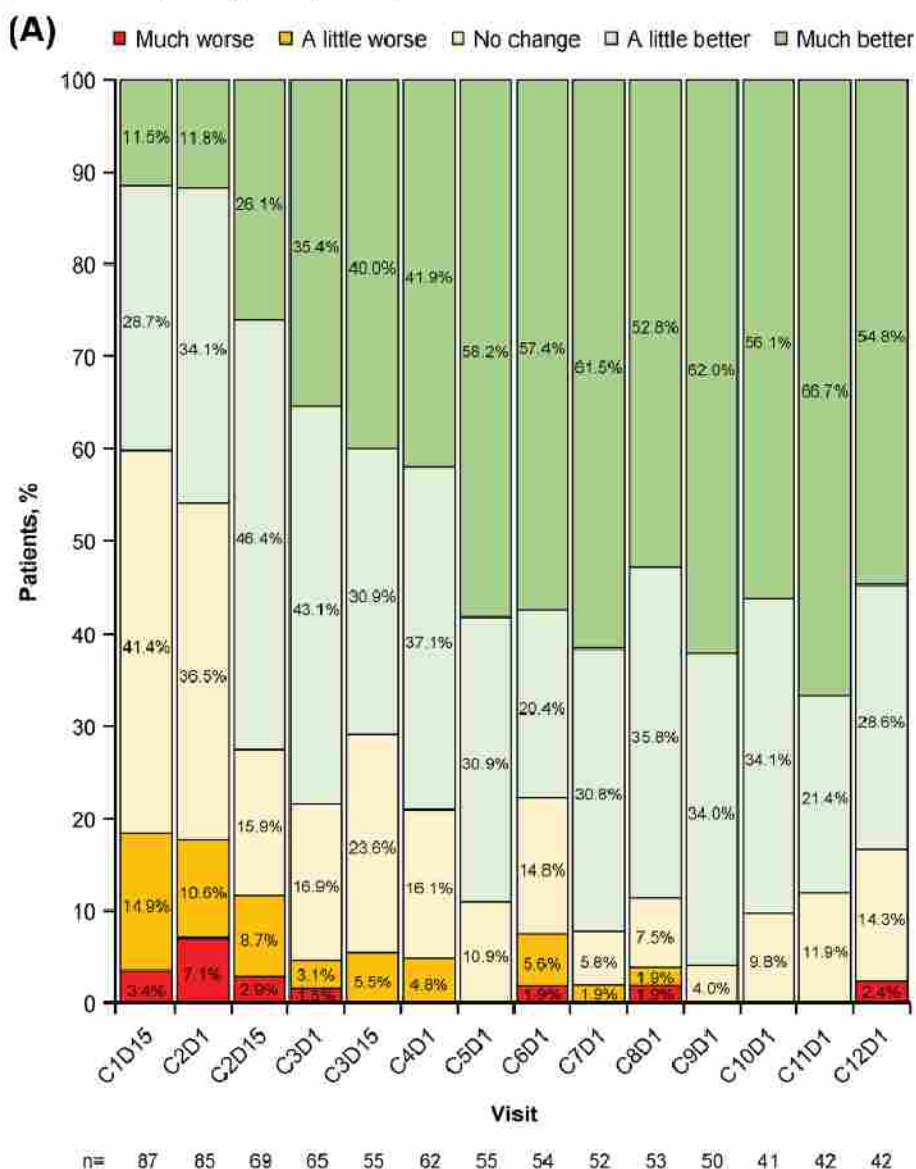


BL - wartość początkowa (ang. *baseline*); C - cykl (ang. *cycle*); D - dzień (ang. *day*).

PGIC

Do pierwszej oceny PGIC (C1D15) 40,2% pacjentów w badaniu MagnetisMM-3 zgłaszało poprawę w zakresie objawów choroby ("trochę lepiej" lub "znacznie lepiej"). Poprawa ta utrzymywała się do C5D1.

Ryc 22. Wrażenie zmian w chorobie po zastosowaniu elranatamabu na kolejnych wizytach w badaniu MagnetisMM-3 (N=116, Mohty 2024).



BL - wartość początkowa (ang. *baseline*); C - cykl (ang. *cycle*); D - dzień (ang. *day*).

Wyniki - badanie LocoMMotion

W badaniu LocoMMotion w przypadku mediany obserwacji wynoszącej ok. 11 mies. ocena ogólnego stanu zdrowia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 poprawiła się średnio o 1,9 [95%CI: -1,4; 5,5] (wynik nieistotny statystycznie). Większość pacjentów nie osiągnęła znaczącej poprawy w wynikach PROs, zgodnie z minimalnie istotną różnicą wynoszącą 10 punktów w średnim wyniku (Delforge 2022a i Delforge 2022b).- patrz tabele poniżej.

Tab. 31. Średnia zmiana (liczona metodą najmniejszych kwadratów) [95%CI] PROs w stosunku do wartości początkowych dla koszyka terapii w badaniu LocoMMotion - EORTC QLQ-C30 (N=172, Delforge 2022a, Delforge 2022b).

Punkt końcowy	LocoMMotion - koszyk, N=172	Interpretacja
Funkcjonowanie fizyczne	2,5 (-0,5; 5,5)	Wyższy wynik oznacza lepszy wynik
Ogólny stan zdrowia	1,9 (-1,4; 5,1)	Wyższy wynik oznacza lepszy wynik
Ocena bólu	-1,4 (-5,8; 2,9)	Wyższy wynik oznacza gorszy wynik
Objawy zmęczenia	-5,3 (-8,7, -1,8)	Wyższy wynik oznacza gorszy wynik
Niepokój lub pobudzenie	-2,6 (-6,8; 1,6)	Wyższy wynik oznacza gorszy wynik
Myślenie o chorobie	9,4 (4,9; 13,9)	Wyższy wynik oznacza lepszy wynik
Obawa, że się umrze	6,1 (1,9; 10,3)	Wyższy wynik oznacza lepszy wynik
Obawa o zdrowie	7,9 (3,5; 12,4)	Wyższy wynik oznacza lepszy wynik
Wizualna skala analogowa	2,4 (-0,2; 5,1)	Wyższy wynik oznacza lepszy wynik

Z kolei w przypadku mediany obserwacji wynoszącej ponad 26 mies. ocena ogólnego stanu zdrowia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 poprawiła się średnio o 2,2 [95%CI: -0,7; 5,1] (wynik nieistotny statystycznie) w odniesieniu do wartości początkowych, a ocena przyszłych perspektyw wg kwestionariusza EORTC QLQ-MY 20 o 8,7 [95%CI: 5,6; 11,7] (wynik istotny statystycznie) w badaniu LocoMMotion. Ocena jakości życia wg EQ-5D-5L poprawiła się średnio o 1,6 [95%CI: -0,7; 4,0] (wynik nieistotny statystycznie), ale indeks użyteczności wg EQ-5D-5L uległ pogorszeniu o -0,01 [95%CI: -0,03; 0,01] (wynik nieistotny statystycznie). Największą poprawę raportowano w odniesieniu do myślenia o chorobie i martwieniu się o zdrowie (wg EORTC QLQ-MY20) - patrz tabela poniżej.

Większość pacjentów nie osiągnęła znaczącej poprawy w wynikach PROs, zgodnie z minimalnie istotną różnicę wynoszącą 10 punktów w średnim wyniku (wyjątek stanowi ocena zmęczenia - 58,6% pacjentów osiągnęło poprawę w ocenie tego objawu). Poprawę w zakresie oceny ogólnego stanu zdrowia (wg EORTC QLQ-C30) osiągnęło 46,7% pacjentów - patrz kolejna tabela.

Tab. 32. Średnia zmiana (liczona metodą najmniejszych kwadratów) [95%CI] PROs w stosunku do wartości początkowych dla koszyka terapii w badaniu LocoMMotion - EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20 (4 pojedyncze domeny) i EQ-5D-5L (N=210, Mateos 2024).

Punkt końcowy	Średnia zmiana (95%CI)
Kwestionariusz EORTC QLQ-C30	
Ogólny stan zdrowia	2,2 (-0,7; 5,1)
Skale funkcjonalne	
Funkcjonowanie emocjonalne	0,6 (-2,3; 3,5)
Funkcjonowanie poznawcze	-1,9 (-4,8; 1,0)
Funkcjonowanie fizyczne	-0,7 (-3,4; 2,0)
Funkcjonowanie w roli	-2,9 (-7,2; 1,3)
Funkcjonowanie społeczne	-0,8 (4,7; 3,0)
Skale symptomatyczne	
Zmęczenie	-0,9 (-4,0; 2,2)
Zaparcia	-2,8 (6,3; 0,6)

Punkt końcowy	Średnia zmiana (95%CI)
Skala bólu	-0,9 (-4,8; 2,9)
Bezsennaść	-0,8 (4,9; 3,4)
Duszności	2,1 (-1,8; 6,0)
Utrata apetytu	-4,0 (-7,7; -0,4)
Biegunka	5,8 (2,1; 9,4)
Nudności i wymioty	-0,7 (-2,7; 1,3)
Trudności finansowe	3,7 (0,6; 6,8)
Kwestionariusz EORTC QLQ-MY20	
Perspektywa na przyszłość	8,7 (5,6; 11,7)
Myślenie o chorobie	10,9 (6,9; 14,9)
Martwienie się o śmierć	4,4 (0,8; 8,0)
Martwienie się o zdrowie	10,6 (6,7; 14,5)
Niepokój lub pobudzenie	-3,2 (6,8; 0,5)
Kwestionariusz EQ-5D-5L	
Wizualna skala analogowa	1,6 (-0,7; 4,0)
Wartość użyteczności	-0,01 (-0,03; 0,01)

LS - metodą najmniejszych kwadratów (ang. *least squares*); wyższy wynik wskazuje na lepszy stan zdrowia w ogólnej skali zdrowia i funkcjonowania oraz większe nasilenie objawów w skali objawów.

Tab. 33. Pacjenci ze znaczącą poprawą w EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-MY20 (4 pojedyncze domeny) dla koszyka terapii w badaniu LocoMMotion, n (%) (N=210, Mateos 2024).

Punkt końcowy	Pacjenci z istotną poprawą, n (%)
Kwestionariusz EORTC QLQ-C30	
Ogólny stan zdrowia	98 (46,7)
Skale funkcjonalne	
Funkcjonowanie emocjonalne	87 (41,4)
Funkcjonowanie poznawcze	79 (37,6)
Funkcjonowanie fizyczne	89 (42,4)
Funkcjonowanie w roli	96(45,7)
Funkcjonowanie społeczne	102 (48,6)
Skale symptomatyczne	
Zmęczenie	123 (58,6)
Zaparcia	88 (41,9)
Skala bólu	98 (46,7)
Bezsennaść	93 (44,3)
Duszności	63(30,1)
Utrata apetytu	60 (28,6)
Biegunka	48 (22,9)
Nudności i wymioty	48 (23,0)
Trudności finansowe	37 (17,6)
Kwestionariusz EORTC QLQ-MY20	
Perspektywa na przyszłość	134 (63,8)

Punkt końcowy	Pacjenci z istotną poprawą, n (%)
Myślenie o chorobie	100 (47,6)
Martwienie się o śmierć	66 (31,4)
Martwienie się o zdrowie	103 (49,0)
Niepokój lub pobudzenie	85 (40,5)

wartości procentowe opierają się na liczbie pacjentów, u których nie brakowało danych z wizyty początkowej i po tej wizycie; znaczącą zmianę definiuje się jako spadek o ≥ 10 punktów w stosunku do wartości wyjściowych (skale/elementy objawów) lub wzrost w stosunku do wartości wyjściowych o ≥ 10 punktów (skale funkcjonalne i ogólny stan zdrowia).

6 Ocena bezpieczeństwa

Mediana okresu obserwacji w badaniu MagnetisMM-3 w publikacji głównej Lesokhin 2023 wyniosła 14,7 miesiąca (zakres: 0,2-25,1 miesiąca) - data odcięcia danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa przypadła na 14 marca 2023 r., z wyjątkiem danych CRS i ICANS, które opierały się na dniu 12 stycznia 2023 r. W plakacie konferencyjnym udostępnionym przez Wnioskodawcę dostępne są wyniki z przedłużonej obserwacji wynoszącej 17,6 miesiąca (zakres 0,2-31,1 mies.) - data odcięcia danych 11 września 2023 r. (Tomasson 2023).

Mediana okresu obserwacji w badaniu LocoMMotion w publikacji głównej Mateos 2022 wyniosła 11,01 miesięcy (zakres 0,1-19,2 mies.; data odcięcia 21 maja 2021 r.). Dostępne są również wyniki końcowe z 2-letniej obserwacji (mediana 26,.4 mies. [95%CI: 25,0; 28,1 mies.]) - abstrak konf. Moreau 2023. Ponadto w analizie opisano również wyniki doniesień konferencyjnych z daty odcięcia publikacji głównej, ale z punktami końcowymi dotyczącymi jakości życia, dla których brak wyników w publikacji głównej z badania.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo elranatamabu z koszykiem terapii stosowanych w populacji docelowej.

Wyniki oceny bezpieczeństwa zebrano w poniższej tabeli. Analizowano TEAE hematologiczne i niehematologiczne występujące u $\geq 20\%$ chorych we wszystkich stopniach ciężkości w publikacji Lesokhin 2023 (w przypadku Tomasson 2023 dane dostępne dla ZN występujących u $\geq 25\%$ chorych) i Mateos 2020, i podano dla nich częstości $\frac{3}{4}$ stopnia oraz AESI (zakażenia, CRS, ICANS) niezależnie od ich częstości występowania. W przypadku badania LocoMMotion ZN uzupełniono dodatkowo o te, które pokrywają się z występującymi u $\geq 20\%$ chorych we wszystkich stopniach ciężkości (lub zakażenia, CRS, ICANS niezależnie od stopnia ciężkości) dla ELR w badaniu MagnetisMM-3.

W związku z tym, że w badaniach tych nie porównywano kilku grup, wyniki przedstawiono opisowo, z podaniem odsetków i median z badań - obliczone parametry względne i bezwzględne dla porównania elranatambu z koszykiem terapii patrz porównanie pośrednie (rozd. 8).

Tab. 34. Zestawienie głównych wyników bezpieczeństwa dla ELR i koszyka terapii w oparciu odpowiednio o badania MagnetisMM-3 i LocoMMotion, n (%).

	MagnetisMM-3 - ELR, N=123--		LocoMMotion - koszyk, N=248 [#]	
Punkt końcowy	Lesokhin 2023 (publikacja główna)*	Tomasson 2023 (plakat konferencyjny) ^{^^^}	Mateos 2022 (publikacja główna)	Moreau 2023 (abstrakt konferencyjny)
TEAE	123 (100)**	123 (100)	207 (83,5)	215 (86,7)
TEAE 3-4 stopnia	87 (70,7)	88 (71,5)	131 (52,8%) ^{##} ciężkie TEAE 84 (33,9)	bd
zgony podczas badania [przyczyny]	55 (44,7%) [37 (30,1%) PD, 14 (11,4) TEAE inne niż PD {w tym 8 (6,5) ^{***} } infekcji, 4 związane z ERL]	bd (25 (20,3) TEAE, w tym 11 (8,9) PD i 14 (11,4) TEAE inne niż PD {w tym 8 (6,5)})	107 (43,1%) [74 (29,8) PD, 19 (7,7) ^{##} TEAE {w tym 11 (4,4) infekcji}]	158 (63,7) [107 (43,1) PD, 25 (10,1) TEAE]
Hematalogiczne ZN			^{###}	
anemia	60 (48,8)	60 (48,8)	64 (25,8)	bd
neutropenia	60 (48,8)	61 (49,6)	39 (15,7)	bd
trombocytopenia	38 (30,9)	39 (31,7)	57 (23,0)	bd
limfopenia	33 (26,8)	33 (26,8)	16 (6,5)	bd
Hematalogiczne ZN $\frac{3}{4}$ stopnia			-	
anemia	46 (37,4)	46 (37,4)	27 (10,9)	bd
neutropenia	60 (48,8)	61 (49,6)	33 (13,3)	bd
trombocytopenia	29 (23,6)	29 (23,6)	44 (17,7)	bd
limfopenia	31 (25,2)	31 (25,2)	14 (5,6)	bd
Niehematologiczne ZN				
biegunka	52 (42,3)	55 (44,7)	38 (15,3)	bd
zmęczenie	45 (36,6)	45 (36,6)	30 (12,1)	bd
zmniejszony apetyt	41 (33,3)	41 (33,3)	bd	bd
gorączka	37 (30,1)	40 (32,5)	31 (12,5)	bd
związane z COVID- 19	36 (29,3)	bd	bd	bd
reakcje w miejscu wstrzyknięcia	33 (26,8)	33 (26,8)	bd	bd
nudności	33 (26,8)	33 (26,8)	23 (9,3)	bd
hipokaliemia	32 (26,0)	33 (26,8)	bd	bd
kaszel	31 (25,2)	34 (27,6)	bd	bd
ból głowy	29 (23,6)	bd	bd	bd
Niehematologiczne ZN $\frac{3}{4}$ stopnia				
biegunka	2 (1,6)	4 (3,3)	2 (0,8)	bd
zmęczenie	4 (3,3)	5 (4,1)	2 (0,8)	bd
zmniejszony apetyt	1 (0,8)	1 (0,8)		bd
gorączka	5 (4,1)	5 (4,1)	6 (2,4)	bd

	MagnetisMM-3 - ELR, N=123--		LocoMMotion - koszyk, N=248#	
Punkt końcowy	Lesokhin 2023 (publikacja główna)*	Tomasson 2023 (plakat konferencyjny)^^^	Mateos 2022 (publikacja główna)	Moreau 2023 (abstrakt konferencyjny)
związane z COVID-19	19 (15,4)	bd	bd	bd
reakcje w miejscu wstrzyknięcia	0	0	bd	bd
nudności	0	0	3 (1,2)	bd
hipokaliemia	13 (10,6)	14 (11,4)	bd	bd
kaszel	0	1 (0,8)	bd	bd
ból głowy	0	bd	bd	bd
AESI				
zakażenia	86 (69,9)	86 (69,9)	zakażenia i zarażenia 71 (28,6)	bd
CRS / ICANS	71 (57,7)^ / 4/119 (3,4%)	71 (57,7)/ [6 (4,9)]	bd	bd
AESI ¾ stopnia				
zakażenia	49 (39,8)^^	58 (47,2)	zakażenia i zarażenia 16 (6,5)	bd
CRS / ICANS	0 / 0	0 / 0	bd	bd

w EMA raport brak jest danych dla kohorty A; * wymieniono TEAE występujące u $\geq 20\%$ chorych we wszystkich stopniach ciężkości (i podano dla nich częstości ¾ stopnia oraz dodatkowo ICANS); spośród wszystkich 58 pacjentów, którzy zmienili dawkowanie na dawkowanie co 2 tygodnie, częstość występowania działań niepożądanych 3. lub 4. stopnia spadła z 58,6% do 46,6%; ** TEAE prowadziły do zmniejszenia dawki i przerw w leczeniu odpowiednio u 28,5% i 77,2% pacjentów; *** badacz uznał, że 4 zgony były związane ze stosowaniem elranatamabu; ^ spośród 119 pacjentów, którzy otrzymali schemat dwóch zwiększanych dawek początkowych ERL, zespół uwalniania cytokin (CRS) wystąpił u 56,3% pacjentów - wszystkie zdarzenia CRS miały stopień 1. (42,0%) lub stopień 2. (14,3%) i nie zgłoszono żadnych zdarzeń stopnia 3. lub wyższego; mediana czasu do wystąpienia CRS w porównaniu z ostatnią dawką wyniosła 2,0 d (zakres: 1,0-9,0 d), a mediana czasu do ustąpienia CRS wyniosła 2,0 d (zakres: 1,0-19,0 d); ICANS wystąpiło u 4 ze 119 (3,4%) pacjentów, a wszystkie zdarzenia miały stopień 1. lub 2; ^^ 8 (6,5%) zakończonych zgonem; ^^^ TEAE występujące u $\geq 25\%$ chorych (i podano dla nich częstości ¾ stopnia oraz dodatkowo ICANS); -- dostępne są również wyniki bezpieczeństwa dla daty odcięcia z okresu pomiędzy datą odcięcia w publikacji głównej a datą odcięcia najnowszych dostępnych danych (w ramach plakatu konferencyjnego) w abstrakcie konferencyjnym Tomassen 2023 (Tomassen 2023a): TEAE 123 (100%), TEAE 3-4 stopnia 87 (70,7%), najczęstsze ZN we wszystkich stopniach ciężkości łącznie ($\geq 25\%$)/ w stopniach 3-4 ($\geq 10\%$): zakażenia 86 (69,9%)/50 (40,7%), CRS 71 (57,7%)/0 (0%), anemia 60 (48,8%)/ 46 (37,4%), neutropenia 60 (48,8%)/60 (48,8%), biegunka 51 (41,5%)/2 (1,6%), trombocytopenia 39 (31,7%)/29 (23,6%), limfopenia 33 (26,8%)/31 (25,2%), zmęczenie 45 (36,6%)/5 (4,1%), nudności 33 (26,8%)/0 (0%), reakcje w miejscu wstrzyknięcia 33 (26,8%)/0 (0%), hipokaliemia 32 (26,0%)/13 (10,6%), kaszel 32 (26,0%)/ 0 (0%), gorączka 38 (30,9%)/5 (4,1%), zmniejszony apetyt 41 (33,3%)/ 1 (0,8%), leukopenia 19 (15,4%)/ 16 (13,0%) i zapalenie płuc związane z COVID-19 18 (14,6%)/ 14 (11,4%) - w związku ze zbliżoną okresem obserwacji i wynikami przedstawionymi w abstrakcie konferencyjnym Tomasson 2023b do tych w publikacji pełnotekstowej, nie opisywano tych wyników w kolejnych rozdziałach;

wymieniono TEAE występujące u $\geq 20\%$ chorych we wszystkich stopniach ciężkości (i podano dla nich częstości $\frac{3}{4}$ stopnia) lub TEAE, które pokrywają się z wymienionymi dla ELR; ### podano 2 wartości - przyjęto wartość podania wprost, a nie wychodząca z sumowania stopni ciężkości; #### łącznie u 106 (42,7%) pacjentów; - łącznie u 85 (34,3%) pacjentów.

6.1 Zdarzenia niepożądane łącznie

Zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie stosowania badanego leczenia (TEAE) raportowano u wszystkich chorych w badaniu MagnetisMM-3 i u ok 85% chorych w badaniu LocoMMotion (83,5% w publikacji Mateos 2022 i 86,7% w publikacji Moreau 2023)

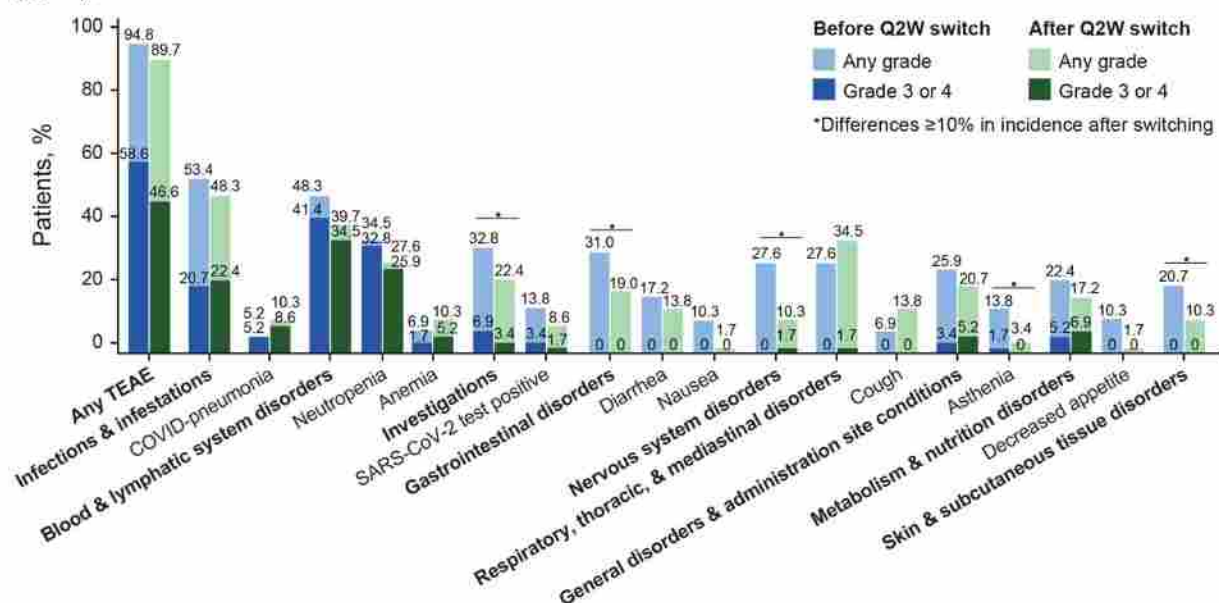
TEAE w stopniach 3-4 raportowano u ok. 70% chorych w badaniu MagnetisMM-3 (70,7% w publikacji głównej Lesokhin 2023 i 71,5% w doniesieniu konferencyjnym Tomasson 2023), a w badaniu LocoMMotion - u 52,8% (ciężkie TEAE u 33,9%; Mateos 2022). Przy dawkowaniu ELR co dwa tygodnie (dotyczy 58 pacjentów) liczba zdarzeń niepożądanych 3.-4. stopnia zmniejszyła się z 58,6% do 46,6% w badaniu MagnetisMM-3 (patrz wykres poniżej; Lesokhin 2023).

W badaniu MagnetisMM-3 TEAE prowadziły do zmniejszenia dawki i przerw w leczeniu odpowiednio u 28,5% i 77,2% pacjentów (Lesokhin 2023; brak danych w badaniu LocoMMotion).

W badaniu MagnetisMM-3 raportowano 55 zgonów (44,7% chorych) podczas badania – 37 (30,1%) z powodu progresji choroby (PD), 14 (11,4%) z powodu TEAE niezwiązanych z PD (w tym 8 [6,5%] z powodu infekcji) i 4 uznane za związane z ERL (Lesokhin 2023). W przypadku przedłużonej obserwacji ogółem 25 chorych (20,3%) zmarło z powodu TEAE - 11 chorych (8,9%) zmarło z powodu progresji choroby, a 14 chorych (11,4%) zmarło z powodu TEAE innego niż progresja choroby, w tym 8 (6,5%) z powodu infekcji (Tomasson 2023).

W badaniu LocoMMotion do momentu odcięcia danych w publikacji głównej zmarło łącznie 107 (43,1%) pacjentów, a progresja choroby była główną przyczyną zgonów ($n = 74$; 29,8%). 19 (7,7%) pacjentów zmarło w trakcie badania z powodu TEAE, najczęściej z powodu infekcji ($n = 11$, 4,4%) (Mateos 2022). W przypadku analizy z dłuższego okresu obserwacji zmarło 158 (63,7%) pacjentów – 107 (43,1% chorych) z powodu PD i 25 (10,1% chorych) z powodu zdarzeń niepożądanych (Moreau 2023).

Ryc 23. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MagnetisMM-3 (Lesokhin 2023): Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAE) do 3 miesięcy przed i po zmianie na dawkowanie raz na 2 tygodnie (Q2W).



* wskazują różnicę $\geq 10\%$ w częstości występowania TEAE po zmianie na dawkowanie co 2 tygodnie.

6.2 Poszczególne hematologiczne zdarzenia niepożądane

W badaniu MagnetisMM-3 anemię raportowano u 48,8% pacjentów, w tym anemię w 3-4 stopniu ciężkości – u 37,4% chorych. Neutropenię, zarówno we wszystkich stopniach ciężkości, jak i w stopniach 3-4, raportowano u prawie połowy chorych (48,8% w Lesokhin 2023 i 49,6% w Tomasson 2023). Trombocytopenię raportowano u mniej niż 1/3 chorych (30,9% w Lesokhin 2023 i 31,7% w Tomasson 2023) a trombocytopenię w stopniach 3-4 u mniej niż 1/4 chorych (23,6%). Limfopenię we wszystkich stopniach ciężkości / stopniach ciężkości 3-4 raportowano u 26,8% / 25,2% chorych.

W badaniu LocoMMotion raportowano hematologiczne ZN we wszystkich stopniach ciężkości łącznie u 106 (42,7%) pacjentów, a w stopniach 3-4 łącznie u 85 (34,3%) pacjentów (Mateos 2022). Anemię raportowano u 25,8% pacjentów, w tym anemię w 3-4 stopniu ciężkości – u 10,9% chorych. Anemię raportowano u 25,8% pacjentów, w tym anemię w 3-4 stopniu ciężkości – u 10,9% chorych. Neutropenię we wszystkich stopniach ciężkości / stopniach ciężkości 3-4 raportowano u 15,7% / 13,3% chorych. Trombocytopenię raportowano u prawie 1/4 pacjentów (23,0%), w tym trombocytopenię w 3-4 stopniu ciężkości – u prawie 1/5 chorych (17,7%). Limfopenię we wszystkich stopniach ciężkości / stopniach ciężkości 3-4 raportowano u 6,5% / 5,6% chorych.

6.3 Poszczególne niehematologiczne zdarzenia niepożądane

W badaniu MagnetisMM-3 do ZN raportowanych z częstością $\geq 20\%$ we wszystkich stopniach ciężkości należały (zgodnie z kolejnością zmniejszającej się częstości): biegunka, zmęczenie, zmniejszony apetyt, gorączka, zdarzenia związane z COVID-19, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, nudności, hipokaliemia, kaszel, ból głowy. Ze zdarzeń tych w stopniu 3-4 częstość większą niż 10% raportowano jedynie dla zdarzeń związanych z COVID-19 (15,4% wg Lesokhin 2023) i hipokaliemii (10,6%/ 11,4% wg Lesokhin 2023/ Tomassen 2023).

W badaniu LocoMMotion niehematologiczne ZN poza zakażeniami i zarażeniami (patrz kolejny rozdział) występowały z częstością niższą niż 20%.

6.4 Poszczególne zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania

W ramach zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (AESI) analizowano takie ZN jak: zakażenia, zespół uwalniania cytokin (CRS) i zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu immunologicznego (ICANS).

W badaniu MagnetisMM-3 raportowano występowanie zakażeń u 86 (69,9%; Lesokhin 2023 i Tomasson 2023) pacjentów – zakażenia 3-4 stopnia wystąpiły u 49 (39,8%) i 58 (47,2%) pacjentów odpowiednio w przypadku krótszej (Lesokhin 2023) i dłuższej obserwacji (Tomasson 2023).

Z kolei w badaniu LocoMMotion zakażenia i zarażenia raportowano u 71 (28,6%) pacjentów we wszystkich stopniach ciężkości i u 16 (6,5%) pacjentów w 3-4 stopniu ciężkości (Mateos 2022).

W badaniu MagnetisMM-3 zespół uwalniania cytokin (CRS) raportowano u 71 (57,7%) pacjentów (Lesokhin 2023 i Tomasson 2023). ICANS raportowano u 6 (4,9% wszystkich chorych) pacjentów w badaniu MagnetisMM-3 (Tomasson 2023). Wszystkie CRS i ICANS były w stopniu ≤ 1 (Lesokhin 2023 i Tomasson 2023).²⁰

²⁰ Spośród 119 pacjentów, którzy otrzymali schemat dwóch zwiększanych dawek początkowych ERL, zespół uwalniania cytokin (CRS) wystąpił u 56,3% pacjentów – wszystkie zdarzenia CRS miały stopień 1. (42,0%) lub stopień 2. (14,3%) i nie zgłoszono żadnych zdarzeń stopnia 3. lub wyższego. Mediana czasu do wystąpienia CRS w porównaniu z ostatnią dawką wyniosła 2,0 d (zakres: 1,0-9,0 d), a mediana czasu do ustąpienia CRS wyniosła 2,0 d (zakres: 1,0-19,0 d). ICANS wystąpiło u 4 ze 119 (3,4%) pacjentów, a wszystkie zdarzenia miały stopień 1. lub 2 (Lesokhin 2023).

7 Analiza efektywności praktycznej

W celu oceny efektywności praktycznej poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie elranatamabu w monoterapii w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anti-CD38 (lub populację określoną jako z potrójną opornością na te 3 klasy leków), z progresją w trakcie lub po ostatniej linii leczenia (niezależnie od rodzaju lub obecności komparatora)

W tym celu przeprowadzono przegląd systematyczny dowodów naukowych w bazach PubMed, Embase, *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 16 kwietnia 2024 r. zgodnie z zaprojektowanymi strategiami (patrz rozdz. 3.3).

Nie odnaleziono badań dotyczących efektywności praktycznej dla ELR spełniających kryteria włączenia do analizy (patrz rozdz. 3.1).

Diagram wg QUROM/PRISMA przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań (pierwotnych i wtórnych) przedstawiono w rozdziale 4.2.

Listę włączonych i wyłączonych opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziałach 14.1 i 14.3.

8 Porównanie pośrednie

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących analizowaną interwencję z wybranym komparatorem.

Wyniki porównania ELR z koszykiem terapii przedstawiono na podstawie porównania pośredniego [REDACTED] i publikacja Mol 2023; bardzo skrótowo wyniki z tego porównania przedstawiono również w raporcie EMA) z uwzględnieniem włączonych do niniejszej analizy badań pierwotnych – MagnetisMM-3 i LocoMMotion.

[REDACTED]

Badania do analizy w ramach porównania pośredniego [REDACTED] zidentyfikowano na podstawie ukierunkowanego przeglądu literatury przeprowadzonego w marcu 2021 r. i zaktualizowanego w maju 2022 r. (Mol 2023). W niniejszym raporcie skupiono się na opisie wyników porównania pośredniego przeprowadzonego w oparciu o włączone do analizy badania pierwotne dla interwencji i komparatora, tj. MagnetisMM-3 i LocoMMotion a nie opisywano porównania ELR z innymi terapiami lub z koszykiem terapii w oparciu o badanie MAMMOTH²¹ (przedstawiono jedynie dodatkowo wyniki tego porównania w załączniku - patrz rozdz. 14.6). Porównano najważniejsze punkty końcowe - OS, PFS, ORR i CRR.

Projekt badania – niezakotwiczone porównanie pośrednie z dopasowaniem populacji

Efekt leczenia elranatamabem porównywano pośrednio do efektów leczenia komparatorem za pomocą niezakotwiczonych MAIC, które są jedną z metod porównania pośredniego skorygowanego o populację (ang. *population-adjusted indirect comparison*, PAIC). Wybór metody MAIC opierał się na następujących czynnikach:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

²¹ MAMMOTH było wielośrodkowym, retrospektywnym badaniem oceniającym historię i wyniki leczenia pacjentów ze MM, którzy byli oporni na przeciwciało anti-CD38 (Gandhi 2019, Bal 2022). Podobnie jak LocoMMotion, MAMMOTH odzwierciedla wyniki obserwowane w przypadku koszyka terapii stosowanych w rzeczywistej praktyce klinicznej. Jednakże w związku z tym, że dotyczy pacjentów z USA, zostało wykluczone z niniejszego raportu. Do badania MAMMOTH włączano dorosłych chorych, ze zdiagnozowanym aktywnym MM, leczonych przez co najmniej 4 tygodnie przeciwciałem monoklonalnym i z cechami postępującej choroby, opornych na co najmniej jeden IMiD, co najmniej jeden PI i co najmniej jedno Cd38Moab. Wykluczano chorych, którzy po osiągnięciu TCR w kolejnych liniach otrzymywali leki eksperymentalne, mieli białaczkę plazmocytową lub słabą czynność nerek (kreatynina w surowicy >2 mg/dl).

[REDACTED]

[REDACTED]

Dla elranatamabu wykorzystano dane indywidualne na poziomie pacjenta (IPD) z badania klinicznego MagnetisMM-3 z medianą czasu obserwacji 14,7 miesiąca (kohorta A) a dla koszyka terapii z badań RWE – badania LocoMMotion (Mateos 2022, Moreau 2023) oraz MAMMOTH (Gandhi 2019, Bal 2022). [REDACTED]

8.1 Metody statystyczne

8.1.1 Identyfikacja zmiennych prognostycznych i modyfikujących efekt

Zmienne prognostyczne (ang. *prognostic variables*, PV) to zmienne istotnie związane z badanym efektem a zmienne modyfikujące efekt (ang. *effect modifiers*, EM) to zmienne modyfikujące związek między leczeniem a badanym efektem (Philippo 2016). Ze względu na fakt, że badanie MagnetisMM-3 jest badaniem jednoramiennym, nie była możliwa ocena EM w oparciu o pochodzące z niego dane kliniczne. W związku z tym zidentyfikowano dodatkowe EM (i PV) w wyniku przeglądu literatury, które zostały następnie zwalidowane przez klinicystów.

W celu identyfikacji potencjalnych PV pod kątem analiz porównawczych podjęto opisane dalej kroki. W pierwszej kolejności przeprowadzono jednoczynnikowe modele proporcjonalnego hazardu Coxa w celu zidentyfikowania potencjalnych PV dla wyników czasu do zdarzenia, [REDACTED]

Dodatkowe PV i EM zidentyfikowano w wyniku przeglądu literatury przeprowadzonego w 2021 r. w RRMM, [REDACTED]. Następnie zatwierdzano je na podstawie opinii eksperta klinicznego. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

Ponieważ przegląd wykonany w celu identyfikacji PV i EM nie obejmował punktów końcowych związanych z odpowiedzią oraz ze względu na brak zasadniczego rozróżnienia PV i EM dla wyników dotyczących odpowiedzi i wyników dotyczących przeżycia we wcześniejszych badaniach obejmujących pośrednie porównanie leczenia, tę samą listę PV i EM zastosowano wobec MAIC dla wyników w zakresie odpowiedzi.

Jeden z potencjalnych PV stanowił status potrójnej oporności (TCR), jednak niemal wszyscy pacjenci w badaniu MagnetisMM-3 byli potrójnie oporni, a dodanie statusu potrójnej oporności do MAIC doprowadziłoby do powstania bardzo małej próby. Ze względu na obawy, że wygenerowana zostanie zbyt mała próba, w analizie nie dokonano korekty o status potrójnej oporności. Pacjenci potrójnie oporni są zasadniczo w gorszym ogólnym stanie zdrowia, niż pacjenci, którzy nie są potrójnie oporni (Gandhi 2019, Einesele 2022). Ponieważ w kohorcie A badania MagnetisMM-3 jest wyższy odsetek pacjentów potrójnie opornych, wykluczenie TCR z korekty MAIC uznano za konserwatywne.

W poniższej tabeli podsumowano ustawienia analizy podstawowej i analiz scenariuszy. Dla wszystkich komparatorów, PV i EM zidentyfikowane w tabeli powyżej skorygowano tam, gdzie dostępne były dane.

Tab. 36. Przegląd ustawień analizy podstawowej i analiz scenariuszy pod kątem MAIC.

Scenariusz	Ustawienia
Porównanie naiwne (ang. <i>naïve</i>)	Nieskorygowane porównanie elranatamabu i komparatora
Analiza podstawowa	Korekta o PV i EM wymienione w Tab. 35, użycie imputowanych danych wobec zmiennych
Analiza wrażliwości	Wykorzystanie imputowanych danych dla zmiennych w badaniu MagnetisMM-3, dla których brakowało danych (imputowane na podstawie losowej próby obserwowanych danych)

EM - czynnik modyfikujący efekt; PV - zmienna prognostyczna.

8.1.2 Główne metody statystyczne

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8.2 Ocena zgodności MagnetisMM-3 i LocoMMotion

8.2.1 Projekt badania

Badanie LocoMMotion (NCT04035226) jest obecnie trwającym prospektywnym, nieinterwencyjnym badaniem opisującym leczenie z wyboru lekarza w rzeczywistej praktyce klinicznej u potrójnie opornych pacjentów z MM (Mateos 2022). W poniższej tabeli zestawiono podstawową charakterystykę badania LocoMMotion i MagnetisMM-3.

Mimo tego, że LocoMMotion jest badaniem nieinterwencyjnym, dostarcza ono dane na temat koszyka terapii stosowanych w rzeczywistej praktyce klinicznej u pacjentów z TCE/R MM.

Główną różnicę w projektach obu badań stanowi fakt, że LocoMMotion jest przeprowadzonym w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, obserwacyjnym, nieinterwencyjnym badaniem pacjentów TCE, podczas gdy badanie MagnetisMM-3 było jednoramiennym, interwencyjnym badaniem klinicznym pacjentów potrójnie opornych.

Tab. 37. Projekt badania: MagnetisMM-3 (elranatamab) vs LocoMMotion (wybór leczenia przez lekarza)

	MagnetisMM-3 (Kohorta A) (2023)	(elranatamab) (PF-06863135)	LocoMMotion (Mateos 2022, Moreau 2023) leczenie wybrane przez lekarza
Numer badania	NCT04649359		NCT04035226
Projekt badania	Badanie otwarte, jednoramienne, II fazy,		Badanie w toku, prospektywne, nieinterwencyjne
Osoby włączone do badania	n = 123		n = 248*
Ramię leczenia	Monoterapia elranatamabem		Wybór lekarza
Pierwszorzędowy punkt końcowy	ORR		ORR
Drugorzędowe punkty końcowe	DOR, CRR, DOCR, OS, PFS, TTR, odsetek ujemnego wyniku w zakresie MRD		DOR, OS, PFS, odsetki odpowiedzi: sCR, CR, VGPR
Populacja pacjentów	Pacjenci z TCE/TCR* MM		Pacjenci z TCE/TCR*** MM

QW - co tydzień; * dane dla czasu do zdarzenia opierają się na dacie odcięcia w październiku 2022 roku, po osiągnięciu mediany czasu obserwacji 26,4 miesiąca; wg <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04035226> jest już włączonych 254 chorych; ** blisko 100% TCR; *** < ¼ TCR.

8.2.2 Główne kryteria włączenia i wykluczenia

W poniższej tabeli zestawiono główne kryteria włączenia i wykluczenia do badań MagnetisMM-3 oraz LocoMMotion.

Zgodnie z poprzednim rozdziałem główną różnicę między badaniami stanowi fakt, że do badania LocoMMotion włączano pacjentów, u których zastosowano przynajmniej trzy terapie, a w badaniu MagnetisMM-3 - potrójnie opornych.

Ponadto, do badania LocoMMotion włączano pacjentów z wynikiem ECOG ≤ 1 .

W rezultacie wyniku sprawności wg. ECOG nie uznano za rozbieżność między badaniem MagnetisMM-3 a LocoMMotion.

Tab. 38. Główne kryteria włączenia i wykluczenia do badań: MagnetisMM-3 (elranatamab) vs LocoMMotion (wybór leczenia przez lekarza)

	MagnetisMM-3 (PF-06863135 2023), elranatamab (Kohorta A)	LocoMMotion (Mateos 2022), wybór leczenia przez lekarza
Kryteria włączenia		
1	Wiek ≥ 18 lat	Wiek ≥ 18 lat
2	Wcześniejsza diagnoza MM zgodnie z kryteriami IMWG	Wcześniejsza diagnoza MM zgodnie z kryteriami IMWG
3	Mierzalna choroba MM według kryteriów IMWG	Otrzymanie ≥ 3 wcześniejszych linii leczenia lub podwójna oporność na PI oraz IMiD
4	Oporność na przynajmniej jeden IMiD, przynajmniej jeden PI, i jedno mAb anti-CD38	Otrzymanie PI, IMiD, oraz mAb anti-CD38
5	Nawrót lub oporność na ostatni schemat anti-MM	Udokumentowana progresja choroby w trakcie lub po ostatniej linii leczenia (LOT)
6	Status sprawności ECOG ≤ 2	Status sprawności ECOG ≤ 1 podczas badania przesiewowego
Kryteria wykluczenia		
1	Wcześniejsza terapia celowana BCMA	-
2	Przeszczep komórek macierzystych w ciągu 12 tyg. przed włączeniem do badania	-

LOT - linia leczenia (ang. *line of treatment*); mAb = przeciwciało monoklonalne (ang. *monoclonal antibody*).

8.2.3 Charakterystyki pacjentów

W poniższej tabeli zestawiono przegląd badanych początkowych charakterystyk pacjentów zrekrutowanych do badań MagnetisMM-3 oraz LocoMMotion.

Tab. 39. Charakterystyka początkowa pacjentów: MagnetisMM-3 (elranatamab) vs LocoMMotion (wybór leczenia przez lekarza).

		MagnetisMM-3 (Mol 2023), elranatamab (Kohorta A) (n = 123*)	LocoMMotion (Mateos 2022), wybór leczenia przez lekarza (n = 248*)
Wiek	Mediana	68	68
Płeć	Mężczyźni	68 (55%)	135 (54%)
Czas od wstępnej diagnozy (mediana, lata)		6,1	6,3
Stadium choroby ISS	Stadium I	35 (28%)	70 (28%)
	Stadium II	47 (38%)	70 (28%)
	Stadium III	24 (20%)	77 (31%)
Pozaszpikowa lokalizacja zmian		39 (32%)	33 (13%)
Liczba linii leczenia	Mediana	5,0	4,0
	2	5 (4%)	16 (6%)
	3	21 (17%)	48 (19%)
	4	33 (27%)	62 (25%)
	≥5	64 (52%)	122 (49%)
Status ECOG	0	45 (37%)	63 (25%)
	1	71 (58%)	180 (73%)
	≥2	7 (6%)	3 (2%)
Klirens kreatyniny (ml/min)	≤60	37 (30%)	94 (38%)
Oporność na pięć terapii		52 (42%)	44 (18%)

Uwaga: Odsetek zaokrąglono do liczb całkowitych, a suma każdej podkategorii może nie wynosić 100% (tj. raportowana liczba wcześniejszych linii w badaniu LocoMMotion).

* Dla niektórych pacjentów z badania MagnetisMM-3 i LocoMMotion występują braki danych w charakterystykach wyjściowych w zakresie stadium choroby ISS i klirensu kreatyniny (a w badaniu LocoMMotion jeszcze w odniesieniu do statusu ECOG).

8.2.4 Wyniki zdrowotne

W tabeli poniżej zestawiono definicje punktów końcowych w badaniu MagnetisMM-3 i LocoMMotion. Definicje są podobne, stąd są podstawy do wiarygodnego porównania ich w ramach niniejszej analizy.

W badaniu LocoMMotion przy medianie obserwacji wynoszącej 26,4 miesiąca mediana czasu przeżycia całkowitego wynosiła 13,8 miesiąca [95%CI: 10,8; 17,0] a mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wynosiła 4,6 miesiąca [95%CI: 3,9; 5,6] (Moreau 2023). Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) wynosił 32% (79 pacjentów spośród 248; Moreau 2023) i tylko 1 pacjent osiągnął całkowitą odpowiedź (CR) (Mateos 2022).

Tab. 40. Definicje punktów końcowych - porównanie między badaniami MagnetisMM-3 (elranatamab) a LocoMMotion (wybór leczenia przez lekarza).

Punkt końcowy	MagnetisMM-3 (PF-06863135 2023)	LocoMMotion (Mateos 2022, Moreau 2023, ClinicalTrials.gov 2019)
OS	Czas od daty podania pierwszej dawki do zgonu z dowolnej przyczyny.	Czas trwania od daty dnia 1 cyklu 1 do daty zgonu pacjenta lub zakończenia badania, w zależności od tego, co wystąpi wcześniej.
PFS	Czas od daty podania pierwszej dawki do potwierdzonej progresji choroby zgodnie z kryteriami IMWG lub zgonu z dowolnej przyczyny.	Czas od daty podania pierwszej dawki do potwierdzonej progresji choroby zgodnie z kryteriami IMWG lub zgonu z dowolnej przyczyny
ORR	Odsetek pacjentów z co najmniej potwierdzoną częściową odpowiedzią.	Odsetek pacjentów z co najmniej potwierdzoną częściową odpowiedzią zgodnie z kryteriami odpowiedzi IMWG.
CRR	Odsetek pacjentów z rygorystyczną odpowiedzią całkowitą lub odpowiedzią całkowitą.	Odsetek pacjentów z co najmniej odpowiedzią całkowitą zgodnie z kryteriami odpowiedzi IMWG.

Skróty: CR - całkowita odpowiedź; CRR - wskaźnik/ odsetek całkowitej odpowiedzi; IMWG - Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Szpiczaka Mnogiego; ORR - wskaźnik/ odsetek obiektywnych odpowiedzi.

8.3 Wyniki

Poniższa sekcja przedstawia wyniki analizy modelowania pośredniego (MAIC) dla elranatamabu kohorty A w porównaniu do koszyka terapii (tj. wyboru leczenia przez lekarza (opartego na badaniu RWE LocoMMotion)).

8.3.1 OS i PFS

W poniższej tabeli zestawiono wyniki HR dla OS.

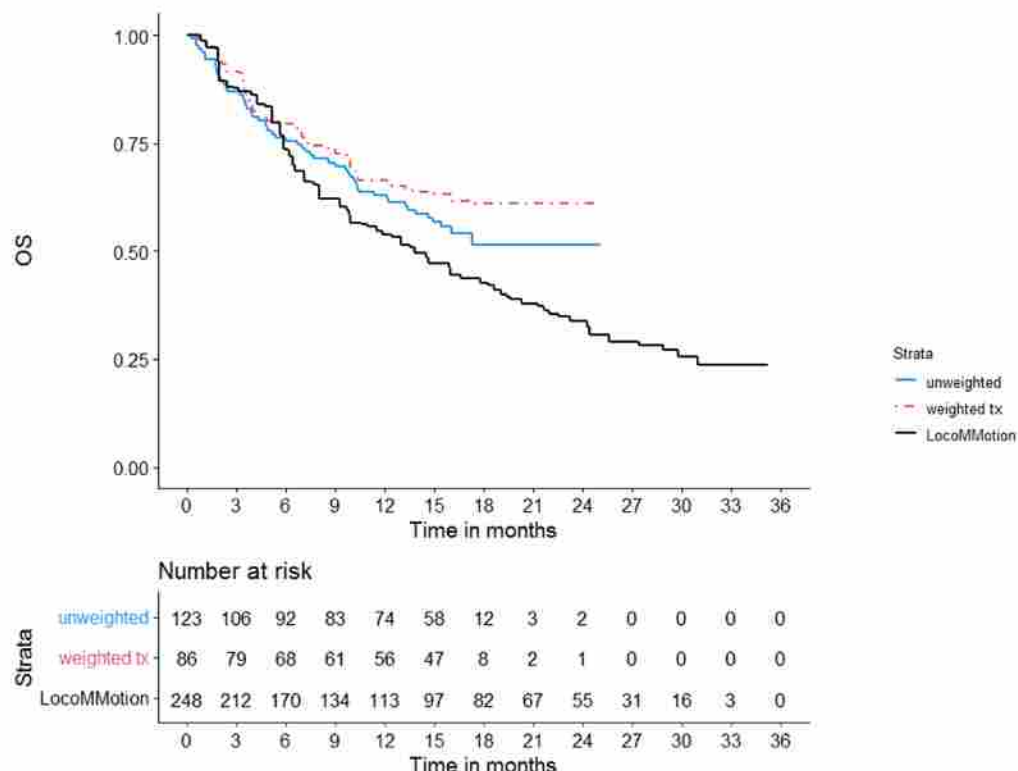
Po dostosowaniach w ramach MAIC, OS dla elranatamabu był istotnie statystycznie dłuższy niż dla komparatora. HR dla elranatamabu w porównaniu do wyboru lekarza (tj. koszyka terapii) wynosił 0,7 [95%CI: 0,5; 1,06] przed korektą i poprawił się do istotnie statystycznego poziomu 0,6 [95%CI: 0,40; 0,94] po korekcie.

Podobnie w analizie wrażliwości, gdzie brakujące dane zostały imputowane, OS dla elranatamabu był istotnie statystycznie dłuższy niż dla wyboru lekarza (HR=0,58 [95%CI: 0,38; 0,8]).

Tab. 41. Współczynniki ryzyka dla OS: elranatamab kohorta A vs leczenie z wyboru lekarza w badaniu LocoMMotion.

Scenariusz	Liczebność	HR [95% CI]	P
Porównanie bez korekty	123	0,7 [0,5; 1,06]	0,1
Scenariusz podstawowy (MAIC)	68	0,6 [0,40; 0,94]	0,0
Analiza wrażliwości (imputacja)		0,58 [0,38; 0,8]	0,01

Rys. 5. Krzywa KM dla OS - elranatamab kohorta A vs leczenie z wyboru lekarza w badaniu LocoMMotion - dane bez i z korektą (MAIC).



tx - leczenie ELR.

[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W poniższej tabeli zestawiono wyniki HR dla PFS.

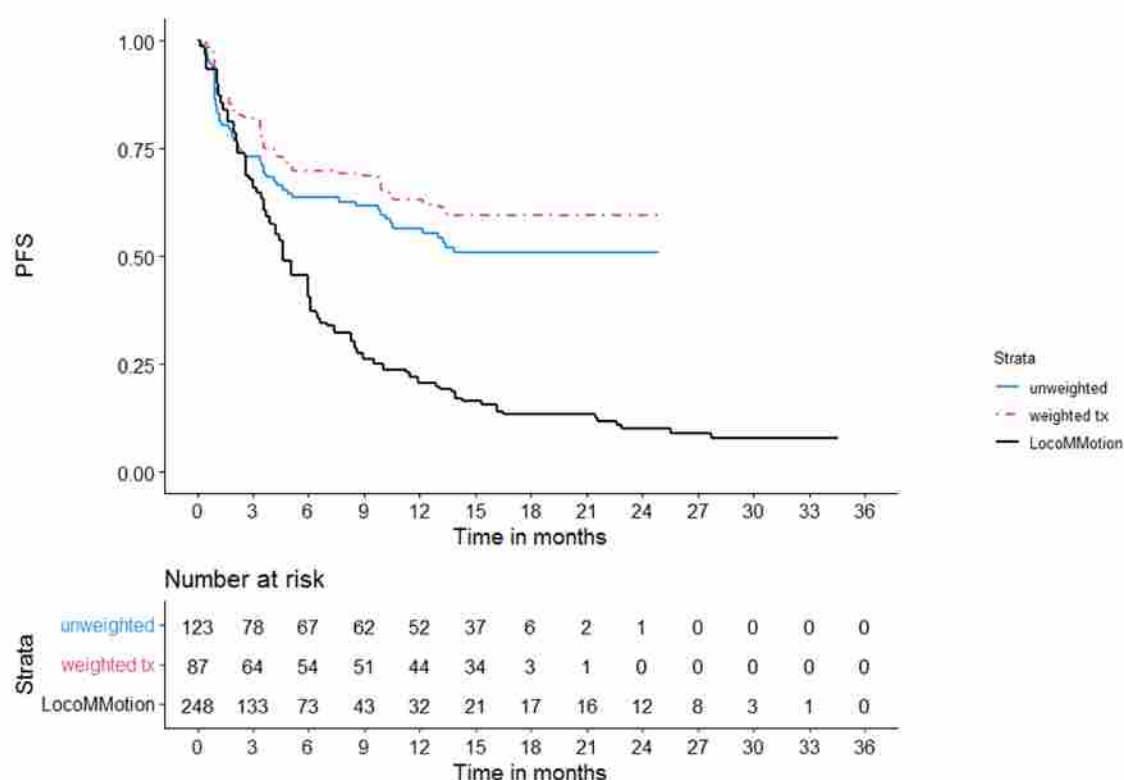
Po dostosowaniach w ramach MAIC, PFS dla elranatamabu był istotnie statystycznie dłuższy niż dla wyboru leczenia przez lekarza (LocoMMotion). HR dla elranatamabu w porównaniu do wyboru leczenia przez lekarza wyniósł 0,4 [95%CI: 0,3; 0,] przed korektą i 0,3 [95%CI: 0,20; 0,49] po korekcie MAIC.

Podobnie w analizie wrażliwości, gdzie brakujące dane zostały imputowane, przeżycie bez progresji choroby dla elranatamabu było istotnie statystycznie dłuższe niż dla wyboru lekarza (HR=0, [95%CI: 0,19; 0,46]).

Tab. 43. HR dla PFS: elranatamab kohorta A vs wybór lekarza (LocoMMotion).

Scenariusz	Liczebność próby	HR [95% CI]	p
Porównanie bez korekty	123	0,4 [0,3; 0,]	
Scenariusz podstawowy (MAIC)		0,3 [0,20; 0,49]	0,00
Analiza wrażliwości (imputacja)		0, [0,19; 0,46]	

Rys. 6. Krzywa KM dla PFS - elranatamab kohorta A vs wybór lekarza (LocoMMotion) - dane bez i z dostosowaniem (MAIC).



tx - leczenie ELRA

8.3.2 ORR i CRR

Zmienne prognostyczne (PV) i zmienne modyfikujące efekt (EM) dostosowane przy porównywaniu ORR dla elranatamabu vs leczenie w LocoMMotion opierały się na zmiennych

PV i EM używanych do analizy PFS - patrz 8.1.1. Wagi zostały następnie wygenerowane tak, aby rozkłady tych zmiennych dla elranatamabu były takie same, jak dla leków stanowiących wybór lekarza w badaniu LocoMMotion.

W tabeli poniżej przedstawiono różnicę odsetków i ilorazy szans (ang. *odds ratio*, OR) dla ORR.

W porównaniu MAIC, ORR dla elranatamabu było istotnie wyższe niż dla wyboru lekarza. Różnica odsetków dla ELR w porównaniu z wyborem lekarza wg LocoMMotion wyniosła 29,12% [95%CI: 18,73%; 39,51%] bez korekty i 37,5% [26,20%; 48,83] po korekcie MAIC. Zarówno w analizie podstawowej, jak i dla analizy wrażliwości, elranatamab wykazywał znacząco wyższe ORR niż wybór lekarza.

Tab. 45. Różnica odsetków i iloraz szans dla ORR: elranatamab kohorta A vs wybór lekarza w LocoMMotion.

	ELR (kohorta A) (%) - ORR	LocoMMotion (%) - ORR	Różnica odsetków [95% CI]	Iloraz szans [95% CI]
Porównanie naiwne (bez korekty)	61%	32%	29,12% [18,73%; 39,51%]	3,34% [2,13%; 5,24%]
Scenariusz podstawowy (MAIC)	69%	32%	37,5% [26,20%; 48,83%]	4,8% [2,85%; 8,2%]
Analiza wrażliwości (imputacja)	70%	32%	38,5% [27,3%; 49,71%]	5,08% [2,99%; 8,64%]

Dane z MagnetisMM-3 zostały dostosowane wagowo (skorygowane) do danych zagregowanych z badania LocoMMotion. Wykorzystano zmienne PV (zmienne prognostyczne) i EM (zmienne modyfikujące), które zostały zidentyfikowane dla PFS - patrz rozdział 8.1.1. Wagi zostały następnie wygenerowane tak, aby rozkłady tych zmiennych dla elranatamabu były takie same, jak dla leków stanowiących wybór lekarza w badaniu LocoMMotion.

W tabeli poniżej przedstawiono różnicę odsetków i ilorazy szans dla CRR.

W porównaniu MAIC, CRR dla elranatamabu był istotnie wyższy niż dla wyboru lekarza.

Różnica odsetków dla ELR w porównaniu z wyborem lekarza wg LocoMMotion wynosiła 34,5% [95%CI: 6,09%; 43,02%] przed dostosowaniem wagowym (porównanie bez korekty) i 42,29% [95%CI: 31,8%; 52,74%] po dostosowaniu wagowym. Zarówno w analizie podstawowej, jak i dla analizy wrażliwości, elranatamab wykazywał znacząco wyższe CRR niż wybór lekarza.

Tab. 46. Różnica odsetków i iloraz szans dla CRR: elranatamab kohorta A vs wybór lekarza w LocoMMotion.

	ELR (kohorta A) (%) - ORR	LocoMMotion (%) - ORR	Różnica odsetków [95% CI]	Iloraz szans [95% CI]
Porównanie naiwne (bez korekty)	35%	0%	34,5% [26,09%; 43,02%]	132,76% [17,99%; 979,64%]
Scenariusz podstawowy (MAIC)	43%	0%	42,29% [31,8%; 52,74%]	184,01% [24,66%; 1372,8%]
Analiza wrażliwości (imputacja)	43%	0%	43,0% [32,68%; 53,0%]	190,11% [25,50%; 1417,2%]

8.4 Podsumowanie

W porównaniu MAIC stosowanie elranatamabu konsekwentnie związane było z poprawą odsetków i głębokości odpowiedzi oraz znacznie dłuższym PFS i OS w porównaniu z koszykiem terapii wg LocoMMotion (wyniki poniżej) i MAMMOTH (wyniki w aneksie).

W porównaniu z leczeniem wybranym przez lekarza na podstawie badania RWE LocoMMotion wyniki analizy podstawowej (tj. po korekcie wg MAIC) w odniesieniu do OS, PFS, ORR i CRR były istotnie lepsze dla ELR (HR dla OS=0,6 [95%CI: 0,40; 0,94], HR dla PFS=0,3 [95%CI: 0,20; 0,49], różnica odsetków dla ORR=37,5 [95%CI: 26,20 do 48,83], różnica odsetków dla CRR=42,29 [95%CI: 31,8, 52,74]; wyniki w analizie wrażliwości z imputacją były podobne).

Dane dotyczące skuteczności leczenia wybranego przez lekarza na podstawie badania LocoMMotion opierają się na populacji pacjentów z TCE. Ponieważ pacjenci TCE są potencjalnie w lepszym stanie zdrowia niż pacjenci TCR, porównanie ELR z tym komparatorem uważa się za konserwatywne.

W analizie mierzono względne efekty leczenia w odniesieniu do HR dla wyników czasu do wystąpienia zdarzenia, ponieważ jest to powszechnie wybierane podejście do analizy przeżycia, choć nie zawsze założenie o proporcjonalności hazardu zostało spełnione (patrz

[redacted]). [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

9 Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono odnalezione informacje dotyczące bezpieczeństwa na stronach URPL, EMA i FDA dla elranatamabu.

9.1 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania elranatamabu (URPL Bezpieczeństwo) – dostęp 16.04.2024 r.

9.2 Europejska Agencja Leków

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla elranatamabu (EMA) – dostęp 16.04.2024 r.

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących elranatamab odnalezione w bazie *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance) prowadzonej przez EMA - dostęp 16.04.2024 r.

Tab. 47. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących elranatamab.

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	9	1	10
Zaburzenia serca	2	0	2
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	0	0	0
Zaburzenia ucha i błędnika	0	0	0
Zaburzenia endokrynologiczne	0	0	0
Zaburzenia oka	3	0	3
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	6	0	6
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	17	4	21
Zaburzenia wątroby	2	0	2
Zaburzenia układu immunologicznego	24	0	24
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	24	3	27
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	9	1	10
Nieprawidłowe wyniki badań	8	1	9

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1	0	1
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	3	0	3
Choroby nowotworowe	3	1	4
Zaburzenia układu nerwowego	19	1	20
Ciąża, stan połogowy i okołoporodowy	0	0	0
Problemy związane z produktem	0	0	0
Zaburzenia psychiczne	1	0	1
Zaburzenia nerek i układu moczowego	1	0	1
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	0	0	0
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	1	0	1
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	3	0	3
Okoliczności społeczne	0	0	0
Procedury chirurgiczne i medyczne	1	0	1
Zaburzenia naczyniowe	1	0	1
Łącznie	82	6	88

9.3 Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

Na stronie oświadczeń Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla elranatamabu (FDA) - dostęp 16.04.2024 r.

9.4 Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących elranatamab odnalezione w bazie *VigiAccess*[™] (WHO-UMC) prowadzonej przez *WHO Uppsala Monitoring Center* - dostęp 16.04.2024 r.

Tab. 48. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących elranatamab.

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	25
Zaburzenia serca	7
Zaburzenia oka	1
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	17
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	60
Zaburzenia wątroby	6
Zaburzenia układu immunologicznego	52
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	72
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	11
Nieprawidłowe wyniki badań	23
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	11
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	12
Choroby nowotworowe	13
Zaburzenia układu nerwowego	40
Zaburzenia psychiczne	8
Zaburzenia nerek i układu moczowego	3
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	13
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	15
Sytuacje społeczne	3
Zaburzenia naczyniowe	4
Łącznie	226

10 Ograniczenia

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania elranatamabu (Elrexio®, Pfizer; ELR) w monoterapii w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytozy (PCM/MM) u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym lek immunomodulujący (IMiD) i inhibitor proteasomu (PI) oraz przeciwciało anti-CD38 (CD38Moab), z progresją w trakcie lub po ostatniej linii leczenia.

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, jako komparator dla elranatamabu wybrano koszyk różnych standardowych terapii stosowanych w analizowanej populacji.

Do dnia 16.04.2024 r. zidentyfikowano jedno badanie jednoramienne spełniające kryteria włączenia do analizy – badanie MagnetisMM-3, a dla komparatora odnaleziono jedno badanie pierwotne dotyczące analizowanej populacji i spełniające kryteria włączenia do analizy – badanie LocoMMotion przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE).

W badaniu MagnetisMM-3 chorzy nie tylko charakteryzowali się wcześniejszą ekspozycją na 3 klasy leków (PI, IMiD i Cd38Moab, TCE), ale i opornością na te 3 klasy (PI, IMiD i Cd38Moab, TCR). W oparciu o to badanie EMA zarejestrowała elranatamab do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej trzy wcześniejsze terapie, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało monoklonalne anti-CD38, i u których stwierdzono progresję choroby w trakcie ostatniej terapii. Można zatem przyjąć, że badanie to odpowiada wnioskowanej populacji. Do badania LocoMMotion włączano pacjentów z RRMM, którzy otrzymali ≥ 3 wcześniejsze linie terapii lub byli podwójnie oporni na PI i IMiD; otrzymali PI, IMiD i CD38Moab, z progresją w trakcie lub po ostatniej linii leczenia – 100% włączonych chorych miało TCE, w tym 74% TCR.

Głównym ograniczeniem włączonych badań pierwotnych jest ich metodyka – nie są to badania pierwotne z najwyższego poziomu wiarygodności, tj. poprawnie zaprojektowane kontrolowane próby kliniczne z randomizacją (ang. *randomised controlled trial*, RCT).

Badanie MagnetisMM-3 jest prowadzonym metodą otwartej próby, nierandomizowanym, wieloośrodkowym badaniem klinicznym fazy II i dotyczy oceny jedynie elranatamabu, bez porównania z inną terapią. Jednakże jego wyniki doprowadziły do szybkiej rejestracji leku przez FDA i EMA – lek ten zaspokaja niezaspokojoną potrzebę medyczną. Badanie LocoMMotion jest wieloośrodkowym badaniem obserwacyjnym prospektywnym, oceniającym jedną kohortę chorych, tj. również bez porównania z innym ramieniem. Należy zauważyć, że badanie LocoMMotion dotyczy analizy w rzeczywistych warunkach klinicznych (badanie RWE), w dodatku ponad 90% chorych pochodzi z Europy (reszta z USA; ponadto 96% pacjentów jest rasy białej) a ze schematów wchodzących w skład koszyka terapii standardowych podawanych co najmniej 4 chorym [REDACTED]

[REDACTED] (patrz Analiza problemu decyzyjnego rozdz. 4.1.) – w dużej mierze pokrywa się zatem z rzeczywistą praktyką leczenia docelowej populacji w warunkach polskich (w badaniu MagnetisMM-3 pacjenci pochodzili głównie z Ameryki Północnej i Europy, a rasa biała stanowiła ok. 60%). Ponadto oba badania przeprowadzono m.in. w Polsce.

W obu badaniach prawie wszyscy chorzy mieli 1 lub 0 stopień sprawności wg ECOG. W badaniu MagnetisMM-3 ponad połowa pacjentów była w II stadium choroby wg R-ISS, podczas gdy w badaniu LocoMMotion zbliżony odsetek chorych miał I, II i III stadium choroby wg ISS. Postać pozaszpikowa choroby była raportowana u prawie 1/3 chorych w badaniu MagnetisMM-3, a w badaniu LocoMMotion jedynie u kilkunastu procent chorych. Mediana (i zakres) czasu od rozpoznania MM był podobny w obu badaniach (mediana ok. 6 mies.). Chorzy w badaniu LocoMMotion otrzymali wcześniej mniej linii leczenia (mediana [zakres] LOT wyniosły: 5 [2-22] w badaniu MagnetisMM-3 i 4,0 [2-13] w badaniu LocoMMotion) i mniejszy ich doświadczenie miał oporność na pięć leków (tj. 2 PI, 2 IMiD, 1 MoabCD38) – niecałe 20% w porównaniu do ponad 40% w badaniu MagnetisMM-3.

Oba włączone badania charakteryzowały się wysoką jakością wg skali NICE (6-7 punktów), przy czym należy pamiętać o opisowym charakterze włączonych do analizy badań – są one z definicji znacznie niższej jakości w porównaniu do badań kontrolowanych, zwłaszcza randomizowanych.

Oceniane punkty końcowe były oceniane w oparciu o zdefiniowane kryteria (IMWG, ASTCT), w tym najważniejsze punkty końcowe w obu badaniach oceniły specjalne komisje (BICR w MagnetisMM-3 i RCC w LocoMMotion).

Większość analiz dotyczyła wszystkich włączonych do badania chorych, tj. 123 (dotyczy analizowanej kohorty A) w badaniu MagnetisMM-3 i 248 w badaniu LocoMMotion – oceny dokonano zatem w dość dużej populacji pacjentów z RRMM TCE.

Badanie MagnetisMM-3 jest w toku – mediana okresu obserwacji w publikacji głównej Lesokhin 2023 (i Mohty 2024) wyniosła 14,7 miesiąca (zakres: 0,2-25,1 miesiąca), a w plakacie konferencyjnym udostępnionym przez Wnioskodawcę dostępne są wyniki z przedłużonej obserwacji wynoszącej 17,6 miesiąca (zakres 0,2-31,1 mies.) - data odcięcia danych 11 września 2023 r. (Tomasson 2023). Ponadto dostępne są dane z okresu pomiędzy daty publikacji a najnowszych dostępnych danych w ramach wspomnianego plakatu konferencyjnego - w oparciu o raport EMA (EMA raport) i abstrakt konferencyjny Tomasson 2023 (Tomasson 2023b). W przypadku badania LocoMMotion mediana okresu obserwacji w publikacji głównej Mateos 2022 wyniosła 11,01 miesięcy (zakres 0,1-19,2 mies.; data odcięcia 21 maja 2021 r.), a wyniki końcowe z 2-letniej obserwacji (mediana 26,4 mies. [95%CI: 25,0; 28,1 mies.]) dostępne są w ramach abstraktu konferencyjnego (Moreau 2023) i publikacji pełnotekstowej Mateos 2024.

W publikacji pełnotekstowej do badania MagnetisMM-3 nie osiągnięto median dla PFS i OS – mediany dla tych punktów końcowych osiągnięto jednakże dla dłuższego okresu obserwacji, z którego wyniki dostępne są w postaci doniesienia konferencyjnego. Pomimo osiągnięcia wspomnianych median, wciąż nie osiągnięto dojrzałości danych w odniesieniu do OS, ponieważ ponad 50% pacjentów nadal podlega cenzurze (Tomasson 2023). W przypadku czasu trwania odpowiedzi (w tym czasu trwania odpowiedzi całkowitej) nie osiągnięto median nawet w dłuższym okresie obserwacji w badaniu MagnetisMM-3 (dane niedojrzałe, ponieważ >50% pacjentów oceniano przed 18 miesiącem; Tomasson 2023).

Pozostałe wyniki były zbliżone pomiędzy krótszymi i dłuższymi obserwacjami.

Część wyników raportowano tylko w 1 z badań, np. odsetek ujemnego wyniku w zakresie minimalnej choroby resztkowej w badaniu MagnetisMM-3.

Wyniki liczbowe dotyczące bezpieczeństwa są dostępne głównie dla krótszego okresu obserwacji w badaniu LocoMMotion (w abstrakcie Moreau 2023 dotyczącym 2-letniego okresu obserwacji dostępne są wyniki jedynie dla kilku zbiorczych punktów końcowych oceny bezpieczeństwa), podczas gdy w badaniu MagnetisMM-3 wyniki oceny bezpieczeństwa są szczegółowo opisane zarówno dla krótszego jak i dłuższego okresu obserwacji.

Nie odnaleziono badań dotyczących efektywności praktycznej dla ELR ani opracowań wtórnych dotyczących oceny skuteczności i/lub bezpieczeństwa (albo efektywności praktycznej) elranatamabu w monoterapii, spełniających kryteria włączenia do analizy, co może wynikać z niedawnej rejestracji leku w analizowanym wskazaniu.

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących analizowaną interwencję z wybranym komparatorem i w związku z tym potrzeba przeprowadzenia porównania pośredniego. Należy w tym miejscu zaznaczyć, że nie jest to odosobniona sytuacja dla nowych leków w RRMM – wytyczne Polskiej Grupy Szpiczakowej również wskazują na utrudnione porównanie różnych terapii stosowanych w leczeniu RRMM ze względu na zróżnicowanie badanych grup, prezentowanie wyników badań klinicznych w różnych punktach czasowych, a przede wszystkim brak w randomizowanych badaniach bezpośrednich porównań układów leczenia opartych na nowych lekach między sobą (PGSz 2022/23). Wyniki porównania ELR z koszykiem terapii przedstawiono na podstawie porównania pośredniego [REDAKTOWANE] z uwzględnieniem powyższych badań pierwotnych w oparciu o [REDAKTOWANE] i publikację Mol 2023. Definicje punktów końcowych są podobne w obu badaniach pierwotnych (a pierwszorzędowy PK zdefiniowany jest jako odsetek pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią), stąd są podstawy do wiarygodnego porównania ich w ramach niniejszej analizy.

W niniejszym raporcie w celu porównania względnego efektu ELR z koszykiem terapii w TCE/TCR MM przeprowadzono porównanie pośrednie z dopasowaniem populacji (MAIC). Metoda MAIC może być stosowana do badań jednoramiennych lub badań bez wspólnego komparatora (Termedia 2023).

Celem MAIC jest uzyskiwanie pośrednich porównań przy jednoczesnym kontrolowaniu różnic populacyjnych pomiędzy terapiami badanymi w różnych badaniach, gdy ograniczenia uniemożliwiają stosowanie bardziej tradycyjnych podejść. Wytyczne opublikowane przez NICE wspierają stosowanie porównań pośrednich skorygowanych o populację przy użyciu podejścia MAIC do pośredniego porównywania różnych terapii (Phillippo 2016). Niewątpliwie analizy MAIC mają swoje ograniczenia, które wymieniono poniżej wraz z zakresem, w jakim uwzględniono je w wykonanej analizie:

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Biorąc pod uwagę dostępne dane, niezakotwiczony MAIC jest najlepszą dostępną opcją do porównania skuteczności komparatora z elranatamabem, jak podano w badaniu MagnetisMM-3. Wyniki MAIC należy interpretować ostrożnie, ponieważ wyniki zależą od populacji. Pomimo tych ograniczeń dowody przedstawione w analizie MAIC są najlepszymi dostępnymi dowodami, dla porównania skuteczności ELR z innymi terapiami stosowanymi w TCE/R MM.

11 Dyskusja

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania elranatamabu (Elrexio®, Pfizer; ELR) w monoterapii w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytozy (PCM/MM) u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym lek immunomodulujący (IMiD) i inhibitor proteasomu (PI) oraz przeciwciało anti-CD38 (CD38Moab), z progresją w trakcie lub po ostatniej linii leczenia.

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, jako komparator dla elranatamabu wybrano koszyk różnych standardowych terapii stosowanych w analizowanej populacji.

W celu odnalezienia badań spełniających kryteria włączenia przeprowadzono przegląd piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz na stronach agencji HTA. Korzystano z referencji odnalezionych doniesień.

Do dnia 16.04.2024 r. zidentyfikowano jedno badanie jednoramienne spełniające kryteria włączenia do analizy – badanie MagnetisMM-3, a dla komparatora odnaleziono jedno badanie pierwotne dotyczące analizowanej populacji i spełniające kryteria włączenia do analizy – badanie LocoMMotion przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE).

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących analizowaną interwencję z wybranym komparatorem.

Poniżej przedstawiono zestawienie wyników obu badań.

Zgodnie z wynikami (z najdłuższej dostępnej obserwacji o ile to możliwe) w obu badaniach:

- mediana OS dla ELR wyniosła 21,9 [95%CI: 13,4; NE] mies. (dane niedojrzałe), a dla koszyka terapii w badaniu LocoMMotion mediana OS wyniosła jedynie 13,8 [95%CI: 10,8; 17,0] mies.;
- mediana PFS dla ELR (badanie MagnetisMM-3) wyniosła 17,2 [95%CI: 9,8; NE] mies. a dla Soc (badanie LocoMMotion) jedynie 4,6 [95%CI: 3,9; 5,6] mies.;
- pierwszorzędowy PK zdefiniowany jako odsetek pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią wyniósł aż 61,0% (75/123 [95%CI: 51,8; 69,6] niezależnie do daty odcięcia) w badaniu MagnetisMM-3 i jedynie ok. 30% (29,8% [95%CI: 24,2; 36,0] dla daty odcięcia z publikacji Mateos 2022 oraz 31,9% [95%CI: 26,1; 38,0] dla daty odcięcia z publikacji Mateos 2024) w badaniu LocoMMotion;
- odsetek odpowiedzi całkowitych (sCR+CR) w badaniu MagnetisMM-3 wyniósł $\geq 35,0\%$, a w badaniu LocoMMotion odsetek odpowiedzi całkowitych (sCR+CR) wyniósł $< 1\%$;
- bardzo dobrą odpowiedź częściową (VGPR) raportowano u ok. 20% chorych w badaniu MagnetisMM-3, a w badaniu LocoMMotion jedynie u 12,1% i 12,9% chorych odpowiednio w krótszej i dłuższej obserwacji;

- mediana czasu do pierwszej odpowiedzi wyniosła 1,2 (zakres 0,9-7,4) mies. dla ELR w badaniu MagnetisMM-3 oraz 1,9 mies. (zakres od 0,7 do 9,5 w przypadku krótszej i 25,8 mies. w przypadku dłuższej mediany obserwacji) dla koszyka w badaniu LocoMMotion;
- dla ELR nie osiągnięto median czasu trwania odpowiedzi (w tym czasu trwania odpowiedzi całkowitej) nawet w dłuższym okresie obserwacji (dane niedojrzałe), podczas gdy dla koszyka terapii mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 7,4 [95%CI: 4,9; 11,1] mies.;
- odsetek ujemnego wyniku w zakresie minimalnej choroby resztkowej u pacjentów, u których uzyskano CR lub sCR i ocenianych pod kątem MRD wyniósł ok. 90% w badaniu MagnetisMM-3 (brak wyników w badaniu LocoMMotion);
- W badaniu MagnetisMM-3 obserwowano: przejściowe pogorszenie średniego wyniku oceny ogólnego stanu zdrowia (w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30) a następnie powrót do poziomów początkowych, istotne zmniejszenie objawów choroby (w kwestionariuszu EORTC QLQ-MY20), utrzymywanie się ogólnej oceny jakości życia wg EQ-5D na poziomie początkowych wartości, a następnie niewielką ich poprawę. W badaniu LocoMMotion większość pacjentów nie osiągnęła znaczącej poprawy w wynikach PROs;
- zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie stosowania badanego leczenia (TEAE) raportowano u wszystkich chorych w badaniu MagnetisMM-3 i u ok 85% chorych w badaniu LocoMMotion;
- TEAE w stopniach 3-4 raportowano u ok. 70% chorych w badaniu MagnetisMM-3, a w badaniu LocoMMotion - u 52,8%; przy dawkowaniu ELR co dwa tygodnie (dotyczy 58 pacjentów) liczba zdarzeń niepożądanych 3.-4. stopnia zmniejszyła się z 58,6% do 46,6% w badaniu MagnetisMM-3 (Lesokhin 2023);
- w badaniu MagnetisMM-3 raportowano 55 zgonów (44,7% chorych) podczas badania, a w badaniu LocoMMotion do momentu odcięcia danych w publikacji głównej zmarło łącznie 107 (43,1%) pacjentów, a w dłuższym okresie obserwacji - 158 (63,7%) pacjentów;
- w badaniu MagnetisMM-3 raportowano występowanie zakażeń u ok. 80% pacjentów (w tym 3-4 stopnia u 40% w przypadku krótszej [Lesokhin 2023] i 47% w przypadku dłuższej obserwacji [Tomasson 2023]); z kolei w badaniu LocoMMotion zakażenia i zarażenia raportowano u ok. 30% pacjentów (w tym 3-4 stopnia u 6%);
- analizowane jedynie w badaniu MagnetisMM-3 zespół uwalniania cytokin (CRS) oraz zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu immunologicznego (ICANS) raportowano odpowiednio u niecałych 60% i ok. 5% pacjentów; wszystkie CRS i ICANS były w stopniu ≤1.

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, tj. OS, PFS, ORR i CRR:

- HR dla OS=0,6 [95%CI: 0,40; 0,94],
- HR dla PFS=0,3 [95%CI: 0,20; 0,49],
- różnica odsetków dla ORR=37,5 [95%CI: 26,20 do 48,83],

- różnica odsetków dla CRR=42,29% [95%CI: 31,8%, 52,74%].

Należy tutaj również zwrócić uwagę na wyniki opublikowanego porównania elranatambu z koszykiem terapii stosowanych w USA (w związku z czym zostało wykluczone z niniejszej analizy; badanie NCT05932290 - Costa 2024) u dorosłych pacjentów z RRMM TCR. Badanie to zaprojektowano w celu porównania skuteczności elranatamabu z badania MagnetisMM-3 z innymi metodami leczenia stosowanymi w rzeczywistej praktyce klinicznej (nie w badaniu klinicznym). Dane pochodzące od osób biorących udział w badaniu MagnetisMM-3 porównano z danymi z dwóch amerykańskich baz danych (COTA i Flatiron Health) zawierających dokumentację medyczną pacjentów leczonych z powodu szpiczaka mnogiego w rzeczywistej praktyce klinicznej. Te same kryteria, które zastosowano przy selekcji pacjentów do badania MagnetisMM-3 (123 osoby), zastosowano do identyfikacji osób o podobnych cechach w COTA (239 osób) i Flatiron Health (152 osoby).²² U większej liczby osób leczonych elranatamabem po leczeniu występowało mniej komórek szpiczaka w organizmie niż u osób, które w praktyce klinicznej otrzymały leczenie wybrane przez lekarza (tj. koszyk różnych terapii). W rzeczywistości sześć na dziesięć osób leczonych elranatamabem miało mniej komórek szpiczaka w porównaniu z około trzema na dziesięciu osobami z każdej rzeczywistej bazy danych. Osoby leczone elranatamabem w porównaniu z leczeniem wybranym przez lekarza (koszykiem terapii) żyły dłużej bez postępu choroby i ogólnie żyły dłużej. **Podsumowując, badanie to wykazało, że więcej osób leczonych elranatamabem zareagowało na leczenie i żyło dłużej niż podobne osoby z baz danych COTA i Flatiron Health, którym podano leczenie dostępne w rzeczywistych warunkach klinicznych (Costa 2024).**

Podsumowując wyniki badania MagnetisMM-3, pierwszorzędowy punkt końcowy, jakim był odsetek potwierdzonych obiektywnych odpowiedzi (ORR) w niezależnym, zaślepionym, centralnym przeglądzie, wyniósł aż 61,0% (75/123), w tym odsetek odpowiedzi całkowitych (sCR+CR) w badaniu MagnetisMM-3 wyniósł $\geq 35,0\%$. Pięćdziesięciu pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź, przeszło na dawkowanie co dwa tygodnie, a u 40 (80,0%) odpowiedź poprawiła się lub utrzymała przez ≥ 6 miesięcy. Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 14,7 miesiąca nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi, czasu przeżycia wolnego od progresji ani przeżycia całkowitego (drugorzędowe punkty końcowe) (Lesokhin 2023), podczas gdy w przedłużonej obserwacji wynoszącej 17,6 miesiąca (zakres 0,2-31,1 mies.) mediana OS dla elranatamabu wyniosła 21,9 miesiąca, a dla PFS – 17,2 miesiąca. Elranatamab utrzymuje lub poprawia wyniki zgłaszane przez pacjenta (objawy i ogólny stan zdrowia).

Elranatamab wywoływał głębokie i trwałe odpowiedzi przy możliwym do kontrolowania profilu bezpieczeństwa. Zmiana na dawkowanie co dwa tygodnie może poprawić długoterminowe bezpieczeństwo bez uszczerbku dla skuteczności (Lesokhin 2023). Ponadto oprócz korzyści klinicznych terapia elranatamabem może podtrzymać lub poprawić jakość życia (Mohty 2024).

²² Populacja: dorośli chorzy (≥ 18 r.ż.) z MM TCR, chorobą mierzalną wg IMWG, minimum 1 terapią po stwierdzeniu TCR, z ECOG ≤ 2 . Kryteria wykluczenia: ostra białaczka plazmocytoza, amyloidoza, tłący się MM, przeszczep komórek macierzystych w ciągu 12 tygodni od wystąpienia aktywnej choroby, przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD), aktywny nowotwór złośliwy w ciągu 3 lat przed indeksacją, z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego, płaskonabłonkowego skóry lub raka in situ, podanie leku badanego w ciągu 30 dni przed indeksacją.

Odpowiedzi były spójne wg BICR, badacza i algorytmu komputerowego, z ORR wynoszącym odpowiednio: 61,0% [95% CI: 51,8-69,6], 59,3% [95% CI: 50,1-68,1] i 59,3% [95% CI: 50,1-68,1]. Punkty końcowe czasu do zdarzenia, takie jak TTR, DOR, DOCR i PFS, były również spójne w przypadku oceny BICR i badacza (Lesokhin 2023).

W badaniu MagnetisMM-3 częste zdarzenia niepożądane (dowolnego stopnia; stopień 3-4) obejmowały zakażenia (69,9%, 39,8%), zespół uwalniania cytokin (57,7%, 0%), niedokrwistość (48,8%, 37,4%) i neutropenię (48,8%, 48,8%) (Lesokhin 2023).

W Charakterystyce Produktu Leczniczego produktu Elrexio® podano zalecane produkty lecznicze stosowane w premedykacji w celu zmniejszenia ryzyka CRS oraz zalecenia dotyczące postępowania w przypadku wystąpienia CRS lub ICANS (Elrexio ChPL). Niedawno opublikowane wytyczne konsensusu dostarczają dodatkowych informacji na temat leczenia zakażeń u pacjentów ze szpiczakiem mnogim otrzymujących terapie ukierunkowane na BCMA (Raje 2023).

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych, elranatamab (Elrexio®) w monoterapii w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytozy (PCM/MM) u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym lek immunomodulujący (IMiD) i inhibitor proteasomu (PI) oraz przeciwciało anti-CD38 (CD38Moab), z progresją w trakcie lub po ostatniej linii leczenia, może być uznany za terapię o udowodnionej skuteczności, której korzyść z natychmiastowej dostępności przewyższa ryzyko (patrz EMA). Potwierdza to fakt, że wyniki badania MagnetisMM-3 doprowadziły do szybkiej rejestracji leku przez FDA i EMA – lek ten zaspokaja niezaspokojoną potrzebę medyczną w docelowej populacji chorych.

Brak jest w Polsce nowych terapii wskazywanych przez wytyczne w leczeniu chorych na późnym etapie RRMM, po ekspozycji na 3 klasy leków (IMiD, PI i CD38Moab). Leki dostępne w programie lekowym są albo dedykowane chorym po 1-3 liniach leczenia, albo do stosowania po co najmniej 1 lub 2 bez ograniczenia maksymalnej liczby wcześniejszych linii (Obwieszczenie MZ).

Elranatamab jest jedną z wiodących terapii w rozwoju klinicznym (MSAG 2022). Elranatamab wymieniany jest w najnowszych wytycznych leczenia opornego i/lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (NCCN 2024 - po co najmniej 4 wcześniejszych terapiach, w tym po przeciwciele monoklonalnym anti-CD38, PI i IMiD). Obecnie trwa praca nad rekomendacjami *National Institute for Health and Care Excellence* dla elranatamabu w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego po 3 terapiach (przewidywana data publikacji: 05 czerwca 2024 r.; NICE leki).

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego metodą MAIC, pomimo jego ograniczeń wskazują na istotną korzyść ze stosowania elranatamabu w porównaniu z koszkiem terapii.

Podsumowując, elranatamab jest lekiem o wysokiej skuteczności i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa stanowiącym nową opcję terapeutyczną dla chorych z RR PCM, dedykowanym chorym z obecnie niezaspokojoną potrzebą medyczną.

12 Wyniki końcowe z przeglądu badań

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania elranatamabu (Elrexio®, Pfizer; ELR) w monoterapii w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytozy (PCM/MM) u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym lek immunomodulujący (IMiD) i inhibitor proteasomu (PI) oraz przeciwciało anti-CD38 (CD38Moab), z progresją w trakcie lub po ostatniej linii leczenia.

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, jako komparator dla elranatamabu wybrano koszyk różnych standardowych terapii stosowanych w analizowanej populacji.

W celu odnalezienia badań spełniających kryteria włączenia przeprowadzono przegląd piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz na stronach agencji HTA. Korzystano z referencji odnalezionych doniesień.

Do dnia 16.04.2024 r. zidentyfikowano jedno badanie jednoramienne spełniające kryteria włączenia do analizy – badanie MagnetisMM-3, a dla komparatora odnaleziono jedno badanie pierwotne dotyczące analizowanej populacji i spełniające kryteria włączenia do analizy – badanie LocoMMotion przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE).

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących analizowaną interwencję z wybranym komparatorem. Poza prostym zestawieniem wyników, w celu porównania względnego efektu elranatamabu z koszykiem terapii w TCE/TCR MM przeprowadzono porównanie pośrednie z dopasowaniem populacji.

Wyniki porównania ELR z koszykiem terapii przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 49. Porównanie skuteczności elranatamabu z koszykiem terapii - zestawienie wyników.

Punkt końcowy	Wyniki
Przeżycie wolne od progresji (PFS)	<p>Mediana PFS dla ELR wyniosła 17,2 [95%CI: 9,8; NE] mies. przy dłuższej obserwacji (dla wcześniejszych dat odcięcia, w tym z publikacji pełnotekstowej, nie została osiągnięta - NE [9,9, NE], 70 [56,9%] pacjentów było ocenzurowanych w momencie odcięcia danych w publikacji pełnotekstowej).</p> <p>W badaniu LocoMMotion mediana PFS dla koszyka terapii wyniosła jedynie 4,6 [95%CI: 3,9; 5,6] mies. (obie daty odcięcia).</p> <p>PFS dla ELR w 15 mies. w badaniu MagnetisMM-3 wyniosło ponad 50% u pacjentów z \geqCR prawie 90%), podczas gdy dla koszyka terapii w badaniu LocoMMotion PFS wyniosło jedynie ok. 20% w 12 mies. i ok. 10% w 24 mies.</p>
Przeżycie całkowite (OS)	<p>Mediana OS dla ELR wyniosła 21,9 [95%CI: 13,4; NE] mies. przy dłuższej obserwacji (dane niedojrzałe, ponieważ ponad 50% pacjentów nadal podlega cenzurze; dla wcześniejszych dat odcięcia, w tym z publikacji pełnotekstowej, nie została osiągnięta - NE [95%CI: 13,9, NE]).</p> <p>W badaniu LocoMMotion mediana OS dla koszyka terapii wyniosła jedynie 13,8 [95%CI: 10,8; 17,0] mies. (a dla wcześniejszej daty odcięcia 12,4 [95%CI: 10,28; NE] mies.).</p> <p>OS dla ELR w 15 mies. w badaniu MagnetisMM-3 wyniosło ponad 56% (a u pacjentów z \geqCR ponad 90%), podczas gdy dla koszyka terapii w badaniu LocoMMotion OS wyniosło ponad 50% w 12 mies. i ponad 30% w 24 mies.</p>
Odpowiedź na leczenie	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu MagnetisMM-3, jakim był odsetek potwierdzonych obiektywnych odpowiedzi (sCR+CR+VGPR+PR - tj. odpowiedź częściowa lub lepsza zgodnie z kryteriami IMWG) w niezależnym, zaślepionym, centralnym przeglądzie, wyniósł 61,0% (75/123 [95%CI: 51,8; 69,6] niezależnie do daty odcięcia).</p> <p>Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu LocoMMotion, jakim była ogólna odpowiedź na leczenie (tj. odpowiedź częściowa lub lepsza zgodnie z kryteriami IMWG) według komisji oceny odpowiedzi, wyniósł jedynie ok. 30% (29,8% [95%CI: 24,2; 36,0] dla daty odcięcia z publikacji pełnotekstowej Mateos 2022 oraz 31,9% [95%CI: 26,1; 38,0]) dla daty odcięcia z publikacji pełnotekstowej Mateos 2024/ z abstraktu Moreau 2023).</p> <p>Odsetek odpowiedzi całkowitych (sCR+CR) w badaniu MagnetisMM-3 wyniósł \geq35,0% (20% CR i 15% sCR; 35,0% dla daty odcięcia z publikacji Lesokhin 2023, 35,8% dla daty odcięcia z raportu EMA i 37,4% dla daty odcięcia z plakatu Tomasson 2023). W badaniu LocoMMotion odsetek odpowiedzi całkowitych (sCR+CR) wyniósł <1% (Mateos 2022; dokładnie 0,4% wg Mateos 2024).</p> <p>Bardzo dobrą odpowiedź częściową (VGPR) raportowano u ok. 20% chorych w badaniu MagnetisMM-3 (21,1% w publikacji Lesokhin 2023 i 20,3% w raporcie EMA), a w badaniu LocoMMotion jedynie u 12,1%/12,9% chorych (Mateos 2022/Mateos 2024).</p> <p>Z kolei odpowiedź częściową (PR) raportowano u 4,9% w badaniu MagnetisMM-3 (publikacja Lesokhin 2023 i raport EMA) i u 17,3%/18,5% w badaniu LocoMMotion (Mateos 2022/Mateos 2024).</p> <p>W badaniu MagnetisMM-3 50 pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź (wg BICR), przeszło na dawkowanie co dwa tygodnie - u 40 (80,0%) z nich odpowiedź poprawiła się lub utrzymała przez \geq6 miesięcy (Lesokhin 2023).</p>

Punkt końcowy	Wyniki
Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR)	<p>Mediana czasu do pierwszej odpowiedzi wyniosła 1,2 mies. (zakres 0,9-7,4) dla ELR w badaniu MagnetisMM-3 (dla mediany obserwacji ok. 15 mies.) oraz 1,9 mies. dla koszyka w badaniu LocoMMotion (mediana taka sama niezależnie od analizowanej daty odcięcia, zakres 0,7-9,5 mies. oraz 0,7-25,8 mies. dla mediany obserwacji odpowiednio ok. 11 mies. i ponad 26 mies.).</p> <p>Mediana czasu do odpowiedzi CR wyniosła 6,1 mies. (zakres 1,2-14,3) dla ELR w badaniu MagnetisMM-3 (publikacja pełnotekstowa - mediana obserwacji ok. 15 mies.), a mediana czasu do najlepszej odpowiedzi wyniosła 2,4 mies. dla koszyka w badaniu LocoMMotion (mediana taka sama niezależnie od analizowanej daty odcięcia, zakres 0,7-12,2 mies. oraz 0,7-25,8 mies. dla mediany obserwacji odpowiednio ok. 11 mies. i ponad 26 mies.).</p>
Czas trwania odpowiedzi (DOR)	<p>Nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi (DOR) i czasu trwania odpowiedzi całkowitej (DOCR) - dotyczy wszystkich dostępnych dat odcięcia. Dane nie są jeszcze dojrzałe, ponieważ >50% pacjentów oceniano przed 18 miesiącem (Tomasson 2023).</p> <p>Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi po 15 mies. wyniosło ponad 70% przy medianie obserwacji ok. 15 mies. (71,5% [95%CI: 58,8; 80,9] w Lesokhin 2023 i 70,8% [95%CI: 58,2; 80,2] w raporcie EMA) a po 18 mies. - niecałe 70% (68,8% [95%CI: 56,5; 78,2] wg Tomassen 2023).</p> <p>Odsetek \geqCR po 9 i 15 miesiącach wyniósł prawie 90%.</p> <p>W badaniu LocoMMotion mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) wyniosła 7,4 miesiąca (mediana taka sama niezależnie od analizowanej daty odcięcia, [95%CI: 4,7; 12,5] w publikacji pełnotekstowej dla mediany obserwacji ok. 11 mies. i [95%CI: 4,9; 11,1] w doniesieniu konferencyjnym dla mediany obserwacji ponad 26 mies.).</p>
Wskaźnik ujemnych wyników MRD	<p>Odsetek ujemnego wyniku MRD, u pacjentów, u których uzyskano CR lub sCR i ocenianych pod kątem MRD wyniósł ok. 90% w badaniu MagnetisMM-3.</p>
Wyniki zgłaszane przez pacjenta (PROs), dotyczące jakości życia i objawów choroby	<p>W badaniu MagnetisMM-3 obserwowano przejściowe pogorszenie średniego wyniku oceny ogólnego stanu zdrowia (w kwestionariuszu EORTC QLQ-30) w odniesieniu do wartości początkowych do C2D15 (średnia zmiana = -5,9 [95%CI: -10,7; -1,1]), po którym miała miejsce poprawa do poziomów początkowych w C3D1, która utrzymywała się do C12D1. W badaniu MagnetisMM-3 obserwowano istotne (tj. 95% CI nie przekroczył zera) zmniejszenie bólu, począwszy od C4D1 (-6,7 [95%CI: -13,0; -0,4]), które utrzymywało się do C12D1.</p> <p>W badaniu MagnetisMM-3 wyniki kwestionariusza EORTC QLQ-MY20 specyficznego dla szpiczaka wskazywały na istotne zmniejszenie objawów choroby, począwszy od C5D1 (-6,9 [95%CI: -10,6; -3,1]), które utrzymywało się do C12D1. W badaniu MagnetisMM-3 obserwowano przejściowe pogorszenie wyniku w domenie skutków ubocznych w stosunku do wartości początkowych do C2D15 (4,3 [95%CI: 1,4; 7,2]), po czym nastąpiła poprawa do poziomu wartości podstawowych w C3D1, która utrzymywała się do C12D1. W badaniu MagnetisMM-3 obserwowano niewielkie zmiany w domenie postrzegania własnego ciała w trakcie cykli leczenia. W przypadku domeny postrzegania przyszłości w badaniu MagnetisMM-3 znaczną poprawę wyników zaobserwowano już w C1D15 (5,2 [95%CI: 1,1; 9,2]); wyniki te ulegały dalszej poprawie lub utrzymywały się do C12D1.</p> <p>W badaniu MagnetisMM-3 ogólna ocena jakości życia, oceniana za pomocą kwestionariusza EQ-5D, pozostawała na poziomie początkowych wartości do C11D1, kiedy obserwowano niewielką poprawę utrzymującą się do C12D1.</p>

Punkt końcowy	Wyniki
	<p>Do pierwszej oceny PGIC (C1D15) 40,2% pacjentów w badaniu MagentisMM-3 zgłaszało poprawę w zakresie objawów choroby ("trochę lepiej" lub "znacznie lepiej"). Poprawa ta utrzymywała się do C5D1.</p> <p>W badaniu LocoMMotion w przypadku mediany obserwacji wynoszącej ok. 11 mies. ocena ogólnego stanu zdrowia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 poprawiła się średnio o 1,9 [95%CI: -1,4; 5,5] (wynik nieistotny statystycznie). Większość pacjentów nie osiągnęła znaczącej poprawy w wynikach PROs, zgodnie z minimalnie istotną różnicę wynoszącą 10 punktów w średnim wyniku (Delforge 2022a i Delforge 2022b).</p> <p>Z kolei w przypadku mediany obserwacji wynoszącej ponad 26 mies. ocena ogólnego stanu zdrowia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 poprawiła się średnio o 2,2 [95%CI: -0,7; 5,1] (wynik nieistotny statystycznie) w odniesieniu do wartości początkowych, a ocena przyszłych perspektyw wg kwestionariusza EORTC QLQ-MY 20 o 8,7 [95%CI: 5,6; 11,7] (wynik istotny statystycznie) w badaniu LocoMMotion. Ocena jakości życia wg EQ-5D-5L poprawiła się średnio o 1,6 [95%CI: -0,7; 4,0] (wynik nieistotny statystycznie), ale indeks użyteczności wg EQ-5D-5L uległ pogorszeniu o -0,01 [95%CI: -0,03; 0,01] (wynik nieistotny statystycznie). Największą poprawę raportowano w odniesieniu do myślenia o chorobie i martwieniu się o zdrowie (wg EORTC QLQ-MY20).</p> <p>Większość pacjentów nie osiągnęła znaczącej poprawy w wynikach PROs, zgodnie z minimalnie istotną różnicę wynoszącą 10 punktów w średnim wyniku (wyjątek stanowi ocena zmęczenia - 58,6% pacjentów osiągnęło poprawę w ocenie tego objawu). Poprawę w zakresie oceny ogólnego stanu zdrowia (wg EORTC QLQ-C30) osiągnęło 46,7% pacjentów.</p>

Tab 50. Porównanie bezpieczeństwa elranatamabu z koszykiem terapii - zestawienie wyników.

Punkt końcowy	Wyniki
Zdarzenia niepożądane łącznie	<p>Zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie stosowania badanego leczenia (TEAE) raportowano u wszystkich chorych w badaniu MagnetisMM-3 i u ok 85% chorych w badaniu LocoMMotion (83,5% w publikacji Mateos 2022 i 86,7% w publikacji Moreau 2023)</p> <p>TEAE w stopniach 3-4 raportowano u ok. 70% chorych w badaniu MagnetisMM-3 (70,7% w publikacji głównej Lesokhin 2023 i 71,5% w doniesieniu konferencyjnym Tomasson 2023), a w badaniu LocoMMotion - u 52,8% (ciężkie TEAE u 33,9%; Mateos 2022). Przy dawkowaniu ELR co dwa tygodnie (dotyczy 58 pacjentów) liczba zdarzeń niepożądanych 3.-4. stopnia zmniejszyła się z 58,6% do 46,6% w badaniu MagnetisMM-3 (patrz wykres poniżej; Lesokhin 2023).</p> <p>W badaniu MagnetisMM-3 TEAE prowadziły do zmniejszenia dawki i przerw w leczeniu odpowiednio u 28,5% i 77,2% pacjentów (Lesokhin 2023; brak danych w badaniu LocoMMotion).</p> <p>W badaniu MagnetisMM-3 raportowano 55 zgonów (44,7% chorych) podczas badania – 37 (30,1%) z powodu progresji choroby (PD), 14 (11,4%) z powodu TEAE niezwiązanych z PD (w tym 8 [6,5%] z powodu infekcji) i 4 uznane za związane z ERL (Lesokhin 2023). W przypadku przedłużonej obserwacji ogółem 25 chorych (20,3%) zmarło z powodu TEAE - 11 chorych (8,9%) zmarło z powodu progresji choroby, a 14 chorych (11,4%) zmarło z powodu TEAE innego niż progresja choroby, w tym 8 (6,5%) z powodu infekcji (Tomasson 2023).</p>

Punkt końcowy	Wyniki
	<p>W badaniu LocoMMotion do momentu odcięcia danych w publikacji głównej zmarło łącznie 107 (43,1%) pacjentów, a progresja choroby była główną przyczyną zgonów (n = 74; 29,8%). 19 (7,7%) pacjentów zmarło w trakcie badania z powodu TEAE, najczęściej z powodu infekcji (n = 11, 4,4%) (Mateos 2022). W przypadku analizy z dłuższego okresu obserwacji zmarło 158 (63,7%) pacjentów – 107 (43,1% chorych) z powodu PD i 25 (10,1% chorych) z powodu zdarzeń niepożądanych (Moreau 2023).</p>
<p>Poszczególne hematologiczne zdarzenia niepożądane</p>	<p>W badaniu MagnetisMM-3 anemię raportowano u 48,8% pacjentów, w tym anemię w 3-4 stopniu ciężkości – u 37,4% chorych. Neutropenię, zarówno we wszystkich stopniach ciężkości, jak i w stopniach 3-4, raportowano u prawie połowy chorych (48,8% w Lesokhin 2023 i 49,6% w Tomasson 2023). Trombocytopenię raportowano u mniej niż 1/3 chorych (30,9% w Lesokhin 2023 i 31,7% w Tomasson 2023) a trombocytopenię w stopniach 3-4 u mniej niż 1/4 chorych (23,6%). Limfopenię we wszystkich stopniach ciężkości / stopniach ciężkości 3-4 raportowano u 26,8% / 25,2% chorych.</p> <p>W badaniu LocoMMotion raportowano hematologiczne ZN we wszystkich stopniach ciężkości łącznie u 106 (42,7%) pacjentów, a w stopniach 3-4 łącznie u 85 (34,3%) pacjentów (Mateos 2022). Anemię raportowano u 25,8% pacjentów, w tym anemię w 3-4 stopniu ciężkości – u 10,9% chorych. Anemię raportowano u 25,8% pacjentów, w tym anemię w 3-4 stopniu ciężkości – u 10,9% chorych. Neutropenię we wszystkich stopniach ciężkości / stopniach ciężkości 3-4 raportowano u 15,7% / 13,3% chorych. Trombocytopenię raportowano u prawie 1/4 pacjentów (23,0%), w tym trombocytopenię w 3-4 stopniu ciężkości – u prawie 1/5 chorych (17,7%). Limfopenię we wszystkich stopniach ciężkości / stopniach ciężkości 3-4 raportowano u 6,5% / 5,6% chorych.</p>
<p>Poszczególne niehematologiczne zdarzenia niepożądane</p>	<p>W badaniu MagnetisMM-3 do ZN raportowanych z częstością $\geq 20\%$ we wszystkich stopniach ciężkości należały (zgodnie z kolejnością zmniejszającej się częstości): biegunka, zmęczenie, zmniejszony apetyt, gorączka, zdarzenia związane z COVID-19, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, nudności, hipokaliemia, kaszel, ból głowy. Ze zdarzeń tych w stopniu 3-4 częstość większą niż 10% raportowano jedynie dla zdarzeń związanych z COVID-19 (15,4% wg Lesokhin 2023) i hipokaliemii (10,6%/ 11,4% wg Lesokhin 2023/ Tomassen 2023).</p> <p>W badaniu LocoMMotion niehematologiczne ZN poza zakażeniami i zarażeniami występowały z częstością niższą niż 20%.</p>
<p>Poszczególne zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania</p>	<p>W badaniu MagnetisMM-3 raportowano występowanie zakażeń u 86 (69,9%; Lesokhin 2023 i Tomasson 2023) pacjentów – zakażenia 3-4 stopnia wystąpiły u 49 (39,8%) i 58 (47,2%) pacjentów odpowiednio w przypadku krótszej (Lesokhin 2023) i dłuższej obserwacji (Tomasson 2023).</p> <p>Z kolei w badaniu LocoMMotion zakażenia i zarażenia raportowano u 71 (28,6%) pacjentów we wszystkich stopniach ciężkości i u 16 (6,5%) pacjentów w 3-4 stopniu ciężkości (Mateos 2022).</p> <p>W badaniu MagnetisMM-3 zespół uwalniania cytokin (CRS) raportowano u 71 (57,7%) pacjentów (Lesokhin 2023 i Tomasson 2023). ICANS raportowano u 6 (4,9% wszystkich chorych) pacjentów w badaniu MagnetisMM-3 (Tomasson 2023). Wszystkie CRS i ICANS były w stopniu ≤ 1 (Lesokhin 2023 i Tomasson 2023).</p>

Tab. 51. Wyniki porównania pośredniego elranatamabu z koszykiem terapii w odniesieniu do OS i PFS.

Scenariusz	Liczebność	HR [95% CI]	p
Przeżycie całkowite (OS)			
Porównanie bez korekty	123	0,78 [0,57; 1,06]	0,12
Scenariusz podstawowy (MAIC)	68	0,62 [0,40; 0,94]	0,03
Analiza wrażliwości (imputacja)	70	0,58 [0,38; 0,89]	0,01
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)			
Porównanie bez korekty	123	0,44 [0,32; 0,60]	■
Scenariusz podstawowy (MAIC)	68	0,32 [0,20; 0,49]	<0,001
Analiza wrażliwości (imputacja)	70	0,30 [0,19; 0,46]	■

Tab. 52. Wyniki porównania pośredniego elranatamabu z koszykiem terapii w odniesieniu do ORR i CRR.

	ELR (kohorta A) (%) - ORR	LocoMMotion (%) - ORR	Liczebność	Różnica odsetków [95% CI]	Iloraz szans [95% CI]
ORR					
Porównanie naiwne (bez korekty)	61%	32%	123	29,12 [18,73; 39,51]	3,34 [2,13; 5,24]
Scenariusz podstawowy (MAIC)	69%	32%	68	37,52 [26,20; 48,83]	4,85 [2,85; 8,23]
Analiza wrażliwości (imputacja)	70%	32%	70	38,53 [27,35; 49,71]	5,08 [2,99; 8,64]
CRR					
Porównanie naiwne (bez korekty)	35%	0,4%	123	34,56 [26,09; 43,02]	132,76 [17,99; 979,64]
Scenariusz podstawowy (MAIC)	43%	0,4%	68	42,29 [31,84; 52,74]	184,01 [24,66; 1372,86]
Analiza wrażliwości (imputacja)	43%	0,4%	70	43,09 [32,68; 53,50]	190,11 [25,50; 1417,25]

13 Wnioski

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania elranatamabu (Elrexio®, Pfizer; ELR) w monoterapii w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytozy (PCM/MM) u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym lek immunomodulujący (IMiD) i inhibitor proteasomu (PI) oraz przeciwciało anti-CD38 (CD38Moab), z progresją w trakcie lub po ostatniej linii leczenia.

Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie, wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytozy oraz obecną praktykę kliniczną, jako komparator dla elranatamabu wybrano koszyk różnych standardowych terapii stosowanych w analizowanej populacji.

W wyniku wyszukiwania badań pierwotnych odnaleziono jedno interwencyjne badanie jednoramienne spełniające kryteria włączenia do analizy – badanie MagnetisMM-3, a dla komparatora odnaleziono jedno obserwacyjne badanie jednoramienne dotyczące analizowanej populacji i spełniające kryteria włączenia do analizy – badanie LocoMMotion przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE). Nie odnaleziono jednakże badań dotyczących efektywności praktycznej elranatamabu czy opracowań wtórnych dla elranatamabu spełniających kryteria włączenia do przeglądu oraz badań klinicznych bezpośrednio porównujących analizowaną interwencję z komparatorem.

Należy w tym miejscu zaznaczyć, że nie jest to odosobniona sytuacja dla nowych leków w RRMM – wytyczne Polskiej Grupy Szpiczakowej również wskazują na utrudnione porównanie różnych terapii stosowanych w leczeniu RRMM ze względu na zróżnicowanie badanych grup, prezentowanie wyników badań klinicznych w różnych punktach czasowych, a przede wszystkim brak w randomizowanych badaniach bezpośrednich porównań układów leczenia opartych na nowych lekach między sobą (PGSz 2022/23).

Zgodnie z wynikami badania MagnetisMM-3, elranatamab wywoływał głębokie i trwałe odpowiedzi przy możliwym do kontrolowania profilu bezpieczeństwa. Pierwszorzędowy punkt końcowy, jakim był odsetek potwierdzonych obiektywnych odpowiedzi (ORR) w niezależnym, zaślepionym, centralnym przeglądzie, wyniósł aż 61,0% (75/123), w tym odsetek odpowiedzi całkowitych (sCR+CR) w badaniu MagnetisMM-3 wyniósł $\geq 35,0\%$. W przedłużonej obserwacji wynoszącej 17,6 miesiąca (zakres 0,2-31,1 mies.) mediana OS dla elranatamabu wyniosła 21,9 miesiąca, a dla PFS – 17,2 miesiąca. Co więcej, elranatamab utrzymuje lub poprawia wyniki zgłaszane przez pacjenta (objawy i ogólny stan zdrowia). Raportowane w badaniu wszystkie zdarzenia CRS (zespół uwalniania cytokin) i ICANS (zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu immunologicznego) były w stopniu ≤ 1 .

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych, elranatamab (Elrexio®) w monoterapii w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytozy (PCM/MM) u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym lek immunomodulujący (IMiD) i inhibitor proteasomu (PI) oraz przeciwciało anti-CD38 (CD38Moab), z progresją w trakcie lub po ostatniej linii leczenia, może być uznany za terapię o udowodnionej skuteczności, której korzyść z natychmiastowej dostępności przewyższa ryzyko. Potwierdza to fakt, że wyniki badania MagnetisMM-3 doprowadziły do szybkiej rejestracji leku przez FDA i EMA – lek ten zaspokaja niezaspokojoną potrzebę medyczną w docelowej populacji chorych.

Brak jest w Polsce nowych terapii wskazywanych przez wytyczne w leczeniu chorych na późnym etapie RRMM, po ekspozycji na 3 klasy leków (IMiD, PI i CD38Moab). Leki dostępne w programie lekowym są albo dedykowane chorym po 1-3 liniach leczenia, albo do stosowania po co najmniej 1 lub 2 bez ograniczenia maksymalnej liczby wcześniejszych linii (Obwieszczenie MZ).

Naiwne zestawienie wyników dla elranatamabu z badania MagnetisMM-3 i koszyka terapii z badania LocoMMotion wskazuje na znacznie dłuższe mediany OS i PFS oraz lepsze odsetki odpowiedzi (ORR, CRR) w przypadku elranatamabu w porównaniu z komparatorem. **Zgodnie z wynikami przeprowadzonego porównania pośredniego metodą MAIC korzyści te są istotne statystycznie.**

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).

Elranatamab jest jedną z wiodących terapii w rozwoju klinicznym (MSAG 2022). Elranatanab wymieniany jest w najnowszych wytycznych leczenia opornego i/lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego (NCCN 2024 - po co najmniej 4 wcześniejszych terapiach, w tym po przeciwciele monoklonalnym anti-CD38, PI i IMiD). Obecnie trwa praca nad rekomendacjami *National Institute for Health and Care Excellence* dla elranatamabu w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego po 3 terapiach (przewidywana data publikacji: 05 czerwca 2024 r.; NICE leki).

Podsumowując, elranatamab jest lekiem o wysokiej skuteczności i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa stanowiącym nową opcję terapeutyczną dla chorych z RR PCM, dedykowanym chorym z obecnie niezaspokojoną potrzebą medyczną, a wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego metodą MAIC, pomimo jego ograniczeń wskazują na istotną korzyść ze stosowania elranatamabu w porównaniu z koszykiem terapii.

14 Aneks

14.1 Refundowane technologie medyczne

Tab. 53. Preparaty finansowane ze środków publicznych w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego w Polsce w ramach katalogu B (Obwieszczenie MZ).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Carfilzomibum	Kyprolis, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.	05909991298463	1189.0, Karfilzomib	728,28	771,97	771,97	bezpłatny	0
	Kyprolis, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	1 fiol.	05909991298470	1189.0, Karfilzomib	2184,84	2315,93	2315,91	bezpłatny	0
	Kyprolis, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 60 mg	1 fiol.	05909991256388	1189.0, Karfilzomib	4369,68	4631,86	4631,82	bezpłatny	0
Daratumumabum	Darzalex, roztwór do wstrzykiwań, 1800 mg (120 mg/ml)	1 fiol. 15 ml	05413868119596	1187.0, Daratumumab	29282,90	31039,88	31039,88	bezpłatny	0
	Darzalex, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. 20 ml	05909991275235	1187.0, Daratumumab	6849,80	7260,79	7260,79	bezpłatny	0
	Darzalex, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909991275228	1187.0, Daratumumab	1712,46	1815,21	1815,20	bezpłatny	0
Elotuzumabum	Empliciti, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.	08027950032181	1269.0, Elotuzumab	6264,00	6639,84	6639,84	bezpłatny	0
	Empliciti, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.	08027950032198	1269.0, Elotuzumab	8352,00	8853,12	8853,12	bezpłatny	0
Isatuximabum	Sarclisa, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	05909991427832	1277.0, Iztakusymab	10599,17	11235,12	11235,12	bezpłatny	0
	Sarclisa, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	05909991427818	1277.0, Iztakusymab	2119,83	2247,03	2247,03	bezpłatny	0
Iksazomibum	Ninlaro, kaps. twarde, 2,3 mg	3 szt.	03400930077696	1222.0, Iksazomib	17820,00	18889,20	14481,72	bezpłatny	0
	Ninlaro, kaps. twarde, 3 mg	3 szt.	03400930077719	1222.0, Iksazomib	17820,00	18889,20	18889,20	bezpłatny	0
	Ninlaro, kaps. twarde, 4 mg	3 szt.	03400930077726	1222.0, Iksazomib	17820,00	18889,20	18889,20	bezpłatny	0
Pomalidomidum	Imnovid, kaps. twarde, 1 mg	14 szt.	05909991398477	1182.0, Pomalidomid	24716,16	26199,13	13078,08	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Imnovid, kaps. twarda, 1 mg	21 szt.	05909991185589	1182.0, Pomalidomid	37074,24	39234,24	19617,12	bezpłatny	0
	Imnovid, kaps. twarde, 2 mg	14 szt.	05909991398484	1182.0, Pomalidomid	24716,16	26199,13	26156,16	bezpłatny	0
	Imnovid, kaps. twarda, 2 mg	21 szt.	05909991185596	1182.0, Pomalidomid	37074,24	39234,24	39234,24	bezpłatny	0
	Imnovid, kaps. twarde, 3 mg	14 szt.	05909991398491	1182.0, Pomalidomid	24716,16	26199,13	26199,13	bezpłatny	0
	Imnovid, kaps. twarda, 3 mg	21 szt.	05909991185602	1182.0, Pomalidomid	37074,24	39234,24	39234,24	bezpłatny	0
	Imnovid, kaps. twarde, 4 mg	14 szt.	05909991398507	1182.0, Pomalidomid	24716,16	26199,13	26199,13	bezpłatny	0
	Imnovid, kaps. twarda, 4 mg	21 szt.	05909991185619	1182.0, Pomalidomid	37074,24	39234,24	39234,24	bezpłatny	0

Tab. 54. Preparaty finansowane ze środków publicznych w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego w Polsce w ramach katalogu C (Obwieszczenie MZ).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Lenalidomidum	Kleder, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05909991466206	1120.0, Lenalidomid	1121,04	1188,30	1105,88	bezpłatny	0
	Kleder, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05909991450946	1120.0, Lenalidomid	1681,56	1782,45	1658,82	bezpłatny	0
	Kleder, kaps. twarde, 20 mg	21 szt.	05909991450953	1120.0, Lenalidomid	2242,08	2376,60	2211,76	bezpłatny	0
	Kleder, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05909991450960	1120.0, Lenalidomid	2802,60	2970,76	2764,70	bezpłatny	0
	Kleder, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05909991466220	1120.0, Lenalidomid	560,52	594,15	552,94	bezpłatny	0
	Lenalidomide Accord, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05055565770863	1120.0, Lenalidomid	1111,32	1178,00	1105,88	bezpłatny	0
	Lenalidomide Accord, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05055565770870	1120.0, Lenalidomid	1666,98	1767,00	1658,82	bezpłatny	0
	Lenalidomide Accord, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05055565770887	1120.0, Lenalidomid	2778,30	2945,00	2764,70	bezpłatny	0
	Lenalidomide Accord, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05055565770856	1120.0, Lenalidomid	555,66	589,00	552,94	bezpłatny	0
	Lenalidomide Aurovitas/Lenalidomide Eugia, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05909991472115	1120.0, Lenalidomid	1111,32	1178,00	1105,88	bezpłatny	0
	Lenalidomide Aurovitas/Lenalidomide Eugia, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05909991472207	1120.0, Lenalidomid	1666,98	1767,00	1658,82	bezpłatny	0
	Lenalidomide Aurovitas/Lenalidomide Eugia, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05909991472245	1120.0, Lenalidomid	2778,30	2945,00	2764,70	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Lenalidomide Aurovitas/Lenalidomide Eugia, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05909991472092	1120.0, Lenalidomid	555,66	589,00	552,94	bezpłatny	0
	Lenalidomide Glenmark, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	08595112678558	1120.0, Lenalidomid	1948,21	2065,10	1105,88	bezpłatny	0
	Lenalidomide Glenmark, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	08595112678565	1120.0, Lenalidomid	2922,32	3097,66	1658,82	bezpłatny	0
	Lenalidomide Glenmark, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	08595112678572	1120.0, Lenalidomid	4870,53	5162,77	2764,70	bezpłatny	0
	Lenalidomide Glenmark, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	08595112678541	1120.0, Lenalidomid	974,11	1032,56	552,94	bezpłatny	0
	Lenalidomide Grindeks, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05909991425135	1120.0, Lenalidomid	1111,32	1178,00	1105,88	bezpłatny	0
	Lenalidomide Grindeks, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05909991425159	1120.0, Lenalidomid	1666,98	1767,00	1658,82	bezpłatny	0
	Lenalidomide Grindeks, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05909991425197	1120.0, Lenalidomid	2778,30	2945,00	2764,70	bezpłatny	0
	Lenalidomide Grindeks, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05909991425098	1120.0, Lenalidomid	555,66	589,00	552,94	bezpłatny	0
	Lenalidomide Krka, kaps. twarde, 10 mg	21 szt. (blister)	03838989737627	1120.0, Lenalidomid	1043,28	1105,88	1105,88	bezpłatny	0
	Lenalidomide Krka, kaps. twarde, 15 mg	21 szt. (blister)	03838989737634	1120.0, Lenalidomid	1564,92	1658,82	1658,82	bezpłatny	0
	Lenalidomide Krka, kaps. twarde, 25 mg	21 szt. (blister)	03838989737641	1120.0, Lenalidomid	2608,20	2764,69	2764,69	bezpłatny	0
	Lenalidomide Krka, kaps. twarde, 5 mg	21 szt. (blister)	03838989737658	1120.0, Lenalidomid	521,64	552,94	552,94	bezpłatny	0
	Lenalidomide Medical Valley, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05909991471965	1120.0, Lenalidomid	1043,28	1105,88	1105,88	bezpłatny	0
	Lenalidomide Medical Valley, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05909991471972	1120.0, Lenalidomid	1564,92	1658,82	1658,82	bezpłatny	0
	Lenalidomide Medical Valley, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05909991471996	1120.0, Lenalidomid	2608,20	2764,69	2764,69	bezpłatny	0
	Lenalidomide Medical Valley, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05909991471941	1120.0, Lenalidomid	521,64	552,94	552,94	bezpłatny	0
	Lenalidomide Mylan, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05901797710910	1120.0, Lenalidomid	1123,20	1190,59	1105,88	bezpłatny	0
	Lenalidomide Mylan, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05901797710996	1120.0, Lenalidomid	1684,80	1785,89	1658,82	bezpłatny	0
	Lenalidomide Mylan, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05901797710934	1120.0, Lenalidomid	2808,00	2976,48	2764,70	bezpłatny	0
	Lenalidomide Mylan, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05901797710903	1120.0, Lenalidomid	561,60	595,30	552,94	bezpłatny	0
	Lenalidomide Pharmascience, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05909991451431	1120.0, Lenalidomid	1111,32	1178,00	1105,88	bezpłatny	0
	Lenalidomide Pharmascience, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05909991451455	1120.0, Lenalidomid	1666,98	1767,00	1658,82	bezpłatny	0

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Lenalidomide Pharmascience, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05909991451493	1120.0, Lenalidomid	2778,30	2945,00	2764,70	bezpłatny	0
	Lenalidomide Pharmascience, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05909991451394	1120.0, Lenalidomid	555,66	589,00	552,94	bezpłatny	0
	Lenalidomide Sandoz, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05907626709094	1120.0, Lenalidomid	1043,28	1105,88	1105,88	bezpłatny	0
	Lenalidomide Sandoz, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05907626709100	1120.0, Lenalidomid	1564,92	1658,82	1658,82	bezpłatny	0
	Lenalidomide Sandoz, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05907626709124	1120.0, Lenalidomid	2608,20	2764,69	2764,69	bezpłatny	0
	Lenalidomide Sandoz, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05907626709070	1120.0, Lenalidomid	521,64	552,94	552,94	bezpłatny	0
	Lenalidomide Teva, kaps. twarde, 10 mg	21 szt. (blister)	05909991470302	1120.0, Lenalidomid	1111,32	1178,00	1105,88	bezpłatny	0
	Lenalidomide Teva, kaps. twarde, 15 mg	21 szt. (blister)	05909991470319	1120.0, Lenalidomid	1666,98	1767,00	1658,82	bezpłatny	0
	Lenalidomide Teva, kaps. twarde, 25 mg	21 szt. (blister)	05909991470333	1120.0, Lenalidomid	2778,30	2945,00	2764,70	bezpłatny	0
	Lenalidomide Teva, kaps. twarde, 5 mg	21 szt. (blister)	05909991470258	1120.0, Lenalidomid	555,66	589,00	552,94	bezpłatny	0
	Lenalidomide Zentiva, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05909991447830	1120.0, Lenalidomid	1950,48	2067,51	1105,88	bezpłatny	0
	Lenalidomide Zentiva, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05909991447854	1120.0, Lenalidomid	2925,72	3101,26	1658,82	bezpłatny	0
	Lenalidomide Zentiva, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05909991447892	1120.0, Lenalidomid	4876,20	5168,77	2764,70	bezpłatny	0
	Lenalidomide Zentiva, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05909991447793	1120.0, Lenalidomid	975,24	1033,75	552,94	bezpłatny	0
	Linorion, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	06432100056047	1120.0, Lenalidomid	1209,60	1282,18	1105,88	bezpłatny	0
	Linorion, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	06432100056054	1120.0, Lenalidomid	1814,40	1923,26	1658,82	bezpłatny	0
	Linorion, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	06432100056061	1120.0, Lenalidomid	3024,00	3205,44	2764,70	bezpłatny	0
	Linorion, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	06432100056030	1120.0, Lenalidomid	604,80	641,09	552,94	bezpłatny	0
	Polalid, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05909991480301	1120.0, Lenalidomid	1111,32	1178,00	1105,88	bezpłatny	0
	Polalid, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05909991480318	1120.0, Lenalidomid	1666,98	1767,00	1658,82	bezpłatny	0
	Polalid, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05909991480332	1120.0, Lenalidomid	2778,30	2945,00	2764,70	bezpłatny	0
	Polalid, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05909991480288	1120.0, Lenalidomid	555,66	589,00	552,94	bezpłatny	0
	Revlimid, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05909990086702	1120.0, Lenalidomid	14276,96	15133,58	1105,88	bezpłatny	0
	Revlimid, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05909990086764	1120.0, Lenalidomid	15059,12	15962,67	1658,82	bezpłatny	0
	Revlimid, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05909990086771	1120.0, Lenalidomid	16564,76	17558,64	2764,70	bezpłatny	0
	Revlimid, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05909990086696	1120.0, Lenalidomid	13616,86	14433,87	552,94	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Bortezomibum	Bortezomib Accord, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol. 6 ml	05055565749142	1054.0, Bortezomib	216,00	228,96	131,65	bezpłatny	0
	Bortezomib Accord, roztwór do wstrzykiwań, 2,5 mg/ml	1 fiol. 1 ml	05055565779859	1054.0, Bortezomib	432,00	457,92	329,13	bezpłatny	0
	Bortezomib Accord, roztwór do wstrzykiwań, 2,5 mg/ml	1 fiol. 1,4 ml	05055565774137	1054.0, Bortezomib	604,80	641,09	460,78	bezpłatny	0
	Bortezomib Accord, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	05055565718339	1054.0, Bortezomib	648,00	686,88	460,78	bezpłatny	0
	Bortezomib Adamed, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	05906414000771	1054.0, Bortezomib	301,32	319,40	131,65	bezpłatny	0
	Bortezomib Adamed, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2,5 mg	1 fiol.	05900411003193	1054.0, Bortezomib	604,80	641,09	329,13	bezpłatny	0
	Bortezomib Adamed, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	05906414000788	1054.0, Bortezomib	1020,60	1081,84	460,78	bezpłatny	0
	Bortezomib Aurovitas/Bortezomib Eugia, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	05909991451813	1054.0, Bortezomib	129,60	137,38	137,38	bezpłatny	0
	Bortezomib Fresenius Kabi, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	04052682057427	1054.0, Bortezomib	124,20	131,65	131,65	bezpłatny	0
	Bortezomib Fresenius Kabi, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2,5 mg	1 fiol.	04052682057434	1054.0, Bortezomib	162,00	171,72	171,72	bezpłatny	0
	Bortezomib Fresenius Kabi, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	04052682056314	1054.0, Bortezomib	196,56	208,35	208,35	bezpłatny	0
	Bortezomib Glenmark, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	05902020241461	1054.0, Bortezomib	172,80	183,17	131,65	bezpłatny	0
	Bortezomib Glenmark, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	05902020241478	1054.0, Bortezomib	604,80	641,09	460,78	bezpłatny	0
	Bortezomib SUN, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	05909991351762	1054.0, Bortezomib	194,40	206,06	206,06	bezpłatny	0
	Bendamustin i hydrochloridum	Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	05909991198183	1115.0, Bendamustyna	1566,00	1659,96	1659,96	bezpłatny
Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml		5 fiol.po 25 mg	05909991198145	1115.0, Bendamustyna	391,50	414,99	414,99	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. (100 mg)	05902020241508	1115.0, Bendamustyna	2241,00	2375,46	1659,96	bezpłatny	0
	Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. (25 mg)	05902020241492	1115.0, Bendamustyna	560,25	593,87	414,99	bezpłatny	0
	Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	05909991267285	1115.0, Bendamustyna	838,08	888,36	888,36	bezpłatny	0
	Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	05909991267292	1115.0, Bendamustyna	209,52	222,09	222,09	bezpłatny	0
Bleomycini sulphas	Bleomedac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fiolkę	1 fiol.po 10 ml	05909990946983	1003.0, Bleomycinum	111,67	118,37	118,37	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	05909990816194	1005.0, Carboplatinum	257,04	272,46	272,46	bezpłatny	0
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990816163	1005.0, Carboplatinum	39,96	42,36	42,36	bezpłatny	0
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990816170	1005.0, Carboplatinum	102,06	108,18	108,18	bezpłatny	0
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990816156	1005.0, Carboplatinum	18,25	19,34	15,07	bezpłatny	0
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990816187	1005.0, Carboplatinum	170,64	180,88	180,88	bezpłatny	0
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909990450015	1005.0, Carboplatinum	24,62	26,10	15,07	bezpłatny	0
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990450022	1005.0, Carboplatinum	45,90	48,65	45,22	bezpłatny	0
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	05909990450039	1005.0, Carboplatinum	139,32	147,68	135,66	bezpłatny	0
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990662753	1005.0, Carboplatinum	186,84	198,05	180,88	bezpłatny	0
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	05909990776733	1005.0, Carboplatinum	45,36	48,08	45,22	bezpłatny	0
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	05909990776740	1005.0, Carboplatinum	138,78	147,11	135,66	bezpłatny	0
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990776726	1005.0, Carboplatinum	24,30	25,76	15,07	bezpłatny	0

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990851058	1005.0, Carboplatinum	184,68	195,76	180,88	bezpłatny	0
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990477425	1005.0, Carboplatinum	41,90	44,42	44,42	bezpłatny	0
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	05909990477432	1005.0, Carboplatinum	102,06	108,18	108,18	bezpłatny	0
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990477418	1005.0, Carboplatinum	24,84	26,33	15,07	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	05909990958535	1008.0, Cisplatinum	71,28	75,56	75,56	bezpłatny	0
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990958481	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,57	7,56	bezpłatny	0
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990958504	1008.0, Cisplatinum	42,12	44,65	37,78	bezpłatny	0
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990838745	1008.0, Cisplatinum	8,64	9,18	7,56	bezpłatny	0
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990894772	1008.0, Cisplatinum	62,64	66,40	66,40	bezpłatny	0
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990838769	1008.0, Cisplatinum	42,12	44,65	37,78	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol.	05909990241019	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	54,96	58,26	58,26	bezpłatny	0
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.	05909990240913	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	14,58	15,45	11,65	bezpłatny	0
	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990240814	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52	76,87	76,87	bezpłatny	0
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990640188	1011.1, Cytarabinum	8,42	8,96	8,96	bezpłatny	0
	Alexan, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990181216	1011.1, Cytarabinum	42,12	44,65	44,65	bezpłatny	0
	Alexan, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990181223	1011.1, Cytarabinum	84,24	89,29	89,29	bezpłatny	0
	Alexan, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 40 ml	05909990624935	1011.1, Cytarabinum	168,48	178,59	178,59	bezpłatny	0
Dacarbazinum	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol.po 100 mg	05909991029500	1012.0, Dacarbazinum	181,44	192,33	183,16	bezpłatny	0

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 1000 mg	05909991029807	1012.0, Dacarbazinum	172,80	183,17	183,16	bezpłatny	0
	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol.po 200 mg	05909991029609	1012.0, Dacarbazinum	345,60	366,34	366,32	bezpłatny	0
	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 500 mg	05909991029708	1012.0, Dacarbazinum	86,40	91,58	91,58	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990471027	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,92	38,92	bezpłatny	0
	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990471010	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,59	7,78	bezpłatny	0
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990429011	1014.1, Doxorubicinum	8,64	9,18	7,78	bezpłatny	0
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	05909990614837	1014.1, Doxorubicinum	82,08	87,00	77,84	bezpłatny	0
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	05909990614844	1014.1, Doxorubicinum	164,16	174,01	155,68	bezpłatny	0
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	05909990429028	1014.1, Doxorubicinum	41,04	43,50	38,92	bezpłatny	0
	Doxorubicinum Accord, koncentrat sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990851409	1014.1, Doxorubicinum	120,96	128,22	128,22	bezpłatny	0
	Doxorubicinum Accord, koncentrat sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990851386	1014.1, Doxorubicinum	10,15	10,76	7,78	bezpłatny	0
	Doxorubicinum Accord, koncentrat sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991141882	1014.1, Doxorubicinum	61,56	65,25	65,25	bezpłatny	0
Doxorubicinum liposomanum pegylatum	Zolsketil pegylated liposomal, koncentrat sporządzania dyspersji do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05055565781623	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1004,40	1064,66	1064,66	bezpłatny	0
	Caelyx pegylated liposomal, koncentrat sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990983018	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1462,86	1550,63	1064,66	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990851393	1014.1, Doxorubicinum	45,36	48,08	38,92	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909991104344	1015.0, Epirubicinum	540,00	572,40	526,60	bezpłatny	0
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909991104320	1015.0, Epirubicinum	135,00	143,10	131,65	bezpłatny	0
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991104313	1015.0, Epirubicinum	27,00	28,62	26,33	bezpłatny	0
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991104337	1015.0, Epirubicinum	270,00	286,20	263,30	bezpłatny	0
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990796397	1015.0, Epirubicinum	124,20	131,65	131,65	bezpłatny	0
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	05909990796373	1015.0, Epirubicinum	24,84	26,33	26,33	bezpłatny	0
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991029869	1015.0, Epirubicinum	248,40	263,30	263,30	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990776115	1016.0, Etoposidum	20,52	21,75	16,00	bezpłatny	0
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	05909990776214	1016.0, Etoposidum	41,04	43,50	32,00	bezpłatny	0
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.po 20 ml	05909990776313	1016.0, Etoposidum	82,08	87,00	63,99	bezpłatny	0
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml	05909990776016	1016.0, Etoposidum	12,31	13,05	8,00	bezpłatny	0
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991233297	1016.0, Etoposidum	30,13	31,94	31,94	bezpłatny	0
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909991233303	1016.0, Etoposidum	60,37	63,99	63,99	bezpłatny	0
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991198121	1016.0, Etoposidum	20,52	21,75	16,00	bezpłatny	0
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	05909990241118	1023.0, Ifosfamidum	120,42	127,65	115,34	bezpłatny	0
	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	05909990241217	1023.0, Ifosfamidum	217,62	230,68	230,68	bezpłatny	0
Melphalanum	Alkeran, tabl. powl., 2 mg	25 szt.	05909990283514	1098.0, Melphalanum	108,00	114,48	114,48	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Plerixaforum	Mozobil, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1 fiol.po 1,2 ml	05909990728473	1126.0, Pteryksafor	18856,80	19988,21	19988,21	bezpłatny	0
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990669493	1041.0, Vincristinum	35,89	38,04	30,60	bezpłatny	0
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990669523	1041.0, Vincristinum	144,33	152,99	152,99	bezpłatny	0

Tab. 55. Preparaty finansowane ze środków publicznych w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego w Polsce w ramach katalogu A1 (Obwieszczenie MZ).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Dexamethasonum	Demezon, tabl., 1 mg	40 szt.	05909991389178	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	23,22	24,61	31,98	31,98	ryczałt	3,20
	Demezon, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991389208	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	46,44	49,23	59,94	59,94	ryczałt	5,69
	Dexamethasone tabl., 20 mg	Krka, 20 szt.	05909991484729	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	250,34	265,37	285,68	285,68	ryczałt	28,44
	Dexamethasone tabl., 20 mg	KRKA, 20 szt.	05909991297763	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	252,63	267,80	288,11	288,11	ryczałt	28,44
	Dexamethasone tabl., 4 mg	KRKA, 20 szt.	05909991297480	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	50,52	53,56	64,27	64,27	ryczałt	5,69
	Dexamethasone tabl., 40 mg	KRKA, 20 szt.	05909991297879	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	502,16	532,29	559,97	559,97	ryczałt	56,89
	Dexamethasone tabl., 8 mg	Krka, 20 szt.	05909991472603	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	100,33	106,35	121,06	121,06	ryczałt	11,38
	Dexamethasone tabl., 8 mg	KRKA, 20 szt.	05909991297633	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	101,06	107,11	121,82	121,82	ryczałt	11,38
	Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg	20 szt.	05904374007854	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	16,85	17,86	22,56	16,07	ryczałt	8,72
	Pabi-Dexamethason, tabl., 20 mg	20 szt.	05900411007351	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	252,66	267,82	288,13	288,13	ryczałt	25,60

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Pabi-Dexamethason, tabl., 4 mg	20 szt.	05900411007276	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	50,53	53,57	64,28	64,27	ryczałt	5,13
	Pabi-Dexamethason, tabl., 500 µg	20 szt.	05904374007861	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	8,42	8,96	11,65	8,03	ryczałt	6,14
	Pabi-Dexamethason, tabl., 8 mg	20 szt.	05900411007313	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	101,07	107,13	121,84	121,84	ryczałt	10,24
Melphalanum	Alkeran, tabl.powl., 2 mg	25 szt.	05909990283514	235.0, Leki przeciwnowotworowe - leki alkilujące - melfalan	99,36	105,32	119,94	119,94	bezpłatny do limitu	0,00
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt.	05909990240814	117.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki alkilujące - cyklofosfamid	72,36	76,70	89,72	89,72	bezpłatny do limitu	0,00
Prednisolonum	Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	05904374007946	82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon	9,61	10,18	13,03	9,07	ryczałt	7,16
	Predasol, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991356712	82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon	27,00	28,62	36,26	36,26	ryczałt	4,27
Prednisonum*	Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	05909991289416	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	9,29	9,85	10,62	1,50	bezpłatny do limitu	8,21
	Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	05909990405312	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	20,20	21,41	25,74	15,03	bezpłatny do limitu	9,64
	Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	05909990405411	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	27,00	28,62	35,54	30,06	bezpłatny do limitu	4,93
	Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	05909990641192	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	28,08	29,76	37,57	37,57	bezpłatny do limitu	0,00
	Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	05909990641185	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	12,20	12,94	15,37	7,51	bezpłatny do limitu	7,07

* podano ceny dla wskazania „Nowotwory złośliwe”.

Tab. 56. Talidomid finansowany ze środków publicznych w Polsce w rozpoznaniu C90.0 wg Zarządzenia nr 10/2024/DGL (Zarządzenia Prezesa NFZ).

Substancja czynna	Kod substancji czynnej	Nazwa substancji czynnej i jednostka rozliczeniowa	Jednostka rozliczeniowa	Wartość punktowa	Tryb podania leku
Thalidomidum	5.08.05.0000040	Thalidomidum - 100 mg	10 mg	8,0340	ambulatoryjny, jednodniowy, hospitalizacja

14.2 Spis badań włączonych

Tab. 57. Spis badań włączonych do przeglądu w wyniku wyszukiwania badań dla interwencji.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania pierwotne - efektywność kliniczna		
1-18	MagnetisMM-3	<p>Lesokhin, A. M., et al. (2023). "Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results." <i>Nat Med</i> 29(9): 2259-2267.</p> <p>Mohty, M., et al. (2024). "Impact of elranatamab on quality of life: Patient-reported outcomes from MagnetisMM-3." <i>British Journal of Haematology</i>.</p> <p>Plakat konferencyjny (udostępniony przez Wnioskodawcę):</p> <p>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.</p> <p>Doniesienia konferencyjne:</p> <p>Tomasson, M., et al. (2023). "Long-Term Efficacy and Safety of Elranatamab Monotherapy in the Phase 2 MagnetisMM-3 Trial in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM)." <i>Blood</i> 142: 3385.</p> <p>Bahlis, N. J., et al. (2023). "Genomic analysis to identify determinants of inherent response and resistance to elranatamab in MagnetisMM-3 cohort A." <i>Journal of Clinical Oncology</i> 41(16): 8045.</p> <p>Bahlis, N. J., et al. (2022). "Efficacy and Safety of Elranatamab in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Naïve to B-Cell Maturation Antigen (BCMA)-Directed Therapies: Results from Cohort a of the MagnetisMM-3 Study." <i>Blood</i> 140: 391-393.</p> <p>Larson, S. M., et al. (2023). "Efficacy and safety of elranatamab in patients with high-risk relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): A subgroup analysis from MagnetisMM-3." <i>Journal of Clinical Oncology</i> 41(16): e20017.</p> <p>Mohty, M., et al. (2023). "Elranatamab, a B-Cell Maturation Antigen-CD3 Bispecific Antibody, for Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Extended Follow Up And Biweekly Administration From the MagnetisMM-3 Study." <i>Hematology, Transfusion and Cell Therapy</i> 45: S404-S405.</p> <p>Mohty, M., et al. (2023). "Elranatamab, a B-Cell Maturation Antigen (BCMA)-CD3 Bispecific Antibody, for Patients With Relapsed/ Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Extended Follow-Up and Biweekly Administration From the MagnetisMM-3 Study." <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> 23: S493-S494.</p> <p>Mohty, M., et al. (2023). "Elranatamab, a B-cell maturation antigen (BCMA)-CD3 bispecific antibody, for patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): Extended follow up and biweekly administration from the MagnetisMM-3 study." <i>Journal of Clinical Oncology</i> 41(16): 8039.</p> <p>Quach, H., et al. (2023). "Identification of cytokines associated with response and cytokine release syndrome: Analysis of MagnetisMM-3 cohort A." <i>Journal of Clinical Oncology</i> 41(16): 8044.</p> <p>Raab, M. S., et al. (2023). "Elranatamab, a B-cell maturation antigen (BCMA)-CD3 bispecific antibody, for patients (pts) with relapsed/refractory multiple</p>

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		<p>myeloma (RRMM): Extended follow up and biweekly administration from the MagnetisMM-3 study." <i>Oncology Research and Treatment</i> 46: 177-178.</p> <p>Raab, M. S., et al. (2023). "Efficacy and safety of elranatamab by age and frailty in patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): A subgroup analysis from MagnetisMM-3." <i>Oncology Research and Treatment</i> 46: 80-81.</p> <p>Raje, N., et al. (2023). "Efficacy and Safety of Elranatamab by Age and Frailty in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: a Subgroup Analysis from MagnetisMM-3." <i>Hematology, Transfusion and Cell Therapy</i> 45: S406-S407.</p> <p>Raje, N., et al. (2023). "Efficacy and Safety of Elranatamab by Age and Frailty in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Subgroup Analysis From MagnetisMM-3." <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> 23: S497.</p> <p>Raje, N. S., et al. (2023). "Efficacy and safety of elranatamab by age and frailty in patients (pts) with relapsed/ refractory multiple (RRMM): A subgroup analysis from MagnetisMM-3." <i>Journal of Clinical Oncology</i> 41(16): 8040.</p> <p>Shay, G., et al. (2023). "Efficacy and safety of elranatamab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: Cohort a of MagnetisMM-3." <i>British Journal of Haematology</i> 201: 16-17.</p> <p>Lesokhin, A. M., et al. (2022). "A Phase 2 Trial of Elranatamab, a B-Cell Maturation Antigen (BCMA)-CD3 Bispecific Antibody, in Patients (Pts) with Relapsed/Refractory (R/R) Multiple Myeloma (MM): Initial Safety Results For MagnetisMM-3." <i>Hematology, Transfusion and Cell Therapy</i> 44: S245-S246.</p> <p>Lesokhin, A. M., et al. (2022). "Initial safety results for MagnetisMM-3: A phase 2 trial of elranatamab, a B-cell maturation antigen (BCMA)-CD3 bispecific antibody, in patients (pts) with relapsed/ refractory (R/R) multiple myeloma (MM)." <i>Journal of Clinical Oncology</i> 40(16).</p> <p>Lesokhin, A. M., et al. (2022). "A Phase 2 Trial of Elranatamab, a B-Cell Maturation Antigen (BCMA)-CD3 Bispecific Antibody, in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Initial Safety Results for MagnetisMM-3." <i>HemaSphere</i> 6: 1609-1610.</p> <p>Lesokhin, A., et al. (2021). "MagnetisMM-3: An open-label, multicenter, non-randomized phase 2 study of elranatamab (PF-06863135) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma." <i>Blood</i> 138(SUPPL 1): 1674.</p> <p>Inne: European Medicines Agency. Elrexio. International non-proprietary name: Elranatamab. Assessment report. Procedure No. EMEA/H/C/005908/0000. 12 October 2023, EMA/544323/2023, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).</p>
Badania pierwotne - efektywność praktyczna		
-	-	-
Opracowania wtórne, raporty HTA		
-	-	-

Tab. 58. Spis badań włączonych do przeglądu badań pierwotnych dla koszyka terapii stosowanych w leczeniu TCE/TCR MM pod kątem ewentualnego porównania pośredniego / zestawienia wyników vs ELR.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania włączone do porównania pośredniego		
1-10	LocoMMotion (EUROPE + US)	<p>Mateos, M. V., et al. (2022). "LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma." <i>Leukemia</i> 36(5): 1371-1376.</p> <p>Doniesienia konferencyjne:</p> <p>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." <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> 23: 5500-5501.</p> <p>Mateos, M. V., et al. (2024). "Characterization and Outcomes of Spanish Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Included in the LocoMMotion Study." <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> 24(4): 224-231.e222.</p> <p>Delforge, M., et al. (2022). "Health-Related Quality of Life in The LocoMMotion Study of Real-Life Current Standard of Care In Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma." <i>Hemasphere</i> 6: 1632-1633.</p> <p>Delforge, M., et al. (2022). "Health-related quality of life (HRQoL) in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) receiving real-life current standard of care (SOC) in the LocoMMotion study." <i>Journal of Clinical Oncology</i> 40(16).</p> <p>Einsele, H., et al. (2022). "Real-Life Current Standard of Care in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Subgroup Analyses from the LocoMMotion Study." <i>Hemasphere</i> 6: 1628-1629.</p> <p>Einsele, H., et al. (2022). "Subgroup analyses in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) receiving real-life current standard of care (SOC) in the LocoMMotion study." <i>Journal of Clinical Oncology</i> 40(16).</p> <p>Mateos, M. V., et al. (2021). "A prospective, non-interventional, multinational study of real-life standard of care in patients with relapsed/refractory multiple myeloma with ≥ 3 prior lines of therapy: Interim data from locoMMotion." <i>Hemasphere</i> 5(SUPPL 2): 464.</p> <p>Mateos, M. V., et al. (2021). "LocoMMotion: A prospective, noninterventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) receiving ≥ 3 prior lines of therapy." <i>Journal of Clinical Oncology</i> 39(15 SUPPL).</p> <p>Moreau, P., et al. (2021). "LocoMMotion: A Prospective, Non-Interventional, Multinational Study of Real-Life Current Standards of Care in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Who Received ≥ 3 Prior Lines of Therapy." <i>Blood</i> 138: 3057.</p> <p>Delforge, M., et al. (2019). "The LocoMMotion Study (MMY4001): A Prospective, Multinational Study of Real-Life Current Standards of Care in Patients with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma Who Received at Least 3 Prior Lines of Therapy Including PI, IMiD, and CD38 Monoclonal Antibody Treatment and Documented Disease Progression." <i>Blood</i> 134: 5549.</p>

14.3 Spis badań wykluczonych

Tab. 59. Spis badań wykluczonych w wyniku wyszukiwania badań dla interwencji.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Badania pierwotne - efektywność kliniczna		
1 (MM-1)	Bahlis, N. J., et al. (2023). "Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: the MagnetisMM-1 phase 1 trial." <i>Nat Med</i> 29(10): 2570-2576.	niewłaściwe dawkowanie
2-3 (MM-9)	Fonseca, R., et al. (2022). "MagnetisMM-9: An open-label, multicenter, non-randomized phase 1/2 study of elranatamab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma." <i>Journal of Clinical Oncology</i> 40(16). Fonseca, R., et al. (2022). "MAGNETISMM-9: AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, NON-RANDOMIZED PHASE 1/2 STUDY OF ELRANATAMAB IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA." <i>HemaSphere</i> 6: 3518.	doniesienia konferencyjne, niewłaściwe dawkowanie
4-5 (MM-5)	Grosicki, S., et al. (2022). "MagnetisMM-5: An open-label, multicenter, randomized phase 3 study of elranatamab as monotherapy and in combination with daratumumab in patients with relapsed/ refractory multiple myeloma." <i>Journal of Clinical Oncology</i> 40(16). Grosicki, S., et al. (2022). "Elranatamab in Combination with Daratumumab for Patients (pts) with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Results from the Phase 3 MagnetisMM-5 Study Safety Lead-in Cohort." <i>Blood</i> 140: 4407-4408.	doniesienia konferencyjne, niewłaściwa populacja
6 (MM-17)	Bahlis, N. J., et al. (2023). "Safety of Elranatamab in Patients with Triple-Class Refractory Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) in MagnetisMM-17, a North American Expanded Access Protocol." <i>Blood</i> 142: 6737.	doniesienia konferencyjne, zbyt mała liczebność chorych (N=20)
Badania pierwotne - efektywność praktyczna		
1	Contejean, A., et al. (2023). "Increased risk of infection reporting with anti-BCMA bispecific monoclonal antibodies in multiple myeloma: A worldwide pharmacovigilance study." <i>American Journal of Hematology</i> 98(12): E349-E353.	zbyt mała liczebność chorych (20 chorych leczonych ELR), specyficzny cel i badana podgrupa
2	Patil, N. S., et al. (2023). "The Early Impressions with the Use of BCMA Directed Therapy: Elranatamab in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: A Safety & Efficacy Analysis in a Tertiary Cancer Centre." <i>Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion</i> 39: S16.	zbyt mała liczebność chorych (6 chorych), doniesienie konferencyjne
3	Strifler, S., et al. (2023). "Promising real-world data of treatment with two BCMA targeting bispecific T-cell engagers in extensively pretreated myeloma patients." <i>Oncology Research and Treatment</i> 46: 313.	zbyt mała liczebność chorych (8 chorych), doniesienie konferencyjne
4	Jourdes, A., et al. (2024). "Characteristics and incidence of infections in patients with multiple myeloma treated by bispecific antibodies: a national retrospective study on the behalf of G2I and Intergroupe Francophone du Myélome." <i>Clinical Microbiology and Infection</i> .	brak wydzielonych wyników dla ELR
5	Cellerin, E., et al. (2023). "Cumulative Incidence and Characteristics of Infections Requiring Treatment, Delay in Treatment Administration or Hospitalisation in Patients with	doniesienie konferencyjne, zbyt mała liczebność

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Treated with Anti BCMA or Anti GPRC5D Bispecific Antibodies." Blood 142: 1005.	chorych (47 chorych leczonych ELR)
6	Cengiz Seval, G., et al. (2023). "A Single Center Real-World Data Comparing Salvage Autologous Hematopoietic Stem-Cell Transplantation, Selinexor Combo and Elranatamab Alone Among Triple Class Refractory Myeloma Patients: Better Efficacy with Elranatamab." Blood 142: 6668.	doniesienie konferencyjne, zbyt mała liczebność chorych (13 chorych leczonych ELR)
Opracowania wtórne		
1-2	Costa, L. J., et al. (2024). "Elranatamab efficacy in MagnetisMM-3 compared with real-world control arms in triple-class refractory multiple myeloma." Future Oncol. Costa, L., et al. (2023). "An Indirect Comparison of Elranatamab's Progression-Free Survival and Overall Survival from MagnetisMM-3 Versus Real-World External Control Arms in Triple-Class Refractory Multiple Myeloma." Blood 142: 6716.	niewłaściwe badania włączone do porównania (dla SoC niedotyczące populacji europejskiej)
3	Costa, L. J., et al. (2023). "An indirect comparison of elranatamab's (ELRA) objective response rate (ORR) from MagnetisMM-3 (MM-3) vs real-world external control arms in triple-class refractory (TCR) multiple myeloma (MM)." Journal of Clinical Oncology 41(16): 6618.	doniesienie konferencyjne
4	Hlavacek, P., et al. (2023). "A matching-adjusted indirect treatment comparison of elranatamab in patients with tripleclass exposed relapsed/refractory multiple myeloma: Comparisons with belantamab mafodotin, selinexor plus dexamethasone, and real-world physician's choice of treatment." Journal of Clinical Oncology 41(16): e20038.	doniesienie konferencyjne (brak pełnotekstowej publikacji z badania)
5	Khanam, R., et al. (2023). "The Role of Bispecific Antibodies in Relapsed Refractory Multiple Myeloma: A Systematic Review." Antibodies 12(2).	heterogeniczne dawkowanie i analizowane interwencje
6-13	Nooka, A., et al. (2023). "Efficacy and safety of elranatamab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma and prior b-cell maturation antigen-directed therapies: a pooled analysis from magnetisMM studies." Hematology, Transfusion and Cell Therapy 45: S405. Nooka, A. K., et al. (2023). "Efficacy and Safety of Elranatamab in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) and Prior B-Cell Maturation Antigen (BCMA)-Directed Therapies: Pooled Analysis From MagnetisMM Studies." Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia 23: S496-S497. Nooka, A. K., et al. (2023). "Efficacy and safety of elranatamab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) and prior B-cell maturation antigen (BCMA)-directed therapies: A pooled analysis from MagnetisMM studies." Journal of Clinical Oncology 41(16): 8008. Raab, M. S., et al. (2023). "Efficacy and safety of elranatamab in pts with relapsed/ refractory multiple myeloma (RRMM) and prior B-cell maturation antigen (BCMA)-directed therapies: A pooled analysis from MagnetisMM studies." Oncology Research and Treatment 46: 232. Elmeliegy, M., et al. (2023). "Soluble B-Cell Maturation Antigen As a Disease Biomarker in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma	doniesienia konferencyjne

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	<p>(RRMM): Evaluation from Elranatamab (ELRA) MagnetisMM Studies." Blood 142: 3345.</p> <p>Kei Lon, H., et al. (2023). "Elranatamab Exposure-Efficacy Analysis in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Insights from Pooled MagnetisMM Studies." Blood 142: 1995.</p> <p>Niesvizky, R., et al. (2023). "Clinical Factors Associated with Cytokine Release Syndrome and Dosing Recommendations for Restarting Elranatamab Following an Interruption." Blood 142: 3384.</p> <p>Varshavsky-Yanovsky, A., et al. (2023). "Efficacy and Safety of Elranatamab in Black Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM): A Subgroup Analysis of the MagnetisMM Studies." Blood 142: 3333.</p>	
14	Noori, M., et al. (2023). "Safety and efficacy of T-cell-redirecting bispecific antibodies for patients with multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis." Cancer Cell International 23(1).	niewłaściwe dawkowanie ELRA
15	Patel, U., et al. (2023). "Sequencing bispecific antibodies and CAR T cell therapy in multiple myeloma with prior exposure to BCMA-targeted therapies." Journal of Clinical Oncology 41(16): e20049.	doniesienie konferencyjne
16	Sharma, S., et al. (2022). "A Systematic Meta-Analysis of Cytokine Release Syndrome Incidence in B-Cell Maturation Antigen-Targeting Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy and Bispecific Antibodies for Patients with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma." Blood 140: 10036-10038.	doniesienie konferencyjne
17	Mol, I., et al. (2023). "A Matching-Adjusted Indirect Comparison of the Efficacy of Elranatamab Versus Physician's Choice of Treatment Among Patients with Triple-Class Exposed/Refractory Multiple Myeloma in Canada." Blood 142: 6738.	doniesienie konferencyjne
18-20	<p>Pfizer. Elranatamab. Indirect Treatment Comparison Report. Matching-adjusted indirect treatment comparison (MAIC) of elranatamab versus approved therapies for the treatment of patients with multiple myeloma who are exposed or refractory to at least one proteasome inhibitor, one immunomodulatory drug, and one anti-CD38 monoclonal antibody. September 2023.*</p> <p>Mol, I., et al. (2024). "A matching-adjusted indirect comparison of the efficacy of elranatamab versus physician's choice of treatment in patients with triple-class exposed/refractory multiple myeloma." Current Medical Research and Opinion 40(2): 199-207.</p> <p>Mol, I., et al. (2023). "A Matching-Adjusted Indirect Comparison of the Efficacy of Elranatamab Versus Physician's Choice of Treatment in Patients with Triple-Class Exposed/Refractory Multiple Myeloma." Blood 142: 6731.</p>	brak informacji o przeszukiwaniu baz danych
21	Faiz, Z., et al. (2024). "Incidence, Characteristics, and Management of Adverse Events with Bispecific T Cell Engagers for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: A Systematic Review." Transplantation and Cellular Therapy 30(2): S209-S210.	doniesienie konferencyjne
22	Wang, X., et al. (2024). "Efficacy and safety of bispecific antibodies therapy for relapsed or refractory multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials." Frontiers in Immunology 15.	niewłaściwy cel badania (MA wyników dla przeciwciał bispecyficznych i ich zestawienie)

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
23	Golmohammadi, M., et al. (2023). "Pooled Analysis on Bispecific Antibody-Related Toxicities in Multiple Myeloma." Blood 142: 1953.	doniesienie konferencyjne
24	Hashim, L., et al. (2021). "Bispecific t-cell engager antibodies in multiple myeloma-a systematic review of phase 1 Clinical trials." Blood 138(SUPPL 1): 4775.	doniesienie konferencyjne

Tab. 60. Spis wykluczonych badań pierwotnych dla koszyka terapii stosowanych w leczeniu TCE/TCR MM wyszukiwanych pod kątem porównania pośredniego / zestawienia wyników vs ELR.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1 (Medicare)	Hlavacek, P., et al. (2023). "Medicare characteristics, treatment, cost and survival in triple class exposed relapsed or refractory multiple myeloma." Future Oncology 19(11): 775-787.	specyficzna podgrupa (65+)
2 (Medicare)	Delea, T., et al. (2023). "Real-World Study of Patients with Triple-Class Exposed Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Analysis across a Spectrum of Advanced Disease Stage Medicare Patients in the United States." Blood 142: 3773.	abstrakt konferencyjny
3 (ANZ)	Lim, S. L., et al. (2023). "Real-world outcomes in relapsed refractory multiple myeloma patients exposed to three or more prior treatments: an analysis from the ANZ myeloma and related diseases registry." Intern Med J.	zbyt mała liczebność chorych (grupa TCE ma N=28)
4 (LocoMMotion + MoMMent)	Moreau P, et al. (2023). Outcomes of Patients with Extramedullary Disease in Triple-Class Exposed Relapsed/Refractory Multiple Myeloma from the LocoMMotion + MoMMent Studies. Blood 142 (Supplement 1): 4698.	abstrakt konferencyjny
5-6 CMRG (Kanada)	Visram, A., et al. (2023). "Real world data on outcomes of anti-CD38 antibody treated, including triple class refractory, patients with multiple myeloma: a multi-institutional report from the Canadian Myeloma Research Group (CMRG) Database." Blood Cancer Journal 13(1). Doniesienia konferencyjne: Visram, A., et al. (2022). "Real World Data on Outcomes of Anti-CD38 Antibody Refractory, Including Triple Class Refractory, Patients with Multiple Myeloma: A Multi-Institutional Report from the Canadian Myeloma Research Group (CMRG) Database." Blood 140: 4287-4289.	nie dotyczy populacji europejskiej
7-8 ALR/ODB (Kanada)	Mian H, et al. Treatment Pattern, Healthcare Resource Utilization and Symptom Burden Among Patients with Triple Class Exposed Multiple Myeloma: A Population-Based Cohort Study. [In Process] Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia 2024.* Doniesienia konferencyjne:	nie dotyczy populacji europejskiej

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	Visram, A., et al. (2023). "Treatment Patterns and Healthcare Resource Utilization Among Patients with Triple Class Exposed Multiple Myeloma: A Population-Based Cohort Study." <i>Blood</i> 142: 3774.	
9-10 US COTA (USA)	Wang, P. F., et al. (2023). "Treatment patterns and overall survival of patients with double-class and triple-class refractory multiple myeloma: a US electronic health record database study." <i>Leukemia and Lymphoma</i> 64(2): 398-406. Doniesienia konferencyjne: Wang F., et al. (2021). "Treatment Patterns and Outcomes of Patients with Double-Class Refractory or Triple-Class Refractory Multiple Myeloma: A Retrospective US Electronic Health Record Database Study. " <i>Blood</i> 138(supplement 1):2705-.*	nie dotyczy populacji europejskiej
11-12 (Belgia)	Vekemans, M. C., et al. (2022). "Treatments in Patients with Relapsed/ Refractory Multiple Myeloma: Retrospective Chart Review of Real-World Outcomes for Standard of Care." <i>Hemasphere</i> 6(SUPPL 2): 17-18. Delforge, M., et al. (2021). "Real-World Outcomes for Standard-of-Care Treatments in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma." <i>Blood</i> 138: 4075	doniesienie konferencyjne
13 ITEMISE	Dhanasiri, S., et al. (2021). "Treatment Patterns and Outcomes in Triple-Class Exposed Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: Findings From the Multinational ITEMISE Study." <i>Clinical Therapeutics</i> 43(11): 1983-1996.e1983.	niewłaściwa populacja**
14 IBM MarketScan® database (USA)	Chari, A., et al. (2020). "Recent treatment patterns, healthcare utilization, and costs in heavily pretreated relapsed and/or refractory multiple myeloma patients in the United States." <i>Hemasphere</i> 4: 807.	doniesienie konferencyjne
15-17 KarMMA-RW	Jagannath, S., et al. (2021). "KarMMA-RW: comparison of idecabtagene vicleucel with real-world outcomes in relapsed and refractory multiple myeloma." <i>Blood Cancer J</i> 11(6): 116. Goldschmidt, H., et al. (2020). "KarMMA-RW: A study of real-world treatment patterns in heavily pretreated patients with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM) and comparison of outcomes to KarMMA." <i>Oncology Research and Treatment</i> 43: 93. Jagannath, S., et al. (2020). "KarMMA-RW: A study of real-world treatment patterns in heavily pretreated patients with relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM) and comparison of outcomes to KarMMA." <i>Journal of Clinical Oncology</i> 38(15).	niewłaściwa populacja - większość chorych z USA***
18-20 MAMMOTH (USA)	Gandhi UH, et al. (2019). Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted	nie dotyczy populacji europejskiej

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	monoclonal antibody therapy. <i>Leukemia</i> 33(9):2266-2275. doi: 10.1038/s41375-019-0435-7.* List: Bal S, et al. (2022). Treatment outcomes of triple class refractory multiple myeloma: a benchmark for new therapies. <i>Leukemia</i> 36(3):877-880. doi: 10.1038/s41375-021-01471-3.* Doniesienia konferencyjne: Cornell, R., et al. (2019). "Real world vs. clinical trial outcomes of triple class refractory penta-exposed multiple myeloma (MM)." <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> 19(10): e115-e116.	

* spoza trafień w przeszukiwanych bazach danych; ** wyniki OS/PFS są dla 1-go aktywnego leczenia po TCE, odpowiedzi ekspertów mające odzwierciedlać leczonych przez nich chorych (tj. wartości uśrednione a nie dla indywidualnych dla chorego); *** brak informacji, ilu chorych pochodzi z Płn Ameryki a ilu z Europy, ale z godnie z opisem źródeł danych można przyjąć, że większość chorych pochodzi z USA.

14.4 Arkusz oceny badania wg skali NICE

Arkusz oceny jakości badań jednoramiennych (w tym opisowych, seria przypadków) wg NICE składa się z 8 pytań, na które można odpowiedzieć tak (1 pkt) lub nie (0 pkt). Możliwe do uzyskania punkty mieszczą się w zakresie od 0 (niska jakość) do 8 (wysoka jakość, przy czym należy pamiętać o opisowym charakterze badań, które z definicji są znacznie niższej jakości w porównaniu do badań kontrolowanych, zwłaszcza randomizowanych).

Tab. 61. Ocena jakości badań jednoramiennych - skala NICE.

Pytanie	Odpowiedź	Punktacja
Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	Tak/Nie	0/1
Czy hipoteza/cel badania zostały jasno opisane?	Tak/Nie	0/1
Czy kryteria włączenia i wyłączenia (definicja przypadku) zostały jasno przedstawione?	Tak/Nie	0/1
Czy zostały jasno zdefiniowane raportowane punkty końcowe?	Tak/Nie	0/1
Czy dane były zbierane prospektywnie?	Tak/Nie	0/1
Czy wyraźnie stwierdzono, że pacjenci byli rekrutowani kolejno?	Tak/Nie	0/1
Czy główne wnioski z badania zostały jasno opisane?	Tak/Nie	0/1
Czy wyniki badania zostały pogrupowane (m.in. według stopnia zaawansowania choroby, nieprawidłowości w wynikach badań, charakterystyki pacjentów)?	Tak/Nie	0/1

14.5 Krytyczna ocena badań włączonych do analizy

Tab. 62. Krytyczna ocena badania MagnetisMM-3.

Badanie MagnetisMM-3					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje**	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, nierandomizowane, otwarte badanie kliniczne fazy II - interwencyjne jednoramienne*	47 ośrodków w 10 krajach - USA, Kanada, Hiszpania, Japonia, Francja, Niemcy, Australia, Belgia, Polska, UK	dorośli chorzy z RRMM, z opornością na min 1 PI, 1 IMiD i 1 CD38Moab, i u których stwierdzono wystąpienie nawrotu lub oporności na ostatnią linię N=123 (włączeni w okresie od 09.02.2021 do 07.01.2022) - kohorta A* mediana 14,7 mies. (0,2-25,1 mies.) - publikacja główna (oraz doniesienie konferencyjne z wynikami z przedłużonej obserwacji: mediana 17,6 miesiąca (zakres 0,2-31,1 mies.)	ELR nie po BCMA, N=123* dawkowanie ELR: d.1 12 mg, d.4 32 mg, d8 76 mg, następnie 76 mg 1xtydz.	<p>pierwszorzędowy PK:</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek obiektywnych odpowiedzi wg BICR <p>drugorzędowe PK:</p> <ul style="list-style-type: none"> ORR na podstawie wyjściowego statusu postaci pozaszpikowej choroby wg BICR, ORR według badacza, CRR, TTR, DOR, DOCR, odsetek ujemnego wyniku w zakresie MRD, PFS, OS, bezpieczeństwo, farmakokinetyka, immunogenność, inne: wyniki zgłaszane przez pacjenta 	IID***
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> osoby w wieku co najmniej 18 lat; w przypadku kobiet brak ciąży lub karmienia piersią; wola przestrzegania wymagań określonych w protokole i uczestniczenia w zaplanowanych wizytach; z wcześniejszą diagnozą szpiczaka mnogiego i chorobą mierzalną zgodnie z kryteriami IMWG (Kumar 2016); choroba oporna (definiowana jako progresja choroby w trakcie leczenia lub w ciągu 60 dni od ostatniej dawki 			<ul style="list-style-type: none"> tłący szpiczak mnogi, aktywna białaczka plazmocytoza, amyloidoza lub zespół POEMS, tj. polineuropatia, organomegalia, endokrynopatia, monoklonalne zaburzenie plazmocytozy, zespół zmian skórnych (ang. <i>polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal plasma cell disorder, skin changes syndrome</i>), przeszczep komórek macierzystych ≤ 12 tygodni przed włączeniem do badania lub aktywna choroba przeszczep przeciw gospodarzowi lub jakąkolwiek aktywna, niekontrolowana infekcja bakteryjna, grzybicza lub wirusowa (w tym aktywny wirus zapalenia wątroby typu B, wirus zapalenia wątroby typu C, SARS-CoV-2 lub ludzki wirus niedoboru odporności); 		

Badanie MagnetisMM-3

<p>w dowolnej linii, niezależnie od odpowiedzi) na co najmniej jeden inhibitor proteasomu, jeden lek immunomodulujący i jedno przeciwciało anti-CD38;</p> <ul style="list-style-type: none"> • z nawrotem choroby lub opornością na ostatni schemat leczenia przeciwszpiczakowego; • pacjenci kwalifikujący się do kohorty A nie mogli wcześniej otrzymywać terapii ukierunkowanej na BCMA, podczas gdy pacjenci kwalifikujący się do kohorty B musieli wcześniej otrzymać terapię ADC lub CAR-T ukierunkowaną na BCMA, zatwierdzoną lub w trakcie badań; • stan sprawności ECOG ≤ 2, • odpowiednia czynność szpiku kostnego (charakteryzująca się liczbą płytek krwi $\geq 25 \times 10^9/l$, bezwzględną liczbą neutrofilów $\geq 1,0 \times 10^9/l$ i stężeniem hemoglobiny ≥ 8 g/dl), • odpowiednia czynność wątroby (określana jako bilirubina całkowita $\leq 2 \times$ GGN [$\leq 3 \times$ GGN, jeśli udokumentowano zespół Gilberta], aminotransferaza asparaginianowa $\leq 2,5 \times$ GGN i aminotransferaza alaninowa $\leq 2,5 \times$ GGN), • odpowiednia czynność nerek (określana jako szacunkowy klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min) , • frakcja wyrzutowa lewej komory $\geq 40\%$, • ostre skutki jakiegokolwiek wcześniejszej terapii musiały ustąpić do poziomu wyjściowego lub stopnia NCI CTCAE ≤ 1 	<ul style="list-style-type: none"> • aktywne infekcje musiały ustąpić co najmniej 14 dni przed włączeniem do badania; • zaburzenia czynności układu sercowo-naczyniowego lub klinicznie istotna choroba układu krążenia (zdefiniowana jako ostry zawał mięśnia sercowego, ostre zespoły wieńcowe, klinicznie istotne zaburzenia rytmu serca, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe lub naczyniowo-mózgowe, lub zespół wydłużonego odstępu QT) ≤ 6 miesięcy przed włączeniem do badania, • trwająca neuropatia obwodowa czuciowa lub ruchowa ≥ 2 stopnia zaawansowania, • zespół Guillain-Barré lub jego odmiany w wywiadzie, • obwodowa polineuropatia ruchowa dowolnego stopnia ≥ 3. w wywiadzie, • w kohorcie B neuropatia obwodowa czuciowa lub ruchowa dowolnego stopnia w wywiadzie po wcześniejszej terapii ukierunkowanej na BCMA, • inny aktywny nowotwór złośliwy w ciągu 3 lat przed włączeniem do badania (z wyjątkiem odpowiednio leczonego raka podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry bądź raka in situ), • ze znaną lub podejrzaną nadwrażliwością na elranatamab, wcześniejszym podaniem badanego leku w ciągu 30 dni lub pięciu okresów półtrwania poprzedzających pierwszą dawkę elranatamabu w badaniu (w zależności od tego, która z tych wartości była dłuższa), • wcześniejsze leczenie biswoistym przeciwciałem anti-BCMA, • osoby, które otrzymały żywą atenuowaną szczepionkę w ciągu 4 tygodni od pierwszej dawki leczenia, • schorzenia chirurgiczne, medyczne lub psychiatryczne albo na nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, które mogą zwiększać ryzyko udziału w badaniu lub (w ocenie badacza) sprawiać, że pacjent nie jest odpowiedni do wzięcia udziału w badaniu
--	--

Komentarz:

* z grupami równoległymi zgodnie z opisem na <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04649359> (N łączne dla kohorty A i B=187), jednakże w publikacji Mateos 2022 wyniki dostępne są tylko dla kohorty A, choć planowane jest przedstawienie osobno wyników dla 64 chorych w kohorcie B (ELR po BCMA, co nie odpowiada warunkom polskim); ** przedmiot analizy publikacji pełnotekstowej stanowi kohorta kluczowa A, w której chorzy nie zostali wcześniej poddani terapii ukierunkowanej na BCMA (w Polsce terapie te nie są zarejestrowane); ELR podawano podskórnie w stopniowo zwiększanych dawkach - 12 mg w 1. dniu i 32 mg w 4. dniu oraz pełna dawka terapeutyczną, tj. 76 mg, w 8. dniu leczenia. Następnie pacjenci otrzymywali dawkę 76 mg raz w tygodniu. Po 24 tygodniach u pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź częściową lub lepszy wynik zgodnie z kryteriami IMWG i u których odpowiedzi te utrzymywały się przez co najmniej 2 miesiące, odstęp między dawkami zmieniono z cotygodniowego na co 2 tygodnie. Długość cyklu wynosiła 28 dni.; *** w związku z brakiem wyników dla drugiej grupy obecne wyniki odpowiadają typowi IID.

Tab. 63. Krytyczna ocena badania LocoMMotion.

Badanie LocoMMotion					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
prospektywne, nieinterwencyjne, wieloośrodkowe - obserwacyjne kohortowe	76 ośrodków, w tym 63 w Europie (Belgia, Francja, Niemcy, Włochy, Holandia, Polska, Rosja, Hiszpania i Wielka Brytania) oraz 13 w Stanach Zjednoczonych	dorośli chorzy z RRMM, po ≥ 3 liniach, w tym PI, IMiD i CD38Moab, z progresją w trakcie lub po ostatniej linii leczenia N=248 (włączeni w okresie od 02.08.2019 do 26.10.2020) mediana 11,01 mies. (zakres 0,1-19,2 mies.) - publikacja główna (oraz publikacja pełnotekstowa i doniesienie konferencyjne z wynikami końcowymi z 2-letniej obserwacji: mediana 26,4 [95%CI: 25,0; 28,1] (zakres 0,1-35,0) mies.	koszyk terapii - różne leki/ schematy*	pierwszorzędowy PK: • ogólna odpowiedź na leczenie wg RRC drugorzędowe PK: • sCR, • CR, • VGPR, • DOR, • PFS, • OS, pozostałe: • bezpieczeństwo (TEAE), • PRO.	IVB**
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z RRMM, którzy: otrzymali ≥ 3 wcześniejsze linie terapii lub byli podwójnie oporni na PI i IMiD; otrzymali PI, IMiD i CD38Moab; i udokumentowali postęp choroby w trakcie lub po ostatniej linii; wiek ≥ 18 lat; udokumentowane rozpoznanie MM zgodnie z kryteriami Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka (IMWG); choroba mierzalna, oceniana na podstawie białka M ($\geq 1,0$ g/dl [surowica] lub ≥ 200 mg/24 h [mocz]) lub wolnego łańcucha lekkiego w surowicy (≥ 10 mg/dl i nieprawidłowa proporcja); 			<ul style="list-style-type: none"> nie istniały kryteria wykluczające dotyczące wcześniejszych terapii otrzymywanych przez pacjentów 		

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

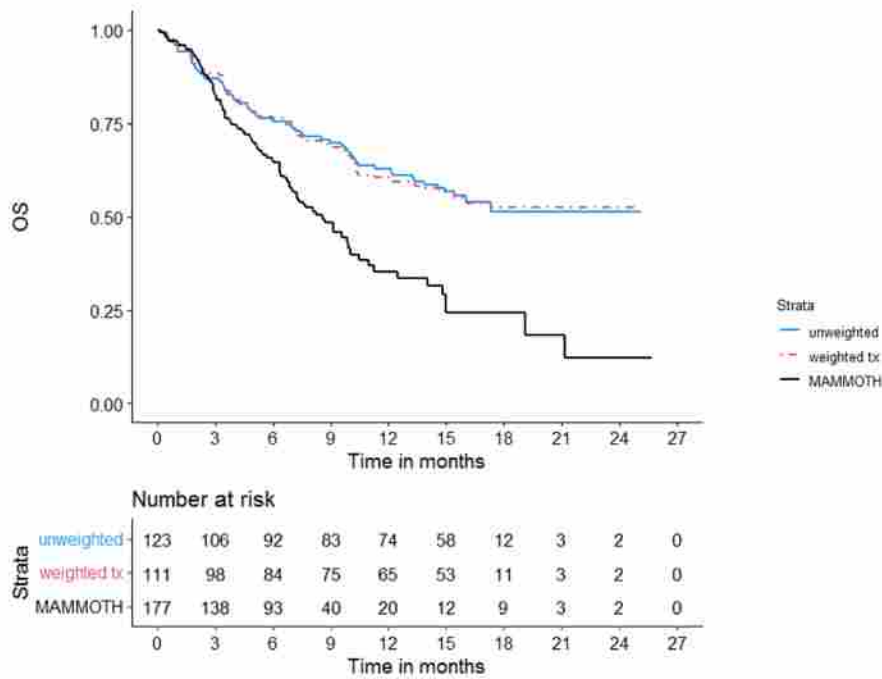


Porównanie dla ELR vs wybór leczenia wg badania MAMMOTH

Tab. 65. Współczynniki ryzyka dla OS: elranatamab kohorta A vs leczenie z wyboru lekarza w badaniu MAMMOTH.

Scenariusz	Liczebność	HR [95% CI]	p
Porównanie bez korekty	123	0,48 [0,34; 0,6]	
Scenariusz podstawowy (MAIC)		0,4 [0,33; 0,7]	0,00
Analiza wrażliwości (imputacja)		0,4 [0,32; 0,68]	

Rys. 8. Krzywa KM dla OS - elranatamab kohorta A vs leczenie z wyboru lekarza w badaniu MAMMOTH - dane bez i z korektą (MAIC).



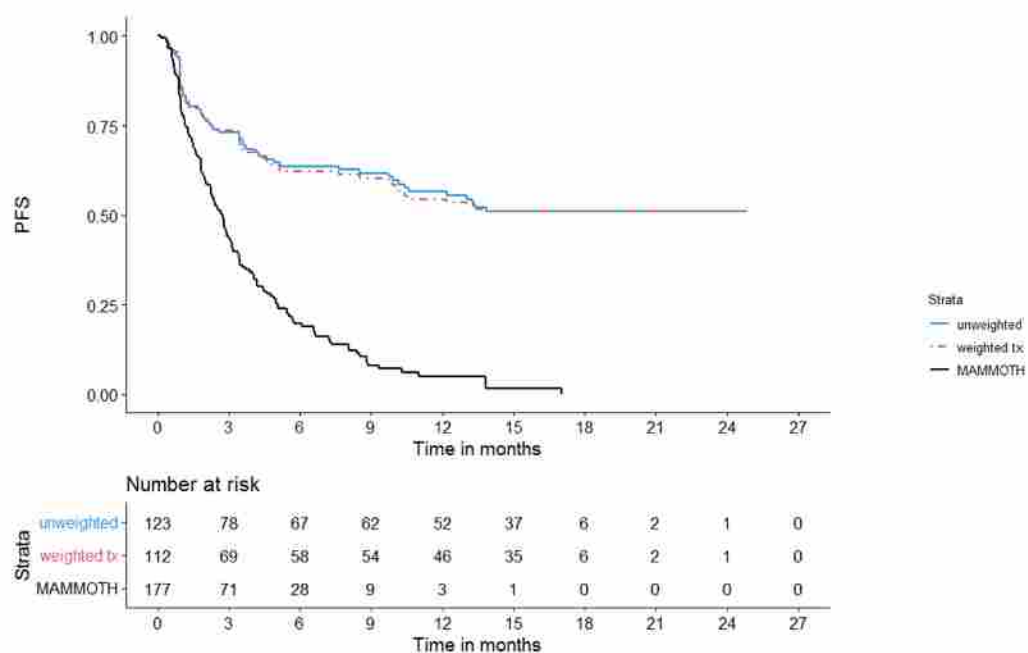
tx - leczenie ELR.

[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 67. Współczynniki ryzyka dla PFS: elranatamab kohorta A vs leczenie z wyboru lekarza w badaniu MAMMOTH.

Scenariusz	Liczebność	HR [95% CI]	p
Porównanie bez korekty	123	0,2 [0,1; 0,3]	[REDACTED]
Scenariusz podstawowy (MAIC)	[REDACTED]	0,25 [0,17; 0,3]	0,00
Analiza wrażliwości (imputacja)	[REDACTED]	0,24 [0,1; 0,35]	[REDACTED]

Rys. 9. Krzywa KM dla PFS - elranatamab kohorta A vs leczenie z wyboru lekarza w badaniu MAMMOTH - dane bez i z korektą (MAIC).



tx - leczenie ELR.

[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 69. Różnica odsetków i iloraz szans dla ORR: elranatamab kohorta A vs wybór lekarza w MAMMOTH.

	ELR (kohorta A) (%) - ORR	MAMMOTH (%) - ORR	Różnica odsetków [95% CI]	Iloraz szans [95% CI]
Porównanie naiwne (bez korekty)	61%	30%	31,03 [20,08; 41,98]	3,6 [2,25; 5,93]
Scenariusz podstawowy (MAIC)	58%	30%	28,14 [16,7; 39,5]	3,24 [1,9; 5,3]
Analiza wrażliwości (imputacja)	60%	30%	30,13 [18,8; 41,]	3,52 [2,1; 5,77]

Tab. 70. Różnica odsetków i iloraz szans dla CRR: elranatamab kohorta A vs wybór lekarza w MAMMOTH.

	ELR (kohorta A) (%) - CRR	MAMMOTH (%) - CRR	Różnica odsetków [95% CI]	Iloraz szans [95% CI]
Porównanie naiwne (bez korekty)	35%	9%	25,92 [16,49; 35,3]	5,4 [2,87; 10,19]
Scenariusz podstawowy (MAIC)	35%	9%	26,22 [16,40; 36,0]	5,48 [2,8; 10,4]
Analiza wrażliwości (imputacja)	36%	9%	27,0 [17,22; 36,8]	5,6 [2,99; 10,7]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

14.7 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 75. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ).

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	2.1	Tak
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	2.2	Tak
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	4.2	Tak
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	3.1,	Tak
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1	Tak
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	3.1	Tak
	metodyki badań?	3.1	Tak
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.1	Tak
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	4.2	Tak
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	4.2	Tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi,	5, 6 - zestawienie wyników, 8 - porównanie pośrednie (MAIC)	Tak
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	14.2	Tak
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	3.3	Tak
	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,	4.2	Tak
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	4.2	Tak



	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie: - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,	4.2.1	Tak
	kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	4.2.3	Tak
	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	4.2.2	Tak
	charakterystyki grupy osób badanych,	4.2.4	Tak
	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	4.2.1	Tak
	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	4.2.5	Tak
	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	4.2.6	Tak
	wskazanie źródeł finansowania badania,	4.2.1	Tak
	zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5, 6	Tak
	informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	7	Tak
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	5, 6	Analiza kliniczna zawiera porównanie z technologią opcjonalną.
	Ogólne adnotacje		
9	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają: dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	Tak
10	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Bibliografia, w tekście	Tak

Spis rysunków

Rys. 1. Liczba zachorowań na szpiczaka plazmocytozy i nowotwory z komórek plazmatycznych według grup wieku w Polsce w 2021 r. (KRN raporty).....	15
Rys. 2. Liczba zgonów na szpiczaka plazmocytozy i nowotwory z komórek plazmatycznych według grup wieku w Polsce w 2021 r. (KRN raporty).	15
Rys. 3. Rozkład wieku pacjentów w programach lekowych w Polsce w 2022 r. (MPZ).	16
Rys. 4. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dla elranatamabu / koszyka terapii w analizowanym wskazaniu (diagram QUOROM/PRISMA).	42
Rys. 5. Krzywa KM dla OS - elranatamab kohorta A vs leczenie z wyboru lekarza w badaniu LocoMMotion - dane bez i z korektą (MAIC).	98
Rys. 6. Krzywa KM dla PFS - elranatamab kohorta A vs wybór lekarza (LocoMMotion) - dane bez i z dostosowaniem (MAIC).	99
[REDACTED]	147
Rys. 8. Krzywa KM dla OS - elranatamab kohorta A vs leczenie z wyboru lekarza w badaniu MAMMOTH - dane bez i z korektą (MAIC).....	148
Rys. 9. Krzywa KM dla PFS - elranatamab kohorta A vs leczenie z wyboru lekarza w badaniu MAMMOTH - dane bez i z korektą (MAIC).....	149
[REDACTED]	150
[REDACTED]	151
[REDACTED]	151
[REDACTED]	152
[REDACTED]	152
[REDACTED]	153
[REDACTED]	153
[REDACTED]	154

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	13
Tab. 2. Epidemiologia szpiczaka mnogiego w Polsce w 2022 r. (GLOBOCAN 2022 PL).	14
Tab. 3. Dane dotyczące przechodzenia pacjentów do kolejnych linii leczenia na podst. zagranicznych rejestrów (Darzalex BIA, AOTMiT BIP).	16
Tab. 4. Odsetki RRMM w USA i UE (Kantar 2021a, Kantar 2021b).	17
Tab. 5. Liczba rozpoznanych osób ze szpiczakiem plazmocytowym w Polsce (NFZ szpiczak).	18
Tab. 6. Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub/i współistniejącym ICD-10: C90.0 oraz leczonych w programie lekowym B.54 wg danych NFZ (AWA Kyprolis; AOTMiT BIP).	18
Tab. 7. Liczba pacjentów objęta programem leczenia szpiczaka plazmocytowego (MPZ). .	19
Tab. 8. Chorobowość okresowa na szpiczaka plazmocytowego i nowotwory z komórek plazmatycznych (C90) w latach 2000-2020 w Polsce (KRN raporty).	19
Tab. 9. Zachorowalność i umieralność na szpiczaka plazmocytowego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 2000-2021 w Polsce (KRN raporty).	21
Tab. 10. Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.54 w latach 2017-2023 oraz leczonych bortezomibem w ramach katalogu chemioterapii (AWA TEKLI, Uchwały Rady NFZ).	23
Tab. 11. Liczebność populacji docelowej dla Tacvayli, Pepaxti, Carvykti, Nexpovio, Abecma i Blenrep (AOTMiT BiP).	23
Tab. 12. Kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.54: Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego.	26
Tab. 13. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa elranatamabu w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 16.04.2024 r.	34
Tab. 14. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa „koszyka” terapii standardowych stosowanych w TCR/TCE MM w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 16.04.2024 r.	34
Tab. 15. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa elranatamabu w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 16.04.2024 r.	35
Tab. 16. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa „koszyka” terapii standardowych stosowanych w TCR/TCE MM w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 16.04.2024 r.	35
Tab. 17. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa elranatamabu w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> , dane na dzień 16.04.2024 r.	36
Tab. 18. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa „koszyka” terapii standardowych stosowanych w TCR/TCE MM w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> , dane na dzień 16.04.2024 r.	36
Tab. 19. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa elranatamabu w systemie bazy <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> , dane na dzień 16.04.2024 r.	37
Tab. 20. Schematy terapii standardowych stosowanych w badaniu LocoMMotion* (Mateos 2022).	45

Tab. 21. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz.1.	47
Tab. 22. Charakterystyka badań klinicznych włączonych do opracowania, cz. 2.	48
Tab. 23. Ocena jakości badań jednoramiennych wg skali NICE oraz wytycznych AOTMiT (NICE 2005, AOTMiT 2016).	49
Tab. 24. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.	51
Tab. 25. Charakterystyka pacjentów we włączonych badaniach pierwotnych.	54
Tab. 26. Zestawienie punktów końcowych w badaniach pierwotnych włączonym do analizy.	56
Tab. 27. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia i obserwacji w badaniu MagnetisMM-3 - Lesokhin 2023*.	58
Tab. 28. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli badania LocoMMotion - Mateos 2022*.	58
Tab. 29. Zestawienie badań zakończonych nieopublikowanych odnalezionych w rejestrach badań klinicznych i podanych dla nich informacji.*	59
Tab. 30. Zestawienie głównych wyników skuteczności dla ELR i koszyka terapii w oparciu odpowiednio o badania MagnetisMM-3 i LocoMMotion.	61
Tab. 31. Średnia zmiana (liczona metodą najmniejszych kwadratów) [95%CI] PROs w stosunku do wartości początkowych dla koszyka terapii w badaniu LocoMMotion - EORTC QLQ-C30 (N=172, Delforge 2022a, Delforge 2022b).	80
Tab. 32. Średnia zmiana (liczona metodą najmniejszych kwadratów) [95%CI] PROs w stosunku do wartości początkowych dla koszyka terapii w badaniu LocoMMotion - EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20 (4 pojedyncze domeny) i EQ-5D-5L (N=210, Mateos 2024).	80
Tab. 33. Pacjenci ze znaczącą poprawą w EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-MY20 (4 pojedyncze domeny) dla koszyka terapii w badaniu LocoMMotion, n (%) (N=210, Mateos 2024).	81
Tab. 34. Zestawienie głównych wyników bezpieczeństwa dla ELR i koszyka terapii w oparciu odpowiednio o badania MagnetisMM-3 i LocoMMotion, n (%).	84
	92
Tab. 36. Przegląd ustawień analizy podstawowej i analiz scenariuszy pod kątem MAIC.	92
Tab. 37. Projekt badania: MagnetisMM-3 (elranatamab) vs LocoMMotion (wybór leczenia przez lekarza)	94
Tab. 38. Główne kryteria włączenia i wykluczenia do badań: MagnetisMM-3 (elranatamab) vs LocoMMotion (wybór leczenia przez lekarza)	95
Tab. 39. Charakterystyka początkowa pacjentów: MagnetisMM-3 (elranatamab) vs LocoMMotion (wybór leczenia przez lekarza).	96
Tab. 40. Definicje punktów końcowych - porównanie między badaniami MagnetisMM-3 (elranatamab) a LocoMMotion (wybór leczenia przez lekarza).	97
Tab. 41. Współczynniki ryzyka dla OS: elranatamab kohorta A vs leczenie z wyboru lekarza w badaniu LocoMMotion.	98
	98
Tab. 43. HR dla PFS: elranatamab kohorta A vs wybór lekarza (LocoMMotion).	99

.....	99
Tab. 45. Różnica odsetków i iloraz szans dla ORR: elranatamab kohorta A vs wybór lekarza w LocoMMotion.	100
Tab. 46. Różnica odsetków i iloraz szans dla CRR: elranatamab kohorta A vs wybór lekarza w LocoMMotion.	100
Tab. 47. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących elranatamab.	102
Tab. 48. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących elranatamab.	104
Tab. 49. Porównanie skuteczności elranatamabu z koszykiem terapii - zestawienie wyników.	114
Tab 50. Porównanie bezpieczeństwa elranatamabu z koszykiem terapii - zestawienie wyników.....	116
Tab. 51. Wyniki porównania pośredniego elranatamabu z koszykiem terapii w odniesieniu do OS i PFS.	118
Tab. 52. Wyniki porównania pośredniego elranatamabu z koszykiem terapii w odniesieniu do ORR i CRR.	118
Tab. 53. Preparaty finansowane ze środków publicznych w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego w Polsce w ramach katalogu B (Obwieszczenie MZ).	121
Tab. 54. Preparaty finansowane ze środków publicznych w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego w Polsce w ramach katalogu C (Obwieszczenie MZ).	122
Tab. 55. Preparaty finansowane ze środków publicznych w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego w Polsce w ramach katalogu A1 (Obwieszczenie MZ).	130
Tab. 56. Talidomid finansowany ze środków publicznych w Polsce w rozpoznaniu C90.0 wg Zarządzenia nr 10/2024/DGL (Zarządzenia Prezesa NFZ).	132
Tab. 57. Spis badań włączonych do przeglądu w wyniku wyszukiwania badań dla interwencji.	133
Tab. 58. Spis badań włączonych do przeglądu badań pierwotnych dla koszyka terapii stosowanych w leczeniu TCE/TCR MM pod kątem ewentualnego porównania pośredniego / zestawienia wyników vs ELR.	135
Tab. 59. Spis badań wykluczonych w wyniku wyszukiwania badań dla interwencji.....	136
Tab. 60. Spis wykluczonych badań pierwotnych dla koszyka terapii stosowanych w leczeniu TCE/TCR MM wyszukiwanych pod kątem porównania pośredniego / zestawienia wyników vs ELR.	139
Tab. 61. Ocena jakości badań jednoramiennych - skala NICE.....	141
Tab. 62. Krytyczna ocena badania MagnetisMM-3.	142
Tab. 63. Krytyczna ocena badania LocoMMotion.....	144
.....	145
Tab. 65. Współczynniki ryzyka dla OS: elranatamab kohorta A vs leczenie z wyboru lekarza w badaniu MAMMOTH.....	147
.....	148

Tab. 67. Współczynniki ryzyka dla PFS: elranatamab kohorta A vs leczenie z wyboru lekarza w badaniu MAMMOTH..... 148

..... 149

Tab. 69. Różnica odsetków i iloraz szans dla ORR: elranatamab kohorta A vs wybór lekarza w MAMMOTH. 149

Tab. 70. Różnica odsetków i iloraz szans dla CRR: elranatamab kohorta A vs wybór lekarza w MAMMOTH. 150

..... 154

... 155

..... 155

..... 156

Tab. 75. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ).. 158

Bibliografia

- Aaronson 1993** Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* . 1993;85:365-376.
- Analiza problemu decyzyjnego** ██████████ Elranatamab (Elrexfio®) 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, 2016.
- AOTMiT 2019** Szwarz N, Kaczorek-Juskiewicz A, Kalbarczyk A. Porównania pośrednie w analizach klinicznych ocenianych przez AOTMiT - przegląd i opis zastosowanych metod. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2019□.
- AOTMiT BIP** Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [dostęp: 15.04.2024 r.].
- ASTCT** Lee, D. W. et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. *Biol. Blood Marrow Transplant*. 25, 625-638 (2019).
- Bal 2022** Bal S, Malek E, Kansagra A, et al. Treatment outcomes of triple class refractory multiple myeloma: a benchmark for new therapies. *Leukemia* 2022;36(3):877-880. DOI: 10.1038/s41375-021-01471-3
- BIA Kyprolis 2018** MAHTA. Kyprolis® (karfilzomib) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w terapii dorosłych chorych ze szpiczakiem plazmocytowym (plazmocytoym) w II, III i IV linii leczenia. 25 kwietnia 2018. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/020/AW/020_AW_4_OT.4331.4.2018_KYPROLIS_\[karfilzomib\]_szpiczak_mnogi_2018.05.23.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/020/AW/020_AW_4_OT.4331.4.2018_KYPROLIS_[karfilzomib]_szpiczak_mnogi_2018.05.23.pdf) [dostęp 24.07.2020 r.].
- 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.
- C1071003 2020** Pfizer Inc. MagnetisMM-3: Trial Protocol of C1071003. 2020.
- ClinicalTrials.gov 2019** ClinicalTrials.gov. A Study of Real-life Current Standards of Care in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma Who Received at Least 3 Prior Lines of Therapy Including Proteasome Inhibitor (PI), Immunomodulatory Drug (IMiD), and Cluster of Differentiation 38 (CD38) Monoclonal Antibody Treatment (LocoMMotion). 2019.
- Cocks 2007** Cocks K, Cohen D, Wisloff F, et al. An international field study of the reliability and validity of a disease-specific questionnaire module (the QLQ-MY20) in assessing the quality of life of patients with multiple myeloma. *Eur J Cancer*. 2007;43:1670-1678.
- Coriu 2018** Coriu D, Dytfeld D, Niepel D, Spicka I, Markuljak I, Mihaylov G, Kolonic SO, Fink L, Toka KS, Björklöf K. (2018) Real-world multiple myeloma management practice patterns and outcomes in six Central and Eastern European countries. *Polish Archives of Internal Medicine*.
- Costa 2024** Costa, L. J., et al. (2024). "Elranatamab efficacy in MagnetisMM-3 compared with real-world control arms in triple-class refractory multiple myeloma." *Future Oncol*.

Delforge 2022a	Delforge, M., et al. (2022). "Health-Related Quality of Life in The LocoMMotion Study of Real-Life Current Standard of Care In Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma." <i>Hemasphere</i> 6: 1632-1633.
Delforge 2022b	Delforge, M., et al. (2022). "Health-related quality of life (HRQoL) in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) receiving real-life current standard of care (SOC) in the LocoMMotion study." <i>Journal of Clinical Oncology</i> 40(16)
Durie 2015	Durie BG, Miguel JF, Blade J, Rajkumar SV. Clarification of the definition of complete response in multiple myeloma. <i>Leukemia</i> . 2015;29:2416-7.
Einesele 2022	Einsele H, Moreau P, Stefano VD, et al. Subgroup analyses in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) receiving real-life current standard of care (SOC) in the LocoMMotion study. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2022;40(16_suppl):8031-8031. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.8031
Elrexio ChPL	European Medicines Agency. Elrexio (elranatamab). Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/ [dostęp 15.04.2024 r.].
EMA 2023	New treatment option for heavily pre-treated multiple myeloma patients: European Medicines Agency. 2023. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/news/new-treatment-option-heavily-pre-treated-multiple-myeloma-patients [dostęp 17.04.2024 r.].
FDA 2014	Guidance for Industry: Expedited Programs for Serious Conditions -Drugs and Biologics: Food and Drug Administration (FDA). 2014. https://www.hhs.gov/guidance/sites/default/files/hhs-guidance-documents/Expedited-Programs-for-Serious-Conditions__Drugs-and-Biologics.pdf [dostęp 15.04.2024 r.].
Forde 2023	Forde K, Cocks K, Wells JR, McMillan I, Kyriakou C. Use of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer multiple myeloma module (EORTC QLQ-MY20): a review of the literature 25 years after development. <i>Blood Cancer J</i> . 2023;13(1):79.
Gandhi 2019	Gandhi UH, Cornell RF, Lakshman A, et al. Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. <i>Leukemia</i> 2019;33(9):2266-2275. DOI: 10.1038/s41375-019-0435-7.
GLOBOCAN 2022	World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory, Multiple Myeloma, GLOBOCAN 2022. https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/35-multiple-myeloma-fact-sheet.pdf [dostęp 15.04.2024 r.].
GLOBOCAN 2022 PL	World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory, Poland, GLOBOCAN 2022. https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/616-poland-fact-sheet.pdf [dostęp 15.04.2024 r.].
Grambsch 1994	Grambsch P, Therneau T. Proportional Hazards Tests and Diagnostics Based on Weighted Residuals. <i>Biometrika</i> 1994;81:515-526. DOI: https://doi.org/10.1093/biomet/81.3.515 .
Guyot 2012	Guyot P, Ades AE, Ouwens MJNM, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. <i>BMC Medical Research Methodology</i> 2012;12(1):9. DOI: 10.1186/1471-2288-12-9.
Hajek 2018	Hájek R, Jarkovsky J, Maisnar V, Pour L, Špička I, Minařík J, Gregora E, Kessler P, Sýkora M, Fraňková H, Campioni M, DeCosta L, Treur M, Gonzalez-McQuire S, Bouwmeester W. (2018) Real-world Outcomes of Multiple Myeloma: Retrospective Analysis of the Czech Registry of Monoclonal Gammopathies. <i>Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia</i> 18(6):e219-e240.
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.].
- Higgins 2011** Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.handbook.cochrane.org.
- IMWG** Kumar, S. et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 17, e328-e346 (2016).
- Ishak 2015** Ishak KJ, Proskorovsky I, Benedict A. Simulation and matching-based approaches for indirect comparison of treatments. *Pharmacoeconomics* 2015;33(6):537-49. DOI: 10.1007/s40273-015-0271-1.
- 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: 09.04.2024 r.]
- Kumar 2016** Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2016;17:e328-e46.
- Lesokhin 2023** 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.
- Leppert 2014** Leppert W, i in. Ocena jakości życia u chorych na nowotwory - zalecenia dla personelu oddziałów onkologicznych i medycyny paliatywnej. *Psychoonkologia* 2014, 1: 17-29.
- Martin 2022** Martin T, Lin Y, Agha M, Cohen AD, Htut M, Stewart AK, 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. *Lancet Haematol.* 2022;9(12):e897-e905.
- Mateos 2022** 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
- Mateos 2024** Mateos, M. V., et al. (2024). "Characterization and Outcomes of Spanish Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Included in the LocoMMotion Study." *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 24(4): 224-231.e222.
- Miller 2019** Miller I, et al. *Freund's Mathematical statistics with applications*. 8 ed. United States: Pearsons, 2019.
- Mohty 2024** Mohty, M., et al. (2024). "Impact of elranatamab on quality of life: Patient-reported outcomes from MagnetisMM-3." *British Journal of Haematology*.
- Mol 2023** Mol, I., et al. (2023). "A matching-adjusted indirect comparison of the efficacy of elranatamab versus physician's choice of treatment in patients with triple-class exposed/refractory multiple myeloma." *Curr Med Res Opin*: 1-9.
- Moreau 2023** 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.
- MSAG 2022** Medical Scientific Group (MSAG) to the Myeloma Foundation Australia (MFA). Quach H, Prince HM, Harrison S on behalf of MSAG. *Clinical Practice Guideline: Multiple Myeloma, Update June 2022*.

NCCN 2024	National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Multiple Myeloma. Version 3.2024. http://www.nccn.org [dostęp: 09.04.2024 r.]
NFZ szpiczak	Narodowy Fundusz Zdrowia. Szpiczak plazmocytowy (mnogi). Ocena jakości informacyjnej rejestru kontraktowego. 31.12.2019. https://zdrowedane.nfz.gov.pl/course/view.php?id=55 [dostęp 24.06.2023 r.].
NICE 2005	Dalziel K, Round A, Stein K, Garside R, Castelnuovo E, Payne L. Do the findings of case series studies vary significantly according to methodological characteristics? <i>Health Technol Assess.</i> 2005 Jan;9(2):iii-iv, 1-146.
NICE leki	National Institute for Health and Care Excellence, https://www.nice.org.uk/search?q=myeloma&ndt=Guidance [dostęp 28.06.2023 r.]
NICE TA427 2016	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 2016	National Institute for Health and Care Excellence. Ixazomib citrate for treating relapsed or refractory multiple myeloma: TA505. 2016.
NICE TA510 2016	National Institute for Health and Care Excellence. Daratumumab monotherapy for treating relapsed and refractory multiple myeloma: TA510. 2016.
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.].
Ocena NICE	Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003 http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix--4--quality--of--case--series--form2
Osoba 1998	Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. <i>J Clin Oncol.</i> 1998;16:139-144 .
Petryszyn 2015	Petryszyn P, i in. Użyteczności Stanów Zdrowia EQ-5D Oceniane z Zastosowaniem Metod Bezpośrednich Przez Studentów V Roku Farmacji UM we Wrocławiu. <i>Polski Przegląd Nauk o Zdrowiu</i> 3 (44) 2015.
PF-06863135 2023	Pfizer Inc. MagnetisMM-3: Study Of Elranatamab (PF-06863135) Monotherapy in Participants With Multiple Myeloma Who Are Refractory to at Least One PI, One IMiD and One Anti-CD38 mAb. 2023.
Pfizer 2023	Pfizer. Elranatamab. Indirect Treatment Comparison Report. Matching-adjusted indirect treatment comparison (MAIC) of elranatamab versus approved therapies for the treatment of patients with multiple myeloma who are exposed or refractory to at least one proteasome inhibitor, one immunomodulatory drug, and one anti-CD38 monoclonal antibody. September 2023.
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.
Philippo 2016	Phillippo D, Ades T, Dias S, Palmer S, Abrams KR, Welton N. NICE DSU Technical Support Document 18: Methods for population-adjusted indirect comparisons in submissions to NICE. University of Sheffield: NICE Decision Support Unit, 2016.

- Proskorovsky 2014** Proskorovsky I, Lewis P, Williams CD, Jordan K, Kyriakou C, Ishak J, et al. Mapping EORTC QLQ-C30 and QLQ-MY20 to EQ-5D in patients with multiple myeloma. *Health Qual Life Outcomes*. 2014;11(12):35.
- Raje 2023** Raje N, et al. Monitoring, prophylaxis, and treatment of infections in patients with MM receiving bispecific antibody therapy: consensus recommendations from an expert panel. *Blood Cancer Journal* 2023;13(1).
- Rajkumar 2011** Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R. et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*. 2011;117: 4691-5.
- Rozporządzenie MZ** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U. 2023 poz. 2345.
- Signorovitch 2010** Signorovitch JE, Wu EQ, Yu AP, et al. Comparative effectiveness without head-to-head trials: a method for matching-adjusted indirect comparisons applied to psoriasis treatment with adalimumab or etanercept. *Pharmacoeconomics* 2010;28(10):935-45. DOI: 10.2165/11538370-000000000-00000.
- Sully 2019** Sully K, Trigg A, Bonner N, et al. Estimation of minimally important differences and responder definitions for EORTC QLQ-MY20 scores in multiple myeloma patients. *Eur J Haematol* . 2019;103:500-509 .
- Szczeklik 2022** Interna Szczeklika 2022. Zespół red. P. Gajewski i in. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2022.
- Termedia 2023** Pod red. Misiurewocz-Gabi A. Czy na podstawie porównań pośrednich można wnioskować o skuteczności terapii w rdzeniowym zaniku mięśni (SMA)? *Termedia.pl*, 01.06.2023.
- Tomasson 2023** 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.
- Tomasson 2023b** Tomasson, M., et al. (2023). "Long-Term Efficacy and Safety of Elranatamab Monotherapy in the Phase 2 MagnetisMM-3 Trial in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM)." *Blood* 142: 3385.
- Uchwały Rady NFZ** Uchwały Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/> [dostęp: 15.04.2024 r.].
- URPL Bezpieczeństwo** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Komunikaty bezpieczeństwa. <http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa-0> [dostęp 22.02.2024 r.]
- Ustawa refundacyjna** Ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw, https://orka.sejm.gov.pl/proc9.nsf/ustawy/3408_u.htm [dostęp 12.09.2023 r.].
- Yong 2016** Yong K, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, Gonzalez-McQuire S, Safaei R, Karlin L, Mateos M-V, Raab MS, Schoen P, Cavo M. (2016) Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. *Br J Haematol* 175(2):252-264.

Zarządzenia
Prezesa NFZ

Narodowy Fundusz Zdrowia. Zarządzenia Prezesa NFZ,
<https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/>
[dostęp 26.06.2023 r.].