



# Elranatamab (Elrexfio<sup>®</sup>) w nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczaku mnogim

Odpowiedź na pismo dot. niezgodności względem minimalnych  
wymagań

**Autorzy**

[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 1

## Spis treści

I.	Uwagi do całości analiz .....	3
1	Uwaga nr 1.....	3
II.	W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji.....	17
1	Uwaga nr 1.....	17
III.	W ramach analizy klinicznej .....	19
1	Uwaga nr 1.....	19
2	Uwaga nr 2 .....	43
3	Uwaga nr 3 .....	52
4	Uwaga nr 4 .....	53
5	Uwaga nr 5 .....	63
IV.	W ramach analizy ekonomicznej (AE).....	65
1	Uwaga nr 1.....	65
2	Uwaga nr 2 .....	66
3	Uwaga nr 3 .....	85
4	Uwaga nr 4 .....	87
V.	W ramach analizy wpływu na budżet (BIA) .....	93
1	Uwaga nr 1.....	93
2	Uwaga nr 2 .....	93
VI.	Wykaz załączników .....	94
	Spis rysunków.....	95
	Spis tabel .....	96

# I. Uwagi do całości analiz

## 1 Uwaga nr 1

Zapisy ustalonego projektu programu lekowego, załączone do przekazanego Agencji zlecenia Ministra Zdrowia, różnią się w porównaniu do opisu programu lekowego przedstawionego przez Wnioskodawcę w przedłożonych analizach (APD, Aneks, rozdz. 7.1). W związku z tym proszę o dostosowanie wszystkich analiz do ustalonego projektu programu lekowego.

### ODPOWIEDŹ:

Różnice w zapisach pomiędzy pierwotną wersją programu a ustaloną projektem programu lekowego nie wpływają na zakres przedstawionych analiz. Główna różnica dotyczy braku schematu DRd we wcześniejszej wersji programu, kwestia ta jednakże została zaadresowana w analizach (patrz rozdz. 3.2.5, 4.1 w APD czy 3.1.2 w BIA). Analizy zostały wykonane zgodnie z wersją programu zawierającą schemat DRd w I linii leczenia a w APD załączono omyłkowo wcześniejszą wersję. Poprawiona wersja programu (rozdz. 7.1 w APD) i Tab. 35 (Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu) z rozdz. 3.2.1 APD poniżej.

**Tab. 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.**

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	Leczenie elranatamabem w monoterapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytozy, zgodnie z poniższymi kryteriami kwalifikacji
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	<p>Ogólne kryteria kwalifikacji do programu leczenia szpiczaka plazmocytozy:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) wiek 18 lat i powyżej;</li> <li>2) stan sprawności 0-2 według skali ECOG;</li> <li>3) rozpoznanie szpiczaka plazmocytozy;</li> <li>4) brak przeciwwskazań do stosowania leków (składowych wybranego schematu leczenia) zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego;</li> <li>5) brak nadwrażliwości na którykolwiek lek lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku (będącego składową wybranego schematu leczenia);</li> <li>6) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</li> <li>7) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z odpowiednią, aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</li> <li>8) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń;</li> <li>9) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie, aktualne Charakterystyki Produktu Leczniczego;</li> <li>10) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii.</li> </ol> <p>Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy w schemacie ELRA</p>

	<p>1) stosowano uprzednio co najmniej trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytozy, w tym zawierające lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anty-CD38;</p> <p>2) w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby;</p> <p>3) bezwzględna liczba neutrofilów <math>\geq 1,0 \times 10^9/l</math>; liczba płytek krwi <math>\geq 25 \times 10^9/l</math> (możliwe są mniejsze wartości, o ile wynika to z aktywności choroby).</p> <p>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.</p>
<p><b>Monitorowanie programu</b></p>	<p><b>w</b></p> <p><b>1. Badania przy kwalifikacji</b></p> <p>1) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>2) oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi;</p> <p>3) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);</p> <p>4) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi;</p> <p>5) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;</p> <p>6) oznaczenie klirensu kreatyniny;</p> <p>7) oznaczenie stężenia białka M w surowicy krwi lub w moczu;</p> <p>8) niskodawkowa TK układu kostnego lub badanie RTG (w przypadku pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytozy - badanie kośćca do decyzji lekarza);</p> <p>9) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym) o czułości min. 25mIU/ml wykonany w dniu kwalifikacji i nie wcześniej niż 7 dni przed wydaniem leku;</p> <p>12) dodatkowo w przypadku m.in. schematu Elra - badanie przesiewowe w kierunku HBV (HBsAg i HbCAb, a w razie konieczności HBV DNA);</p> <p>Badania powinny być wykonane w ciągu nie więcej niż 4 tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia (za wyjątkiem wskazanym dla badania w pkt 9), które może być wykonane wcześniej.</p> <p>*</p> <p><b>2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</b></p> <p>Badania wykonywane przed każdym cyklem leczenia:</p> <p>1) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>2) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym) o czułości min. 25mIU/ml, zgodnie z zaleceniami odpowiedniej, aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego;</p> <p>3) dodatkowo w przypadku m.in. schematu Elra:</p> <p>a) oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi,</p> <p>b) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),</p> <p>c) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi,</p> <p>d) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,</p> <p>e) oznaczenie klirensu kreatyniny;</p> <p>5) dodatkowo w przypadku schematu Elra - oznaczenie stężenia immunoglobuliny G (IgG).</p> <p>*</p> <p>W przypadku podejrzenia lub wystąpienia CRS należy (w uzasadnionych przypadkach) wykonywać badania:</p> <p>1) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym);</p> <p>2) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);</p>

- 3) oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy krwi;
- 4) oznaczenie stężenia mocznika w surowicy krwi;
- 5) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;
- 6) oznaczenie stężenia elektrolitów;
- 7) oznaczenie stężenia CRP;
- 8) oznaczenie stężenia ferrytyny;
- 9) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH);
- 10) oznaczenie APTT;
- 11) oznaczenie czasu protrombinowego (PT);
- 12) oznaczenie stężenia fibrynogenu;
- 13) oznaczenie stężenia D-dimerów.

O częstości i rodzaju wykonywanych badań przy podejrzeniu i monitorowaniu CRS decyduje lekarz.

Leczenie CRS należy prowadzić zgodnie z rekomendacjami i zapisami ChPL.

W przypadku podejrzenia lub wystąpienia neurotoksyczności - ICANS należy (w uzasadnionych przypadkach) wykonywać badania zgodnie z rekomendacjami i zapisami ChPL, w tym badania obrazowe, takie jak TK lub NMR głowy. Leczenie ICANS należy prowadzić zgodnie z rekomendacjami i zapisami ChPL.

### **3. Monitorowanie skuteczności leczenia**

Oznaczenie stężenia białka M w surowicy krwi lub w moczu zalecane jest nie rzadziej niż co 2 cykle leczenia, a po 6 cyklu leczenia należy wykonać badania pozwalające na ocenę skuteczności prowadzonego leczenia zgodnie z aktualnymi, ujednoliconymi kryteriami przyjętymi przez International Myeloma Working Group (IMWG), w tym m.in.:

- 1) oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi;
- 2) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);
- 3) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi;
- 4) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;
- 5) oznaczenie klirensu kreatyniny;
- 6) oznaczenie stężenia białka M w surowicy krwi lub w moczu;
- 7) niskodawkowa TK układu kostnego lub badanie RTG (badanie kośćca do decyzji lekarza).

Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia.

Wykonane badania muszą pozwolić na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.

### **4. Monitorowanie programu**

- 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;
- 2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wybranych wskaźników skuteczności terapii, dla których jest możliwe ich określenie przez lekarza prowadzącego dla indywidualnego pacjenta, spośród:

	<p>a) rygorystyczna całkowita odpowiedź (sCR),  b) całkowita odpowiedź (CR),  c) bardzo dobra częściowa odpowiedź (VGPR),  d) częściowa odpowiedź (PR),  e) choroba stabilna (SD),  f) brak odpowiedzi (NR),  g) progresja choroby (PD),  h) przeżycie bez progresji choroby (PFS),  i) przeżycie całkowite (OS);</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</p>
<b>Określenie czasu leczenia w programie</b>	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia
<b>Kryteria wyłączenia z programu</b>	<p><b>Kryteria wyłączenia z programu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• progresja choroby po więcej niż 2 cyklach leczenia;</li> <li>• brak co najmniej częściowej odpowiedzi po 6 cyklach leczenia;</li> <li>• wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;</li> <li>• wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia;</li> <li>• wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;</li> <li>• okres ciąży lub karmienia piersią;</li> <li>• brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.</li> </ul> <p>*</p>

\* pominięto badania niedotyczące ELRA (tj. punkt 10, 11 i 13 w przypadku badań przy kwalifikacji oraz punkt 4 w przypadku monitorowania bezpieczeństwa leczenia) oraz ostatnie kryterium wyłączenia z programu dotyczące jedynie schematów zawierających leki podawane dożylnie - pełny program patrz tabela poniżej.

## Załącznik B.54.

## LECZENIE CHORYCH NA SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO (ICD-10: C90.0)

<p><b>Schematy leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego:</b></p> <p><i>DVTd</i> - daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem;</p> <p><i>PVd</i> - pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem;</p> <p><i>DVd</i> - daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem;</p> <p><i>DRd</i> - daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;</p> <p><i>Kd</i> - karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem;</p>		<p><i>KRd</i> - karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;</p> <p><i>IRd</i> - iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;</p> <p><i>Pd</i> - pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem;</p> <p><i>EloPd</i> - elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;</p> <p><i>IsaPd</i> - izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;</p> <p><i>Elra</i> - elranatamab w monoterapii</p>
<b>ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO</b>		
<b>ŚWIADCZENIOBIORCY</b>	<b>SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE</b>	<b>BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU</b>
<p>W ramach programu lekowego chorym na szpiczaka plazmocytoowego udostępnia się poniższe terapie, w pierwszej i kolejnych liniach leczenia, <u>zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami:</u></p> <p>1) pacjentom z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytoowym w 1. linii leczenia: <i>DVTd, DRd,</i></p> <p>2) pacjentom z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym: <i>PVd, DVd, DRd, Kd, KRd, IRd, Pd, EloPd, IsaPd, Elra.</i></p> <p><i>Uwaga: terapia indukująca, po której nastąpi przeszczepienie autologicznych komórek macierzystych i terapia konsolidująca/ podtrzymująca są traktowane jako jedna linia leczenia.</i></p> <p><b>1. Kryteria kwalifikacji</b></p>	<p><b>1. Dawkowanie leków</b></p> <p><b>1.1. Dawkowanie w I linii leczenia w schemacie:</b></p> <p><b>1.1.1. DVTd</b></p> <p>Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).</p> <p>Maksymalna liczba cykli: 6 (maksymalnie 4 cykle indukcyjne i maksymalnie 2 cykle konsolidujące)</p> <p><u>Daratumumab</u> i.v. w dawce 16 mg/kg mc. podawany dożylnie albo <u>Daratumumab</u> s.c. w dawce 1800 mg/podanie podawany podskórnie:</p> <p>1) w leczeniu indukcyjnym: raz w tygodniu w tygodniach 1-8, co dwa tygodnie w tygodniach 9-16;</p> <p>2) w leczeniu konsolidującym: co dwa tygodnie w tygodniach 1-8.</p> <p><u>Bortezomib</u>: zalecana dawka 1,3 mg/m<sup>2</sup> pc. dożylnie lub podskórnie w dniach 1., 4., 8. i 11. każdego cyklu.</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji</b></p> <p>1) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>2) oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi;</p> <p>3) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);</p> <p>4) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi;</p> <p>5) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;</p> <p>6) oznaczenie klirensu kreatyniny;</p> <p>7) oznaczenie stężenia białka M w surowicy krwi lub w moczu;</p>



<p>Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2. albo 1.3.) dla poszczególnych terapii.</p> <p><b>1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) wiek 18 lat i powyżej;</li> <li>2) stan sprawności 0-2 według skali ECOG;</li> <li>3) rozpoznanie szpiczaka plazmocytozy;</li> <li>4) brak przeciwwskazań do stosowania leków (składowych wybranego schematu leczenia) zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego;</li> <li>5) brak nadwrażliwości na którykolwiek lek lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku (będącego składową wybranego schematu leczenia);</li> <li>6) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</li> <li>7) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z odpowiednią, aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</li> <li>8) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń;</li> <li>9) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie, aktualne Charakterystyki Produktu Leczniczego;</li> <li>10) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii.</li> </ol>	<p><b>Talidomid:</b> podawany doustnie w dawce 100 mg raz na dobę w każdym dniu każdego cyklu.</p> <p><b>Deksametazon:</b> podawany doustnie lub dożylnie w dawce 40 mg w dniach 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22. i 23. w cyklach 1. i 2. oraz w dawce 40 mg w dniach 1.-2. i 20 mg w kolejnych dniach dawkowania (dniach 8., 9., 15., 16.) w cyklach 3-4. <i>Deksametazon</i> w dawce 20 mg powinien być podawany w dniach 1., 2., 8., 9., 15., 16. w cyklach 5. i 6.</p> <p><b>1.1.2. DRd</b></p> <p><i>Uwaga: W I linii leczenia szpiczaka plazmocytozy w schemacie DRd finansowany jest jedynie daratumumab w formie do podania podskórnego (s.c.).</i></p> <p>Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).</p> <p><b>Daratumumab s.c.</b> w dawce 1800 mg/podanie podawany podskórnie: raz w tygodniu w tygodniach 1-8, co dwa tygodnie w tygodniach 9-24 oraz od 25 tygodnia leczenia co 4 tygodnie.</p> <p><b>Lenalidomid:</b> zalecana dawka początkowa: 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu.</p> <p>U chorych z niewydolnością nerek dawka początkowa <i>lenalidomidu</i> powinna być zgodna z zaleceniami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego.</p> <p>Liczba dni podawania leku w cyklu leczniczym wynosi 21, niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu leku, a maksymalna dawka <i>lenalidomidu</i> w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 525 mg.</p> <p><b>Deksametazon:</b> zalecana dawka: 40 mg/tydzień (lub w zmniejszonej dawce 20 mg/tydzień u pacjentów w wieku &gt; 75 lat).</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>8) niskodawkowa TK układu kostnego lub badanie RTG (w przypadku pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytozy - badanie kośćca do decyzji lekarza);</li> <li>9) test ciążyowy (u kobiet w wieku rozrodczym) o czułości min. 25mIU/ml wykonany w dniu kwalifikacji i nie wcześniej niż 7 dni przed wydaniem leku;</li> <li>10) dodatkowo w przypadku schematu <i>IRd</i>, zgodnie z kryteriami kwalifikacji do schematu <i>IRd</i> - badania potwierdzające obecność aberracji cytogenetycznych z grupy wysokiego ryzyka;</li> <li>11) dodatkowo w przypadku schematu <i>DVTd</i>, <i>DVd</i>, <i>DRd</i>, <i>IsaPd</i> - pośredni test antyglobulinowy (pośredni test Coombs'a);</li> <li>12) dodatkowo w przypadku schematu <i>DVTd</i>, <i>DVd</i>, <i>DRd</i>, <i>Elra</i> - badanie przesiewowe w kierunku HBV (HBsAg i HBcAb, a w razie konieczności HBV DNA);</li> <li>13) dodatkowo w przypadku schematu <i>Kd</i>, <i>KRd</i>:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie stężenia potasu w surowicy krwi,</li> <li>b) elektrokardiografia (EKG),</li> </ol> </li> </ol>
---	--	---

<p><b>1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do 1. linii leczenia w schemacie:</b></p> <p><b>1.2.1. DVTd</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) brak wcześniejszego leczenia szpiczaka plazmocytoowego;</li> <li>2) obecność wskazań do leczenia wg aktualnych zaleceń International Myeloma Working Group (IMWG);</li> <li>3) kwalifikowanie się pacjenta do leczenia chemioterapią wysokodawkową z przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych;</li> <li>4) bezwzględna liczba neutrofilii <math>\geq 1 \times 10^9/l</math>; liczba płytek krwi <math>\geq 30 \times 10^9/l</math> (w przypadku małopłytkowości z liczbą płytek krwi <math>&lt; 75 \times 10^9/l</math> decyzję o leczeniu należy podjąć na podstawie stopnia nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego).</li> </ol> <p><b>1.2.2. DRd</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) brak wcześniejszego leczenia szpiczaka plazmocytoowego;</li> <li>2) obecność wskazań do leczenia wg aktualnych zaleceń International Myeloma Working Group (IMWG);</li> <li>3) niekwalifikowanie się pacjenta do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych;</li> <li>4) bezwzględna liczba neutrofilii <math>\geq 0,5 \times 10^9/l</math>; liczba płytek krwi <math>\geq 30 \times 10^9/l</math> (w przypadku małopłytkowości z liczbą płytek krwi <math>&lt; 75 \times 10^9/l</math></li> </ol>	<p><b>1.2. Dawkowanie w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego w schemacie:</b></p> <p><b>1.2.1. PVd</b></p> <p>Każdy cykl trwa 21 dni (3 tygodnie).</p> <p><u>Pomalidomid</u>: zalecana dawka początkowa: 4 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-14 każdego cyklu.</p> <p><u>Bortezomib</u>: zalecana dawka początkowa: 1,3 mg/m<sup>2</sup> pc. raz na dobę, dożylnie lub podskórnie w dniach 1., 4., 8. i 11. każdego cyklu w cyklach 1-8, a następnie w dniach 1. i 8. każdego kolejnego cyklu.</p> <p><u>Deksametazon</u>: zalecana dawka: 20 mg (10 mg u chorych &gt;75 lat) doustnie raz na dobę w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. w cyklach 1-8, a następnie w dniach 1., 2., 8. i 9. każdego kolejnego cyklu.</p> <p><b>1.2.2. DVd</b></p> <p>Od 1. tygodnia do 24. tygodnia każdy cykl trwa 21 dni (3 tygodnie) = pierwsze 8 cykli.</p> <p>Od 25. tygodnia każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).</p> <p><u>Daratumumab</u> i.v. w dawce 16 mg/kg mc. podawany dożylnie albo <u>Daratumumab</u> s.c. w dawce 1800 mg/podanie podawany podskórnie: raz w tygodniu w tygodniach 1-9, co trzy tygodnie w tygodniach 10-24 oraz od 25 tygodnia leczenia co 4 tygodnie.</p> <p><u>Bortezomib</u>: w dawce 1,3 mg/m<sup>2</sup> pc. dożylnie lub podskórnie w dniach 1., 4., 8. i 11. każdego cyklu przez pierwsze 8 cykli.</p> <p><u>Deksametazon</u>: w dawce 20 mg doustnie w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. każdego cyklu przez pierwsze 8 cykli (tj. w dawce 80 mg/tydzień przez dwa z trzech</p>	<p>c) ocena frakcji wyrzutowej lewej komory serca.</p> <p>Badania powinny być wykonane w ciągu nie więcej niż 4 tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia (za wyjątkiem wskazanym dla badania w pkt 9) oraz za wyjątkiem badań z pkt 10, które mogą być wykonane wcześniej).</p> <p><b>2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</b></p> <p>Badania wykonywane przed każdym cyklem leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>2) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym) o czułości min. 25mIU/ml, zgodnie z zaleceniami odpowiedniej, aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego;</li> <li>3) dodatkowo w przypadku schematu <i>DVTd, DVd, DRd, IsaPd, Elra</i>: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi,</li> <li>b) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),</li> <li>c) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi,</li> <li>d) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,</li> </ol> </li> </ol>
---	--	---

<p>decyzję o leczeniu należy podjąć na podstawie stopnia nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego).</p> <p><b>1.3. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego w schemacie:</b></p> <p><b>1.3.1. PVd</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) stosowano uprzednio jedną, dwie albo trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytozowego, w tym schemat zawierający <i>lenalidomid</i>, i w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby;</li> <li>2) bezwzględna liczba neutrofilów <math>\geq 1 \times 10^9/l</math>; liczba płytek krwi <math>\geq 50 \times 10^9/l</math>, (możliwe są mniejsze wartości, o ile wynika to z aktywności choroby).</li> </ol> <p><b>1.3.2. DVd</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) stosowano uprzednio jedną, dwie albo trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytozowego;</li> <li>2) nie stwierdzono oporności na leczenie <i>bortezomibem</i>.</li> </ol> <p><b>1.3.3. DRd</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) stosowano uprzednio jedną, dwie albo trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytozowego;</li> <li>2) bezwzględna liczba neutrofilów <math>\geq 0,5 \times 10^9/l</math>; liczba płytek krwi <math>\geq 30 \times 10^9/l</math> (w przypadku małopłytkowości z liczbą płytek krwi <math>&lt; 75 \times 10^9/l</math> decyzję o leczeniu należy podjąć na podstawie stopnia nacieczenia szpiku kostnego przez komórki</li> </ol>	<p>tygodni cyklu lub w zmniejszonej dawce 20 mg/tydzień u pacjentów w wieku <math>&gt; 75</math> lat, BMI <math>&lt; 18,5</math>, ze źle kontrolowaną cukrzycą lub wcześniejszą nietolerancją terapii steroidami).</p> <p><b>1.2.3. DRd</b></p> <p>Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).</p> <p><u>Daratumumab i.v.</u> w dawce 16 mg/kg mc. podawany dożylnie albo <u>Daratumumab s.c.</u> w dawce 1800 mg/podanie podawany podskórnie: raz w tygodniu w tygodniach 1-8, co dwa tygodnie w tygodniach 9-24 oraz od 25 tygodnia leczenia co 4 tygodnie.</p> <p><u>Lenalidomid</u>: zalecana dawka początkowa: 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu.</p> <p>U chorych z niewydolnością nerek dawka początkowa <i>lenalidomidu</i> powinna być zgodna z zaleceniami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego.</p> <p>Liczba dni podawania leku w cyklu leczniczym wynosi 21, niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu leku, a maksymalna dawka <i>lenalidomidu</i> w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 525 mg.</p> <p><u>Deksametazon</u>: zalecana dawka: 40 mg/tydzień (lub w zmniejszonej dawce 20 mg/tydzień u pacjentów w wieku <math>&gt; 75</math> lat).</p> <p><b>1.2.4. Kd</b></p> <p>Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).</p> <p><u>Karfilzomib</u> podawany dożylnie w postaci infuzji trwającej 30 minut w dniach 1., 8. i 15 każdego cyklu w dawce:</p>	<p>e) oznaczenie klirensu kreatyniny;</p> <p>4) dodatkowo w przypadku schematu <i>Kd, KRd</i>:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie stężenia potasu w surowicy krwi,</li> <li>b) elektrokardiografia (EKG);</li> </ol> <p>5) dodatkowo w przypadku schematu <i>Ela</i> - oznaczenie stężenia immunoglobuliny G (IgG).</p> <p>W przypadku podejrzenia lub wystąpienia CRS należy (w uzasadnionych przypadkach) wykonywać badania:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym);</li> <li>2) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);</li> <li>3) oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy krwi;</li> <li>4) oznaczenie stężenia mocznika w surowicy krwi;</li> <li>5) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;</li> <li>6) oznaczenie stężenia elektrolitów;</li> <li>7) oznaczenie stężenia CRP;</li> <li>8) oznaczenie stężenia ferrytyny;</li> </ol>
---	---	--

<p>plazmatyczne zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego).</p> <p><b>1.3.4. Kd</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) stosowano uprzednio jedną, dwie albo trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytozowego;</li> <li>2) bezwzględna liczba neutrofilów <math>\geq 1,0 \times 10^9/l</math>; liczba płytek krwi <math>\geq 50 \times 10^9/l</math> lub <math>\geq 30 \times 10^9/l</math>, w zależności od nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne;</li> <li>3) LVEF <math>\geq 40\%</math>;</li> <li>4) brak niewydolności serca w stopniu III i IV wg klasyfikacji NYHA;</li> <li>5) brak przebytego w ciągu ostatnich 4 miesięcy zawału mięśnia sercowego;</li> <li>6) brak zdiagnozowanej niekontrolowanej choroby niedokrwiennej serca oraz brak niekontrolowanych farmakologicznie nieprawidłowych zmian przewodzenia impulsów w mięśniu sercowym.</li> </ol> <p><b>1.3.5. KRd</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) stosowano uprzednio jedną, dwie albo trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytozowego;</li> <li>2) bezwzględna liczba neutrofilów <math>\geq 0,5 \times 10^9/l</math>; liczba płytek krwi <math>\geq 30 \times 10^9/l</math> (w przypadku małopłytkowości z liczbą płytek krwi <math>&lt; 75 \times 10^9/l</math> decyzję o leczeniu należy podjąć na podstawie stopnia nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego dla <i>lenalidomidu</i>);</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) początkowej 20 mg/m<sup>2</sup> pc. (maksymalna dawka wynosi 44 mg) w dniu 1. cyklu 1., a następnie, jeżeli lek jest dobrze tolerowany należy zwiększyć dawkę do:</li> <li>2) 70 mg/m<sup>2</sup> pc. w dniu 8. i 15. cyklu 1., a następnie:</li> <li>3) w dawce 70 mg/m<sup>2</sup> pc. w dniach 1., 8. i 15. każdego kolejnego cyklu.</li> </ol> <p>Dawkowanie <i>karfilzomibu</i> może być przerywane lub zmniejszane w przypadku wystąpienia toksyczności związanej z leczeniem.</p> <p><u>Deksametazon</u>: w dawce 40 mg doustnie lub dożylnie w dniach 1., 8., 15. i 22. w cyklach 1-9, a następnie w dniach 1., 8. i 15. każdego kolejnego cyklu. <i>Deksametazon</i> należy podać od 30 minut do 4 godzin przed podaniem <i>karfilzomibu</i>.</p> <p><b>1.2.5. KRd</b></p> <p>Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).</p> <p><u>Karfilzomib</u> podawany dożylnie w postaci infuzji trwającej 10 minut w dawce:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) początkowej 20 mg/m<sup>2</sup> pc. (maksymalna dawka wynosi 44 mg) w dniu 1. i 2. cyklu 1., a następnie, jeżeli lek jest dobrze tolerowany należy zwiększyć dawkę do:</li> <li>2) 27 mg/m<sup>2</sup> pc. (maksymalna dawka wynosi 60 mg) w dniu 8., 9., 15. i 16. cyklu 1., a następnie:</li> <li>3) w dawce 27 mg/m<sup>2</sup> pc. (maksymalna dawka wynosi 60 mg) w dniach 1., 2., 8., 9., 15. i 16. w cyklach 2-12, a następnie:</li> <li>4) w dawce 27 mg/m<sup>2</sup> pc. (maksymalna dawka wynosi 60 mg) w dniach 1., 2., 15. i 16. w cyklach 13-18.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>9) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH);</li> <li>10) oznaczenie APTT;</li> <li>11) oznaczenie czasu protrombinowego (PT);</li> <li>12) oznaczenie stężenia fibrynogenu;</li> <li>13) oznaczenie stężenia D-dimerów.</li> </ol> <p>O częstości i rodzaju wykonywanych badań przy podejrzeniu i monitorowania CRS decyduje lekarz.</p> <p>Leczenie CRS należy prowadzić zgodnie z rekomendacjami i zapisami ChPL.</p> <p>W przypadku podejrzenia lub wystąpienia neurotoksyczności - ICANS należy (w uzasadnionych przypadkach) wykonywać badania zgodnie z rekomendacjami i zapisami ChPL, w tym badania obrazowe, takie jak TK lub NMR głowy. Leczenie ICANS należy prowadzić zgodnie z rekomendacjami i zapisami ChPL.</p> <p><b>3. Monitorowanie skuteczności leczenia</b></p> <p>Oznaczenie stężenia białka M w surowicy krwi lub w moczu zalecane jest nie rzadziej niż co 2 cykle leczenia, a po 6 cyklu leczenia należy wykonać</p>
---	---	--

<p>3) brak niewydolności serca w stopniu III i IV wg klasyfikacji NYHA;</p> <p>4) brak przebytego w ciągu ostatnich 4 miesięcy zawału mięśnia sercowego;</p> <p>5) brak zdiagnozowanej niekontrolowanej choroby niedokrwiennej serca oraz brak niekontrolowanych farmakologicznie nieprawidłowych zmian przewodzenia impulsów w mięśniu sercowym.</p>	<p>Pacjenci, u których pc. jest większa niż 2,2 m<sup>2</sup> powinni otrzymywać dawkę <i>karfilzomibu</i> obliczoną dla pc. wynoszącej 2,2 m<sup>2</sup>, a zmiany masy ciała nie większe niż 20% nie wymagają modyfikacji dawki. Przed podaniem <i>karfilzomibu</i> w cyklu 1. konieczne jest odpowiednie nawodnienie pacjenta, które należy kontynuować w następnych cyklach stosownie do potrzeb (zgodnie z informacją zawartą w Charakterystyce Produktu Leczniczego). Nie należy podawać <i>karfilzomibu</i> w bolusie ani mieszać i podawać we wlewie dożylnym z innymi produktami. Dawka 20/27 mg/ m<sup>2</sup> pc. jest podawana przez 10 minut.</p>	<p>badania pozwalające na ocenę skuteczności prowadzonego leczenia zgodnie z aktualnymi, ujednoczonymi kryteriami przyjętymi przez International Myeloma Working Group (IMWG), w tym m.in.:</p>
<p><b>1.3.6. IRd</b></p> <p>1) stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia szpiczaka plazmocytowego;</p> <p>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);</p> <p>3) brak oporności na leczenie <i>lenalidomidem</i>;</p> <p>4) bezwzględna liczba neutrofilów <math>\geq 1,0 \times 10^9/l</math>; liczba płytek krwi <math>\geq 75 \times 10^9/l</math> lub <math>\geq 30 \times 10^9/l</math>, w zależności od nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne.</p>	<p><u>Lenalidomid</u>: zalecana dawka początkowa: 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu.</p> <p>U chorych z niewydolnością nerek dawka początkowa <i>lenalidomidu</i> powinna być zgodna z zaleceniami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego.</p> <p>Liczba dni podawania leku w cyklu leczniczym wynosi 21, niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu leku, a maksymalna dawka <i>lenalidomidu</i> w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 525 mg.</p> <p><u>Deksametazon</u>: zalecana dawka 40 mg (20 mg u chorych &gt;75 lat) doustnie lub dożylnie w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego cyklu. <i>Deksametazon</i> należy podać od 30 minut do 4 godzin przed podaniem <i>karfilzomibu</i>.</p>	<p>1) oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi;</p> <p>2) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);</p> <p>3) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi;</p> <p>4) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;</p> <p>5) oznaczenie klirensu kreatyniny;</p> <p>6) oznaczenie stężenia białka M w surowicy krwi lub w moczu;</p> <p>7) niskodawkowa TK układu kostnego lub badanie RTG (badanie kośćca do decyzji lekarza).</p>
<p><b>1.3.7. Pd</b></p> <p>1) stosowano uprzednio co najmniej dwie linie leczenia szpiczaka plazmocytowego, w tym zawierające <i>lenalidomid</i> i inhibitor proteasomu;</p> <p>2) w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby;</p> <p>3) bezwzględna liczba neutrofilów <math>\geq 1 \times 10^9/l</math>; liczba płytek krwi <math>\geq 50 \times 10^9/l</math> (możliwe są mniejsze wartości, o ile wynika to z aktywności choroby).</p>	<p><b>1.2.6. IRd</b></p> <p>Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).</p> <p><u>Iksazomib</u>: zalecana dawka początkowa: 4 mg doustnie w dniach 1., 8. i 15. każdego cyklu.</p> <p><u>Lenalidomid</u>: zalecana dawka początkowa: 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu.</p>	<p>Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia.</p> <p>Wykonane badania muszą pozwolić na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> <p><b>4. Monitorowanie programu</b></p>

<p><b>1.3.8. EloPd</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) stosowano uprzednio co najmniej dwie linie leczenia szpiczaka plazmocytozy, w tym zawierające <i>lenalidomid</i> i inhibitor proteasomu;</li> <li>2) w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby;</li> <li>3) bezwzględna liczba neutrofilii <math>\geq 1 \times 10^9/l</math>; liczba płytek krwi <math>\geq 50 \times 10^9/l</math> (możliwe są mniejsze wartości dla cytopenii wynikających z choroby podstawowej).</li> </ol> <p><b>1.3.9. IsaPd</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) stosowano uprzednio co najmniej dwie linie leczenia szpiczaka plazmocytozy, w tym zawierające <i>lenalidomid</i> i inhibitor proteasomu;</li> <li>2) w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby;</li> <li>3) brak oporności na leczenie <i>pomalidomidem</i>;</li> <li>4) bezpośrednio przed pierwszym podaniem <i>izatuksymabu</i> szacunkowy wskaźnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) <math>&lt; 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2</math> pow. ciała;</li> <li>5) bezwzględna liczba neutrofilii <math>\geq 1 \times 10^9/l</math>; liczba płytek krwi <math>\geq 50 \times 10^9/l</math> (możliwe są mniejsze wartości dla cytopenii wynikających z choroby podstawowej).</li> </ol> <p><b>1.3.10. Elra</b></p>	<p>U chorych z niewydolnością nerek dawka początkowa <i>lenalidomidu</i> powinna być zgodna z zaleceniami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego.</p> <p>Liczba dni podawania leku w cyklu leczniczym wynosi 21, niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu leku, a maksymalna dawka <i>lenalidomidu</i> w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 525 mg.</p> <p><u>Deksametazon</u>: zalecana dawka: 40 mg w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego cyklu.</p> <p><b>1.2.7. Pd</b></p> <p>Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).</p> <p><u>Pomalidomid</u>: zalecana dawka początkowa: 4 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu.</p> <p>Liczba dni podawania <i>pomalidomidu</i> w cyklu leczniczym wynosi 21, niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu leku, a maksymalna dawka leku w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 84 mg.</p> <p><u>Deksametazon</u>: zalecana dawka: 40 mg (20 mg u chorych <math>&gt; 75</math> lat) doustnie raz na dobę w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego cyklu.</p> <p><b>1.2.8. EloPd</b></p> <p>Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).</p> <p><u>Elotuzumab</u>: zalecana dawka: 10 mg/kg mc. podawana dożylnie w dniach 1., 8., 15. i 22. cyklu 1. i 2., a następnie w dawce 20 mg/kg mc. w 1. dniu każdego kolejnego cyklu.</p> <p><u>Pomalidomid</u>: zalecana dawka początkowa: 4 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu,</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</li> <li>2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wybranych wskaźników skuteczności terapii, dla których jest możliwe ich określenie przez lekarza prowadzącego dla indywidualnego pacjenta, spośród: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) rygorystyczna całkowita odpowiedź (sCR),</li> <li>b) całkowita odpowiedź (CR),</li> <li>c) bardzo dobra częściowa odpowiedź (VGPR),</li> <li>d) częściowa odpowiedź (PR),</li> <li>e) choroba stabilna (SD),</li> <li>f) brak odpowiedzi (NR),</li> <li>g) progresja choroby (PD),</li> <li>h) przeżycie bez progresji choroby (PFS),</li> </ol> </li> </ol>
--	--	---

<p>1) stosowano uprzednio co najmniej trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytozowego, w tym zawierające lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anti-CD38;</p> <p>2) w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby;</p> <p>3) bezwzględna liczba neutrofilów <math>\geq 1,0 \times 10^9/l</math>; liczba płytek krwi <math>\geq 25 \times 10^9/l</math> (możliwe są mniejsze wartości, o ile wynika to z aktywności choroby).</p> <p>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.</p> <p><b>2. Określenie czasu leczenia w programie</b></p> <p>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:</p> <p>1) <i>DVTd</i> - leczenie trwa do maksymalnie 4 cykli (16 tygodni) w leczeniu indukcyjnym, oraz do maksymalnie 2 cykli (8 tygodni) w leczeniu konsolidującym;</p> <p>2) <i>KRd</i> - leczenie <i>karfilzomibem</i> w skojarzeniu z <i>lenalidomidem</i> i <i>deksametazonem</i> trwa maksymalnie do 18 cykli, następnie kontynuowane jest leczenie <i>lenalidomidem</i> i <i>deksametazonem</i>.</p>	<p>podawana co najmniej 2 godziny po zakończeniu wlewu <i>elotuzumabu</i>, gdy podawane są w tym samym dniu.</p> <p>Liczba dni podawania <i>pomalidomidu</i> w cyklu leczniczym wynosi 21, niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu leku, a maksymalna dawka leku w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 84 mg.</p> <p><u>Deksametazon w dniach, w których podawany jest <i>elotuzumab</i>:</u></p> <p>1) u pacjentów w wieku <math>\leq 75</math> lat: zalecana dawka <i>deksametazonu</i>: 28 mg doustnie od 3 do 24 godzin przed podaniem wlewu <i>elotuzumabu</i> oraz dawka 8 mg dożylnie, od 45 do 90 minut przed podaniem wlewu <i>elotuzumabu</i>,</p> <p>2) u pacjentów w wieku <math>&gt;75</math> lat: zalecana dawka <i>deksametazonu</i> to 8 mg doustnie od 3 do 24 godzin przed podaniem wlewu <i>elotuzumabu</i> oraz dawka 8 mg dożylnie, od 45 do 90 minut przed podaniem wlewu <i>elotuzumabu</i>.</p> <p><u>Deksametazon w dniach, w których nie jest podawany <i>elotuzumab</i>, a w których zaplanowane jest podanie dawki <i>deksametazonu</i>, tj. w dniach 8., 15. i 22. każdego cyklu od 3. cyklu:</u></p> <p>1) u pacjentów w wieku <math>\leq 75</math> lat: w dawce 40 mg doustnie,</p> <p>2) u pacjentów w wieku <math>&gt; 75</math> lat: w dawce 20 mg doustnie.</p> <p><b>1.2.9. IsaPd</b></p> <p>Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).</p> <p><u>Izatuksymab:</u> zalecana dawka: 10 mg/kg mc. podawana dożylnie w dniach 1., 8., 15. i 22. cyklu 1., a następnie w dniach 1. i 15. każdego kolejnego cyklu.</p>	<p>i) przeżycie całkowite (OS);</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</p>
--	--	--

<p><b>3. Kryteria wyłączenia z programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) progresja choroby po więcej niż 2 cyklach leczenia;</li> <li>2) brak co najmniej częściowej odpowiedzi po 6 cyklach leczenia - nie dotyczy stosowania terapii według schematu <i>DRd w I linii leczenia</i>;</li> <li>3) wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;</li> <li>4) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia;</li> <li>5) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;</li> <li>6) okres ciąży lub karmienia piersią;</li> <li>7) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego;</li> <li>8) powikłania okołoinfuzyjne uniemożliwiające kontynuację leczenia zgodnie z odpowiednią, aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego - dotyczy schematów zawierających leki podawane dożylnie.</li> </ol>	<p><u>Pomalidomid</u>: zalecana dawka: 4 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu.</p> <p>Liczba dni podawania <i>pomalidomidu</i> w cyklu leczniczym wynosi 21, niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu leku, a maksymalna dawka leku w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 84 mg.</p> <p><u>Deksametazon</u>: zalecana dawka: 40 mg (20 mg u chorych &gt;75 lat) doustnie lub dożylnie raz na dobę w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego cyklu.</p> <p><b>1.2.10. Elra</b></p> <p>Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).</p> <p><u>Elranatamab</u>: leczenie elranatamabem podawanym we wstrzyknięciu podskórnym, należy rozpocząć od stopniowego zwiększania dawki w celu zmniejszenia częstości występowania i nasilenia CRS i ICANS, zgodnie ze schematem opisanym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego tego leku:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) dawkowanie stopniowo zwiększane: elranatamab podawany w dawce:             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) 12 mg w 1. dniu 1. tygodnia, a następnie:</li> <li>b) w dawce 32 mg w 4. dniu 1. tygodnia,</li> </ol> </li> <li>2) następnie od 1. dnia 2. tygodnia elranatamab podawany jest w dawce 76 mg 1 raz na tydzień w tygodniach 2-24,</li> <li>3) od 1. dnia 25. tygodnia elranatamab może być podawany w dawce 76 mg 1 raz na dwa tygodnie u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie.</li> </ol>	
--	---	--



	<p>Szczegóły dotyczące sposobu modyfikacji schematu dawkowania leku oraz stosowanej premedykacji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p><b>2. Modyfikacja dawkowania, dodatkowe informacje</b></p> <p>Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku.</p> <p>Zaleca się profilaktykę żylną choroby zakrzepowatozatorowej zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami.</p> <p>W przypadku leczenia <i>daratumumabem</i> lub inhibitorami proteasomu, przed rozpoczęciem terapii zaleca się profilaktykę przeciwwirusową zapobiegającą reaktywacji wirusa HSV/VZV.</p> <p><u>Leki podawane w infuzji:</u></p> <p>Przed i po infuzji należy podać leki zmniejszające ryzyko wystąpienia reakcji okołoinfuzyjnych zgodnie z odpowiednią, aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p>Zmiany szybkości infuzji powinny być prowadzone zgodnie z odpowiednią, aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego</p> <p>W przypadku trwałego zakończenia podawania dowolnego produktu leczniczego wchodzącego w skład schematu leczenia, dalsze podawanie pozostałych produktów leczniczych zależy od decyzji lekarza.</p>	
--	---	--

## II. W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji

### 1 Uwaga nr 1

Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 3 Rozporządzenia):

- a) W analizie klinicznej (AKL) Wnioskodawcy stwierdzono, iż na dzień 16.04.2024 roku nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla elranatamabu na stronie oświadczeń Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Nie uwzględniono jednak alertów bezpieczeństwa zamieszczonych w bazie FDA FAERS dotyczących produktu leczniczego Elrexio, które były udostępnione na dzień złożenia wniosku.

ODPOWIEDŹ:

Uzupełnienie rozdz. 9.3 AKL przedstawiono poniżej w formie tabelarycznej.

Tab. 2. Elranatamab - zgłoszenia zdarzeń niepożądanych w bazie FAERS.

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień*
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	138/8/146
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	51/18/69
Zaburzenia układu nerwowego	49/15/64
Zaburzenia układu immunologicznego	48/12/60
Nieprawidłowe wyniki badań	30/4/34
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	25/2/27
Choroby nowotworowe	17/8/25
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	19/3/22
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	16/6/22
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	14/2/16
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	11/3/14
Zaburzenia naczyniowe	12/0/12
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	7/1/8
Zaburzenia serca	7/1/8
Zaburzenia oka	6/2/8
Zaburzenia nerek i układu moczowego	6/2/8
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	5/3/8
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	6/0/6
Zaburzenia psychiczne	0/3/3
Sytuacje społeczne	0/0/0
<b>Łącznie</b>	<b>302/57/359</b>



### III. W ramach analizy klinicznej

#### 1 Uwaga nr 1

*Przedstawiona przez Wnioskodawcę strategia wyszukiwania dowodów naukowych w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa technologii opcjonalnych zawierała jedynie badania prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE), co uniemożliwiło odnalezienie danych o efektywności eksperymentalnej. Ponadto wyszukiwanie ograniczono do koszyka terapii (SoC), co wykluczyło możliwość odnalezienia dowodów dotyczących efektywności poszczególnych refundowanych w Polsce schematów terapeutycznych dostępnych m.in. w programie lekowym B.54. (§ 4 ust. 1 pkt 3 oraz pkt 4 lit. b Rozporządzenia).*

#### ODPOWIEDŹ:

Strategia wyszukiwania badań dla komparatora (koszyka terapii) **nie była ograniczona do rodzaju badania** (patrz wiersz #13 w tabelach ze strategiami w rozdz. 3.3 AK). Zgodnie z kryteriami włączenia (patrz rozdz. 3.1.1 AK) 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). Badania interwencyjne nie dotyczyły jednakże koszyka terapii, tylko konkretnych schematów i w związku z tym zostały wykluczone na etapie przeglądania abstraktów.

Dla elrantamabu (ELR) w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytozowego 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, komparator stanowi koszyk standardowych terapii stosowanych w leczeniu szpiczaka. Skład koszyka terapii stosowanych w populacji docelowej w Polsce określono w oparciu o badanie ankietowe (przeprowadzone w marcu 2024 r. wśród ■ ekspertów klinicznych zajmujących się na co dzień leczeniem szpiczaka mnogiego) – patrz tabela poniżej (patrz Badanie ankietowe w Analizie wpływu na budżet).

Tab. 3. Struktura leczenia w populacji chorych z TCE RRMM w oparciu o badanie ankietowe.

Schemat terapeutyczny	Odsetek chorych*
<b>Schematy z programu lekowego:</b>	
PVd, %	■
DVd, %	■
DRd, %	■
Kd, %	■
KRd, %	■
IRd, %	■
Pd, %	■
EloPd, %	■
IsaPd, %	■
<b>Inne:</b>	
Rd, %	■
Vd, %	■
schematy oparte na bendamustynie - BEN lub BP	■
schematy oparte na cyklofosfamidzie - CD, CTD, VCD	■
DT-PACE	■
MP	■
badanie kliniczne	■
<b>Łącznie, %</b>	<b>100%</b>

\* dotyczy terapii, które byłyby zastępowane przez ELR w przypadku jego refundacji; BEN - bendamustyna w monoterapii; BP - bendamustyna/ prednizon; CD - cyklofosfamid/ deksametazon; CTD - cyklofosfamid/ talidomid/ deksametazon; DRd - daratumumab/ lenalidomid/ deksametazon; DT-PACE - deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd, DVd - daratumumab/ bortezomib/ deksametazon; EloPd - elotzumab/ pomalidomid/ deksametazon; ELR - elranatamab; IRd - iksazomib/ lenalidomid/ deksametazon; IsaPd - izatuksymab/ pomalidomid/ deksametazon; Kd - karfilzomib/ deksametazon; KRd - karfilzomib/ lenalidomid/ deksametazon; MP (melfalan, prednizon); Pd - pomalidomid/ deksametazon; PVd - pomalidomid/ bortezomib/ deksametazon; Rd - lenalidomid/ deksametazon; VCD (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon); Vd - bortezomib/ deksametazon.

W przeprowadzonym w AK wyszukiwaniu 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).

Zgodnie ze Zleceniem nr 101/2023<sup>3</sup> dla teklistamabu (TEC) do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej trzy wcześniejsze terapie, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anty-CD38, i u których stwierdzono progresję choroby w trakcie ostatniej terapii, tj. we wskazaniu pokrywającym się z wnioskiem dla elranatamabu przeprowadzono przegląd dotyczący dowodów naukowych dla standardowych terapii stosowanych w docelowej populacji. W ramach przeprowadzonego w tym Zleceniu przeglądu w pierwszej kolejności poszukiwano badań, w których ST (terapia standardowa,

<sup>3</sup> <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8189-101-2023-zlc?highlight=WyJ0ZWNSaXN0YW1hYilsInRlY2xpc3RhbWFidW0iXQ==> (dostęp 10.09.2024 r.).

ang. *standard therapy*)<sup>4</sup> stanowiły terapie refundowane w Polsce (tj. schematy leczenia refundowane w ramach programu lekowego, takie same jak w przypadku elranatamabu, oraz schematy finansowane w ramach katalogu chemioterapii<sup>5</sup>) w przypadku ich braku dopuszczano badania dla ST obejmującego schematy refundowane oraz nieobjęte refundacją w Polsce<sup>6</sup>. Poszukiwano zarówno badań klinicznych z i bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, jak i badań obserwacyjnych, opublikowanych w języku angielskim, w postaci pełnych tekstów (doniesienia konferencyjne włączano jedynie jako uzupełnienie badań opublikowanych w postaci pełnotekstowej). W ramach Zlecenia nr 1012/2023 przeprowadzono zatem wyszukiwanie badań interwencyjnych i obserwacyjnych dla poszczególnych składowych koszyka terapii standardowych stosowanych we wnioskowanej populacji chorych, czego dotyczy niniejsza uwaga.

Zgodnie z wnioskami z przeprowadzonego przeglądu w ramach Zlecenia nr 102/2023, ze względu na specyficzną populację będącą po niepowodzeniu co najmniej 3 wcześniejszych linii oraz po niepowodzeniu 3 klas leków, w tym anty-CD38, nie było możliwe przeprowadzenie porównania w oparciu o badania kliniczne dla poszczególnych składowych ST. Badania kliniczne dla schematów leczenia szpiczaka plazmocytoowego były przeprowadzane wśród pacjentów będących na wcześniejszych etapach ścieżki leczenia - po 1-3 liniach leczenia. Co więcej, w badaniach tych nie uwzględniono pacjentów będących po niepowodzeniu leczenia przeciwciałem anty CD38.

Przeprowadzony w ramach Zlecenia nr 102/2023 przegląd jest aktualny na 30.10.2023 r., w związku z tym od tej daty poszukiwano badań dla składowych koszyka terapii będącego komparatorem dla elranatamabu. Poniżej przedstawiono zaprojektowane strategie (nawiązujące do pierwotnego przeglądu dla ELR).

Poszukiwano badań dla terapii wchodzących w skład koszyka terapii zdefiniowanego jako komparator dla elranatambu, w populacji: dorośli chorzy (wiek 18 lat i powyżej) z nawrotowym lub/i opornym szpiczakiem plazmocytoowym, u których zastosowano wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anty-CD38, z progresją w trakcie lub po ostatniej linii leczenia (włączano również badania dla RRMM z potrójną opornością, tj. TCR). Punkty końcowe jak w AK dla elranatamabu (patrz rozdz. 3.1.1 AK). Poszukiwano badań interwencyjnych (randomizowanych lub nie, w tym również jednoramiennych) lub obserwacyjnych (przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej), w języku angielskim. Kryteria wykluczenia jak w rozdz. 3.1.2 AK (z zaznaczeniem, że minimalna liczebność chorych dotyczy składowych koszyka terapii):

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
- badania, dla których wyniki dostępne są jedynie w postaci doniesień konferencyjnych a nie pełnotekstowej publikacji,

---

<sup>4</sup> Komparatorem dla TEC jest ST rozumiana jako zbiór różnych terapii i schematów leczenia refundowanych w Polsce w populacji docelowej, które stanowią aktualną praktykę postępowania.

<sup>5</sup> których przedstawicielem jest schemat BP

<sup>6</sup> wśród badań wykluczonych z powodu niewłaściwej populacji znalazły się badania np. dla DT-PACE czy leku ciltacabtagene autoleucel.

- badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych,
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
- badania przeprowadzone jedynie w populacji chorych rasy innej niż kaukaska,
- badania, w których liczebność chorych leczonych schematami odpowiadającymi składowym koszyka była mniejsza niż 50,
- badania dedykowane specyficznym podgrupom (np. osoby starsze).

Ponadto wykluczano badania dla populacji mocno odmiennej w odniesieniu do badań MagnetisMM-3 i LocoMMotion, tj. dla chorych słabo przeleczonych. W badaniach MagnetisMM-3 i LocoMMotion mediana (zakres) wcześniejszych linii leczenia wyniosła odpowiednio 5 (2-22) i 4,0 (2-13), a chorzy leczeni wcześniej dwoma liniami stanowili niewielki odsetek populacji<sup>7</sup>.

Dla komparatorów nie poszukiwano badań wtórnych (w tym wyników porównań pośrednich z innymi terapiami).

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.<sup>8</sup>

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).

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 PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych (dla interwencji) przedstawiono poniżej.

**Tab. 4. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii wchodzących w skład „koszyka” w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 10.09.2024 r.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	Multiple Myeloma[Mesh]	49 692
#2	Multiple Myeloma[tw]	63 965
#3	#1 OR #2	64 544
#4	(cd38 [tw] AND (monoclonal antibodies [tw] OR monoclonal antibody [tw] OR Moabs [tw] OR Moab [tw])) AND (proteasome	189

<sup>7</sup> 6,5% w badaniu LocoMMotion; w badaniu MagnetisMM-3 brak jest danych osobno dla drugiej linii - 2 i 3 wcześniejsze linie stosowano łącznie 21,1% pacjentów

<sup>8</sup> Dotyczy wszystkich przeglądów wykonanych w ramach uzupełnienia minimalnych wymagań.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
	inhibitors [tw] OR proteasome inhibitor [tw] OR Pls [tw] OR PI [tw] AND ((IMiDs [tw] OR IMiD [tw]) OR (immunomodulatory [tw] 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]))	303
#6	#4 OR #5	455
#7	exposed [tw] OR refractory [tw]	749 681
#8	#6 AND #7	281
#9	#3 AND #8	271
#10	pomalidomide [Supplementary Concept] OR daratumumab [Supplementary Concept] OR carfilzomib [Supplementary Concept] OR ixazomib [Supplementary Concept] OR elotuzumab [Supplementary Concept] OR isatuximab [Supplementary Concept] OR Lenalidomide [Mesh] OR Bortezomib [Mesh] OR Bendamustine Hydrochloride [Mesh] OR Cyclophosphamide [Mesh] OR DT PACE protocol [Supplementary Concept] OR DT PACE regimen [Supplementary Concept] OR Melphalan [Mesh]	76 693
#11	#9 AND #10	63
#12	trial [tiab] or study [tiab]	11 018 590
#13	#11 AND #12	39
#14	#13 Filters: from 2023/10/30 - 3000/12/12	5

Tab. 5. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii wchodzących w skład „koszyka” w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 10.09.2024 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	'multiple myeloma'/exp	109 613
#2	'multiple myeloma'	119 749
#3	#1 OR #2	119 749
#4	('cd38' AND ('monoclonal antibodies' OR 'monoclonal antibody' OR 'Moabs' OR 'Moab')) AND ('proteasome inhibitors' OR 'proteasome inhibitor' OR 'Pls' OR 'PI') AND ((IMiDs' OR 'IMiD') OR ('immunomodulatory' AND ('agents' OR 'drugs' OR 'compounds' OR 'agent' OR 'drug' OR 'compound')))	772
#5	('triple-class' OR 'triple class')	951
#6	#4 OR #5	1 504
#7	exposed OR refractory	1 030 231
#8	#6 AND #7	1 168
#9	#3 AND #8	1 132
#10	'pomalidomide'/exp OR 'daratumumab'/exp OR 'carfilzomib'/exp OR 'ixazomib'/exp OR 'elotuzumab'/exp OR 'isatuximab'/exp OR 'Lenalidomide'/exp OR 'Bortezomib'/exp OR 'Bendamustine'/exp OR 'Cyclophosphamide'/exp OR 'DT PACE':ti,ab OR 'Melphalan'/exp	339 388
#11	#9 AND #10	676
#12	trial:ti,ab OR study:ti,ab	14 435 231



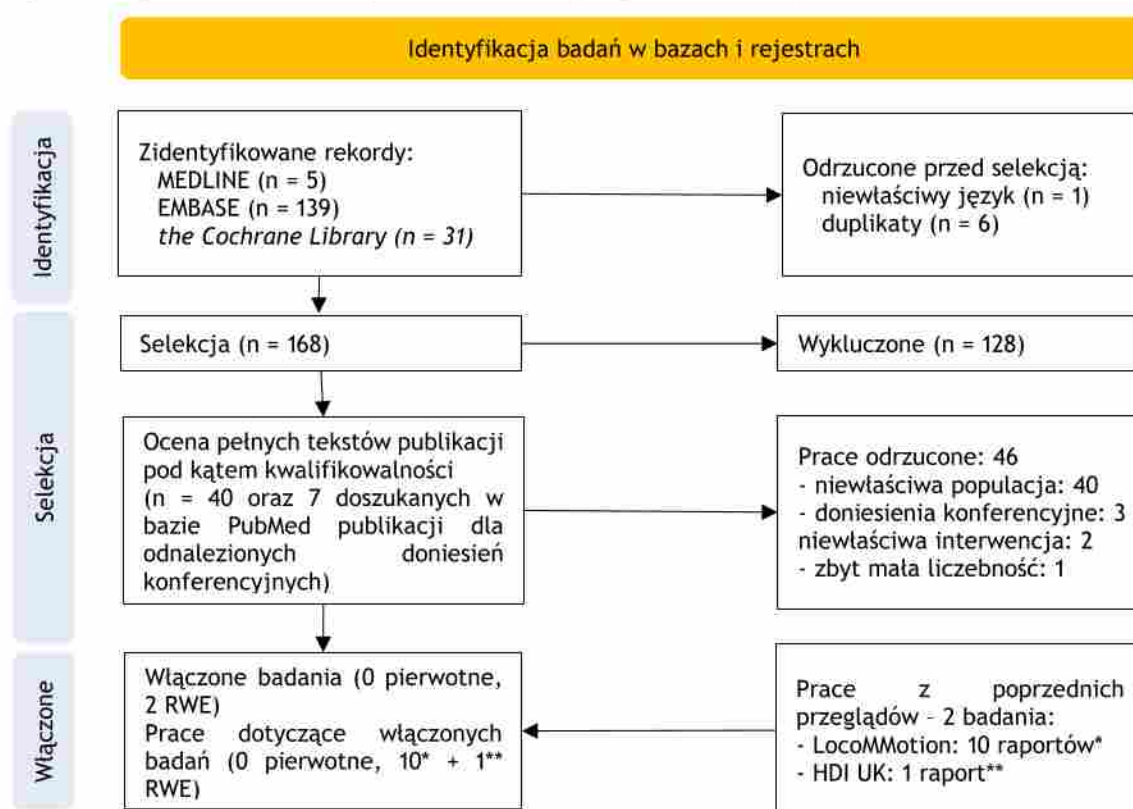
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#13	#11 AND #12	556
#14	#13 AND [embase]/lim	556
#15	#14 AND [30-10-2023]/sd	139

Tab. 6. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii wchodzących w skład „koszyka” w systemie bazy *the Cochrane Library*, dane na dzień 10.09.2024 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	MeSH descriptor: [Multiple Myeloma] explode all trees	2 486
#2	Multiple Myeloma	6 740
#3	#1 OR #2	6 740
#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')))	100
#5	('triple-class' OR 'triple class')	16 908
#6	#4 OR #5	16 993
#7	exposed OR refractory	45 968
#8	#6 AND #7	635
#9	#3 AND #8	169
#10	MeSH descriptor: [Lenalidomide] explode all trees	704
#11	MeSH descriptor: [Bortezomib] explode all trees	719
#12	MeSH descriptor: [Bendamustine Hydrochloride] explode all trees	229
#13	MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees	6715
#14	MeSH descriptor: [Melphalan] explode all trees	873
#15	OR	8417
#16	(pomalidomide):ti,ab OR (daratumumab):ti,ab OR (carfilzomib):ti,ab OR (ixazomib):ti,ab OR (elotuzumab):ti,ab OR (isatuximab):ti,ab	1 924
#17	#15 OR #16	10 026
#18	#9 AND #17	110
#19	(trial):ti,ab OR (study):ti,ab	1 633 113
#20	#18 AND #19	106
#21	#20 with Cochrane Library publication date from Oct 2023 to present	31*

\* 1 przegląd Cochrane i 30 badań.

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dla składowych koszyka terapii w analizowanym wskazaniu (diagram PRISMA).



\* publikacje dotyczące LocoMMotion (koszyka terapii) zostały już objęte przeglądem przeprowadzonym w pierwotnym AK dla elranatamabu (z datą odcięcia 16.04.2024 r. - 10 raportów, w tym 1 to Mateos 2024 odnaleziony również w ramach przeprowadzonej powyżej aktualizacji wyszukiwania); \*\* z raportów włączonych do AK ze Zlecenia 101/2023, innych niż do badania LocoMMotion (te wyszukano już w pierwotnym AK dla elranatamabu z późniejszą datą odcięcia niż w AK dla teklistamabu), żadne nie spełniało kryteriów włączenia do AK - te dla badań Flaitron (4 raporty), Wang 2023 (2 raporty) i Goldsmith 2020 (3 raporty), ponieważ nie dotyczyły populacji europejskiej, a dla Brechbuhl 2021 (1 raport) z powodu za małej liczebności populacji - z wyjątkiem HDI UK (1 raport).

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono jedną publikację włączoną już wcześniej do AK (publikację Mateos 2024<sup>9</sup> do badania LocoMMotion, a więc dotyczącą koszyka terapii). Nie odnaleziono żadnych innych badań<sup>10</sup> odpowiadających wyżej zdefiniowanym kryteriom włączenia i wykluczenia z analizy, co podtrzymuje wnioski odnośnie do braku takich badań wg Zlecenia dla TEC oraz potwierdza wybór komparatora do analizy.

Listę publikacji wykluczonych z przeglądu przedstawiono w poniższej tabeli.

Z badań dotyczących koszyka terapii włączonych w zleceniu dla teklistamabu, żadne nie spełniało kryteriów włączenia do AK: Flaitron, Wang 2023 i Goldsmith 2020 (nie dotyczyły populacji europejskiej), Brechbuhl 2021 (za małą liczebność populacji, N=34), z wyjątkiem

<sup>9</sup> 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.

<sup>10</sup> Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

HDI UK (Elsada 2021<sup>11</sup>; opis wyników badania patrz Zlecenie nr 101/2023 dla teklistamabu), ale ono, w związku z krótką medianą obserwacji i heterogenicznością populacji w odniesieniu do włączonych do AK dla ELR badań,<sup>12</sup> nie jest odpowiednie do przeprowadzenia porównania z ELR. Badania dotyczące porównań pośrednich teklistamabu z SoC również nie spełniają zdefiniowanych kryteriów włączenia do AK. Spis publikacji włączonych i wykluczonych z przeglądu wykonanego w Zleceniu dla teklistamabu patrz Zlecenie nr 101/2023.

**Podtrzymany zatem zostaje wniosek ze Zlecenia nr 101/2023 o niemożności porównania nowych terapii dedykowanych do stosowania w docelowej populacji z poszczególnymi składowymi koszyka terapii.**

**Tab. 7. Spis wykluczonych badań pierwotnych dla składowych koszyka terapii\* stosowanych w leczeniu TCE/TCR MM wyszukiwanych pod kątem porównania pośredniego / zestawienia wyników vs ELR.**

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Costa, L. J., et al. (2024). "Elranatamab efficacy in MagnetisMM-3 compared with real-world control arms in triple-class refractory multiple myeloma." <i>Future Oncology</i> 20(17): 1175-1189.**	niewłaściwa populacja (dla SoC nie dotycząca populacji europejskiej)
2-3	Delea, T. E., et al. (2024). "From Triple- to Penta-Exposed Multiple Myeloma: A Real-World Study in a Medicare Population." <i>Oncology and Therapy</i> 12(3): 565-583.  Doniesienia konferencyjne:  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." <i>Blood</i> 142: 3773.**	niewłaściwa populacja (USA)
4-17 (KarM Ma-3)	Rodriguez-Otero P, et al. Ide-cel or Standard Regimens in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. <i>N Engl J Med.</i> 2023 Mar 16;388(11):1002-1014. doi: 10.1056/NEJMoa2213614. Epub 2023 Feb 10.***	niewłaściwa populacja - chorzy mniej zaawansowani (mediana [zakres] wcześniejszych linii)

<sup>11</sup> Elsada A, et al. A registry study of relapsed or refractory multiple myeloma pre-exposed to three or more prior therapies including a proteasome inhibitor, an immunomodulatory agent and CD38-targeted monoclonal antibody therapy in England. *EJHaem.* 2021 Jun 10;2(3):493-497. doi: 10.1002/jha2.214. eCollection 2021 Aug.

<sup>12</sup> Mediana okresu obserwacji w badaniu MagnetisMM-3 w publikacji głównej Lesokhin 2023 wyniosła 14,7 miesiąca (zakres: 0,2-25,1 miesiąca) a w badaniu LocoMMotion w publikacji głównej Mateos 2022 wyniosła 11,01 miesięcy (zakres 0,1-19,2 mies.) (ponadto dla obu badań dostępne są wyniki z jeszcze dłuższych okresów obserwacji, podczas gdy mediana obserwacji w badaniu HDI UK wyniosła jedynie ok. pół roku (6,4 mies. [95%CI: 5,9; 7,3]). W odniesieniu do populacji chorzy w badaniu HDI UK byli mniej przeleczeni - chorzy otrzymywali wcześniej maksimum 7 wcześniejszych linii terapii (podczas gdy w badaniach MagnetisMM-3 i LocoMMotion odpowiednio: 22 i 13), dużo mniejszy odsetek chorych był oporny na 3 i 5 leków oraz przeżył przeciep komórek macierzystych, a dużo większy odsetek chorych miał 2 i wyższy stopień sprawności wg ECOG.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	<p>Delforge, M., et al. (2024). "Health-related quality of life in patients with triple-class exposed relapsed and refractory multiple myeloma treated with idecabtagene vicleucel or standard regimens: patient-reported outcomes from the phase 3, randomised, open-label KarMMa-3 clinical trial." <i>The Lancet. Haematology</i> 11(3): e216-e227.</p> <p>Doniesienia konferencyjne:</p> <p>Delforge, M., et al. (2023). "Effects of Idecabtagene Vicleucel (Ide-Cel) Versus Standard Regimens on Health-Related Quality of Life (HRQoL) in Patients with Triple-Class-Exposed (TCE) Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Who Received at Least 3 Lines of Prior Antimyeloma Regimens in the KarMMa-3 Phase 3 Randomized Controlled Trial." <i>Blood</i> 142: 1003.</p> <p>Rodríguez Otero, P., et al. (2023). "Idecabtagene Vicleucel (ide-cel) Versus Standard (std) Regimens in Patients (pts) with Triple-Class-Exposed (TCE) Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Updated Analysis from KarMMa-3." <i>Blood</i> 142: 1028.</p> <p>Scheid, C., et al. (2024). "Idecabtagene Vicleucel (ide-cel) versus Standard (std) Regimens in Patients (pts) with Triple-class-Exposed (TCE) Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM): updated Analysis from KarMMa-3." <i>Oncology Research and Treatment</i> 47: 247-248.</p> <p>Patel, K., et al. (2024). MM-359 Idecabtagene Vicleucel (Ide-Cel) Versus Standard Regimens (SRs) in Triple-Class-Exposed (TCE) Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM): KarMMa-3 Sub-Analysis of Black Patients. 24: S551-S552.</p> <p>Patel, K. K., et al. (2024). "Idecabtagene Vicleucel (ide-cel) Versus Standard Regimens (SRs) in Triple-Class-Exposed (TCE) Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM): karMMa-3 Subanalysis of Black Patients (pts)." <i>Transplantation and Cellular Therapy</i> 30(2): S322.</p> <p>Scheid, C., et al. (2024). "Idecabtagene vicleucel (ide-cel) versus standard regimens in patients (pts) with triple-class-exposed (TCE) relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM): a KarMMa-3 analysis in the modified intent-to-treat (mITT) population." <i>Oncology Research and Treatment</i> 47: 142.</p> <p>Baz, R., et al. (2023). "Idecabtagene Vicleucel (ide-cel) Versus Standard (std) Regimens in Patients (pts) with Triple-Class-Exposed (TCE) Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM): analysis of Cytopenias and Infections in Pts from KarMMa-3." <i>Blood</i> 142: 4879.</p>	<p>leczenia - 3 [2-4], ok. 30% dostawało wcześniej 2 linie leczenia; wyniki dla Delforge 3 po 3 liniach leczenia dostępne są jedynie w postaci doniesienia konferencyjnego)</p>

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	<p>Delforge, M., et al. (2023). "Effects of Idecabtagene Vicleucel (Ide-Cel) Versus Standard Regimens on Health-Related Quality of Life (HRQoL) in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Who Had Received 2-4 Prior Regimens: updated Results from the Phase 3 KarMMa-3 Trial." <i>Blood</i> 142: 96.</p> <p>Giralt, S., et al. (2023). "Idecabtagene Vicleucel (ide-cel) Versus Standard Regimens in Patients With Triple-Class-Exposed (TCE) Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM): karMMa-3, a Phase III Randomized Controlled Trial (RCT)." <i>Clinical lymphoma, myeloma &amp; leukemia</i> 23: S527-S528.</p> <p>Rodriguez Otero, P., et al. (2023). "Patient (pt) Experiences of Receiving Idecabtagene Vicleucel (Ide-Cel, bb2121) Versus Standard (Std) Regimens for the Treatment (Tx) of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) in the Randomized, Controlled KarMMa-3 Clinical Trial: analysis of Longitudinal Qualitative Interviews." <i>Blood</i> 142: 2385.</p> <p>Rodriguez-Otero, P., et al. (2023). "IDECABTAGENE VICLEUCEL VERSUS STANDARD REGIMENS IN PATIENTS WITH TRIPLE-CLASS-EXPOSED RELAPSED AND REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA: KARMMA-3 A PHASE 3 RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL." <i>Hemasphere</i> 7: 7-8.</p> <p>Scheid, C., et al. (2023). "Idecabtagene vicleucel (Ide-cel) versus standard regimens in patients (pts) with Triple-Class-Exposed (TCE) Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM): KarMMa-3 a Phase 3 Randomized Controlled Trial (RCT)." <i>Oncology Research and Treatment</i> 46: 79-80.</p>	
18**	<p>Lim, S. L., et al. (2024). "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." <i>Internal Medicine Journal</i> 54(5): 773-778.**</p>	<p>zbyt mała liczebność chorych (grupa TCE ma N=28)</p>
19-20	<p>Mian, H., et al. (2024). "Treatment Pattern, Healthcare Resource Utilization and Symptom Burden Among Patients with Triple Class Exposed Multiple Myeloma: A Population-Based Cohort Study." <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> 24(6): e227-e234.**</p> <p>Doniesienia konferencyjne:</p> <p>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.**</p>	<p>niewłaściwa populacja (nie dotycząca populacji europejskiej)</p>

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
21-24 (OCEAN / OP-103)	<p>Schjesvold FH, et al. Melflufen or pomalidomide plus dexamethasone for patients with multiple myeloma refractory to lenalidomide (OCEAN): a randomised, head-to-head, open-label, phase 3 study. <i>Lancet Haematol.</i> 2022 Feb;9(2):e98-e110. doi: 10.1016/S2352-3026(21)00381-1. Epub 2022 Jan 12.***</p> <p>Doniesienia konferencyjne:</p> <p>Schjesvold, F., et al. (2024). "LONG-TERM OUTCOMES FROM THE PHASE 3 OCEAN (OP-103) STUDY: MELFLUFEN AND DEXAMETHASONE (DEX) VERSUS POMALIDOMIDE (POM) AND DEX IN RELAPSED REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA (RRMM)." <i>Haematologica</i> 109: 32-33.</p> <p>Schjesvold, F., et al. (2023). "Long-Term Outcomes from the Phase 3 OCEAN (OP-103) Study: melflufen and Dexamethasone (Dex) Versus Pomalidomide (Pom) and Dex in Relapsed Refractory Multiple Myeloma (RRMM)." <i>Blood</i> 142: 2018.</p> <p>Schjesvold, F., et al. (2023). "PATIENT-REPORTED OUTCOMES (PRO) IN RELAPSED/ REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA (RRMM) TREATED WITH MELFLUFEN AND DEXAMETHASONE (DEX) OR POMALIDOMIDE (POM) AND DEX: ANALYSES FROM THE PHASE 3 OCEAN STUDY." <i>Hemasphere</i> 7: 32.</p>	<p>niewłaściwa populacja - chorzy mniej zaawansowani (po 2-4 liniach leczenia, w tym prawie połowa po 2, po LEN i PI; mediana [zakres międzykwartylny] liczby wcześniejszych linii terapii 3 [2-3], bd o TCE)</p>
25	<p>Schulat, C., et al. (2024). "Ciltacabtagene autoleucel compared to standard of care in triple-class exposed multiple myeloma: combined analyses of adjusted comparison of CARTITUDE-1 and prospective real-world cohort Locomotion with data from the randomized controlled trial CARTITUDE-4." <i>Oncology Research and Treatment</i> 47: 147-148.</p>	<p>niewłaściwa populacja - chorzy mniej zaawansowani (po 1-3 liniach leczenia), doniesienie konferencyjne</p>
26-27	<p>Venkatesh, P., et al. (2024). "VD-PACE As Salvage and Bridging Therapy to Transplant and Cellular Therapy in Triple Class Relapsed/Refractory Multiple Myeloma." <i>Transplantation and Cellular Therapy</i> 30(2): S389-S390.</p> <p>Venkatesh, P., et al. (2023). "VdPACE As Salvage Therapy in Triple Class Relapse/Refractory Multiple Myeloma." <i>Blood</i> 142: 6694.</p>	<p>niewłaściwa populacja (nie dotycząca populacji europejskiej), doniesienie konferencyjne</p>
28 (COTA i Flatiron Health)**	<p>Costa, L., et al. (2023). "An Indirect Comparison of Elranatamab's Progression-Free Survival and Overall Survival from Magnetism-3 Versus Real-World External Control Arms in Triple-Class Refractory Multiple Myeloma." <i>Blood</i> 142: 6716.</p>	<p>niewłaściwa populacja (nie dotycząca populacji europejskiej),</p>
29-30	<p>Karampampa, K., et al. (2023). "Cost-effectiveness of idecabtagene vicleucel compared with conventional care in triple-class exposed relapsed/refractory multiple myeloma</p>	<p>niewłaściwa populacja - większość chorych z</p>

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	<p>patients in Canada and France." Journal of Medical Economics 26(1): 243-253.</p> <p>Jagannath, S., et al. (2021). "KarMMa-RW: comparison of idecabtagene vicleucel with real-world outcomes in relapsed and refractory multiple myeloma." Blood Cancer J 11(6): 116. **,**</p>	USA^
31	<p>Mateos, M. V., et al. (2023). "Adjusted Comparison of Teclistamab Versus Real-World Physician's Choice (RWPC) of Therapy in Patients with Triple-Class Exposed (TCE) Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM)." Value in Health 26(12): S5.</p>	doniesienie konferencyjne
32	<p>Mian, H., et al. (2023). "Real-World Treatment Patterns and Clinical Outcomes Among Triple-Class Exposed and B-Cell Maturation Antigen (BCMA) Exposed Multiple Myeloma Patients." Blood 142: 542.</p>	doniesienie konferencyjne
33	<p>Rifkin, R. M., et al. (2023). "Real-World Clinical Outcomes Among Triple-Class Exposed Multiple Myeloma Patients and Subgroups in the US Oncology Network." Blood 142: 7362.</p>	niewłaściwa populacja (nie dotycząca populacji europejskiej)
34 (MajesTEC-9)	<p>Touzeau, C., et al. (2023). "MajesTEC-9: a randomized phase 3 study of teclistamab versus pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone or carfilzomib and dexamethasone in patients with relapsed/ refractory multiple myeloma." Journal of Clinical Oncology 41(16): TPS8067.</p>	niewłaściwa populacja - chorzy mniej zaawansowani (po 1-3 liniach leczenia), doniesienie konferencyjne
35-36 (CMRG)	<p>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).**</p> <p>Doniesienia konferencyjne:</p> <p>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.**</p>	niewłaściwa populacja (nie dotycząca populacji europejskiej)
37-38 (APOLLO)	<p>Dimopoulos MA, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021 Jun;22(6):801-812. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00128-5.***</p> <p>Doniesienia konferencyjne:</p>	niewłaściwa populacja - chorzy mniej zaawansowani (mediana [rozszerzenie międzykwartylny/ zakres] wcześniejszych linii leczenia - 2 [2-3/ 1-

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	Dimopoulos, M. A., et al. (2022). "Subcutaneous Daratumumab Plus Pomalidomide and Dexamethasone (D-Pd) Versus Pomalidomide and Dexamethasone (Pd) Alone in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM): overall Survival Results from the Phase 3 Apollo Study." Blood 140: 7272-7274.	5], wcześniej leczeni LEN i PI - brak informacji o TCE)
39-40 Emmy Cohort Study)	<p>Decaux O, et al. The EMMY longitudinal, cohort study: real-world data to describe multiple myeloma management and outcomes as more therapeutic options emerge. Clin Hematol Int. 2024 Jul 23;6(3):22-27. doi: 10.46989/001c.121371. eCollection 2024.***</p> <p>Doniesienia konferencyjne:</p> <p>Hulin, C., et al. (2022). "Retreatment of Patients with Anti CD38-Based Combinations in Multiple Myeloma in Real-Life: Results from the Emmy Cohort Study." Blood 140: 7133-7135.</p>	niewłaściwa interwencja (niewłaściwy schemat DARA), heterogeniczna populacja (wyniki dostępne jedynie w postaci doniesienia konferencyjnego)
41	Ma, Q., et al. (2022). "Real-World Study of Patients with Triple-Class Exposed Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Analysis across a Spectrum of Advanced Disease Stage Patients in the United States." Blood 140: 5298-5300.	niewłaściwa populacja (nie dotycząca populacji europejskiej), doniesienie konferencyjne
42	Ramasamy, K., et al. (2022). "Safety and Survival Outcomes in the Non-Interventional Post-Authorization Study of Patients Treated with Pomalidomide for Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: A Sub-Analysis of Patients with Prior Triple Class Exposure." Blood 140: 10000-10001.	doniesienie konferencyjne
43-44 (ICARIA-MM)	<p>Attal M, et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. Lancet. 2019 Dec 7;394(10214):2096-2107. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32556-5. Epub 2019 Nov 14.***</p> <p>Doniesienia konferencyjne:</p> <p>Richardson, P. G., et al. (2022). "Isatuximab Plus Pomalidomide/Low-Dose Dexamethasone Versus Pomalidomide/Low-Dose Dexamethasone in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (ICARIA-MM): characterization of Subsequent Antimyeloma Therapies." Blood 140: 608-610.</p>	niewłaściwa populacja - chorzy mniej zaawansowani (mediana [rozstęp międzykwartylny] wcześniejszych linii leczenia - 3 [2-4], leczeni wcześniej LEN i PI)
45-46 (CMRG po DARA)	LeBlanc R, et al. Outcome of carfilzomib/pomalidomide-based regimens after daratumumab-based treatment in relapsed multiple myeloma: A Canadian Myeloma Research Group Database analysis. Eur J Haematol. 2023	niewłaściwa populacja (nie dotycząca populacji europejskiej)



Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	Nov;111(5):815-823. doi: 10.1111/ejh.14082. Epub 2023 Aug 13.***  Doniesienia konferencyjne:  Leblanc, R., et al. (2022). "Impact of Daratumumab-Containing Regimens in Outcomes of Subsequent Treatments of Relapsed Multiple Myeloma in Real-World Practice from the Canadian Myeloma Research Group Database." Blood 140: 7192-7194.	

\* Pvd, DVd, DRd, Kd, KRd, IRd, Pd, EloPd, IsaPd, Rd, Vd, schematy oparte na bendamustynie (BEN lub BP; dopuszczono też inne), schematy oparte na bendamustynie (CD, CTD, VCD; dopuszczono też inne), DT-PACE (dopuszczono też inne oparte na PACE), MP (dopuszczono też inne oparte na MEL); \*\* było wcześniej; \*\*\* spoza przeglądu.

### Teklistamab

**W trakcie prac nad odpowiedzią na minimalne wymagania została opublikowana lista leków refundowanych obowiązująca od 1 października 2024 r.<sup>13</sup>, na której pojawił się teklistamab, w związku z czym uzupełniono dowody naukowe również dla porównania elranatamabu z teklistamabem jako najbardziej odpowiednim komparatorem w związku z jego wskazaniem rejestracyjnym, wytycznymi klinicznymi i refundacją w Polsce.**

Opis teklistamabu przedstawiono w APD do Zlecenia nr 101/2023. Przegląd dla teklistamabu wraz z opisaniem metodyki przeglądu (kryteriów włączenia i wykluczenia, strategii wyszukiwania itp.), włączonych badań (charakterystyki badań, kryteriów włączenia i wykluczenia z badań itp.) i wyników (spis badań włączonych i wykluczonych z przeglądu oraz opis wyników włączonych badań) przeprowadzono w ramach Zlecenia nr 101/2023 dla teklistamabu<sup>14</sup>.

W związku z tym, że kryteria włączenia i wykluczenia w przeglądzie dla teklistamabu odpowiadają kryteriom przyjętym w niniejszym przeglądzie (patrz kryteria dla przeglądu dla komparatora powyżej; w celu uspójnienia z przeglądem dla teklistamabu rozszerzono je o wykluczanie badań z dużym udziałem wcześniejszego stosowania terapii anty-BCMA<sup>15</sup>, jeśli brak jest wyników dla podgrupy pacjentów niestosujących wcześniej tych terapii; ponadto rozszerzono o wykluczanie badań mających na celu ocenę jedynie konkretnych zdarzeń niepożądanych; wykluczono również badania RWE w związku z dostępnością badania interwencyjnego jednoramiennego MajesTEC-1, tj. badania o wyższej jakości) wykorzystano wyniki z wykonanego przeglądu dla teklistamabu i przeprowadzono aktualizację wyszukiwania badań dla teklistamabu po dacie odcięcia 30.10.2023 r. W tym celu

<sup>13</sup> <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-wrzesnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-pazdziernika-2024-r> [stan ma 18.09.2024 r.].

<sup>14</sup> <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8189-101-2023-zlc?highlight=WyJ0ZWtsaXNOYW1hYilsInRla2xpc3RhbnRlZiZW0iXQ==> [stan ma 17.09.2024 r.].

<sup>15</sup> antygen dojrzewania limfocytów B, ang. *B-cell maturation antigen*

zaprojektowano iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategię wyszukiwania w bazach PubMed, EMBASE i *the Cochrane Library* (patrz tabele poniżej).

**Tab. 8. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa teklistamabu w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 18.09.2024 r.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	teclistamab [tw]	104
#2	Multiple Myeloma[Mesh]	49 727
#3	Multiple Myeloma[tw]	64 056
#4	#2 OR #3	64 635
#5	#1 AND #4	86
#6	trial [tiab] or study [tiab]	11 037 534
#7	#6 AND #7	37
#8	#7 Filters: from 2023/10/30 - 3000/12/12	22

**Tab. 9. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa teklistamabu w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 18.09.2024 r.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	teclistamab/exp OR teclistamab	497
#2	'multiple myeloma'/exp OR 'multiple myeloma'	119 860
#3	#1 AND #2	446
#4	trial:ti,ab OR study:ti,ab	14 455 712
#5	#3 AND #4	192
#6	#5 AND [embase]/lim	190
#7	#6 AND [30-10-2023]/sd	112

**Tab. 10. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa teklistamabu w systemie bazy *the Cochrane Library*, dane na dzień 18.09.2024 r.**

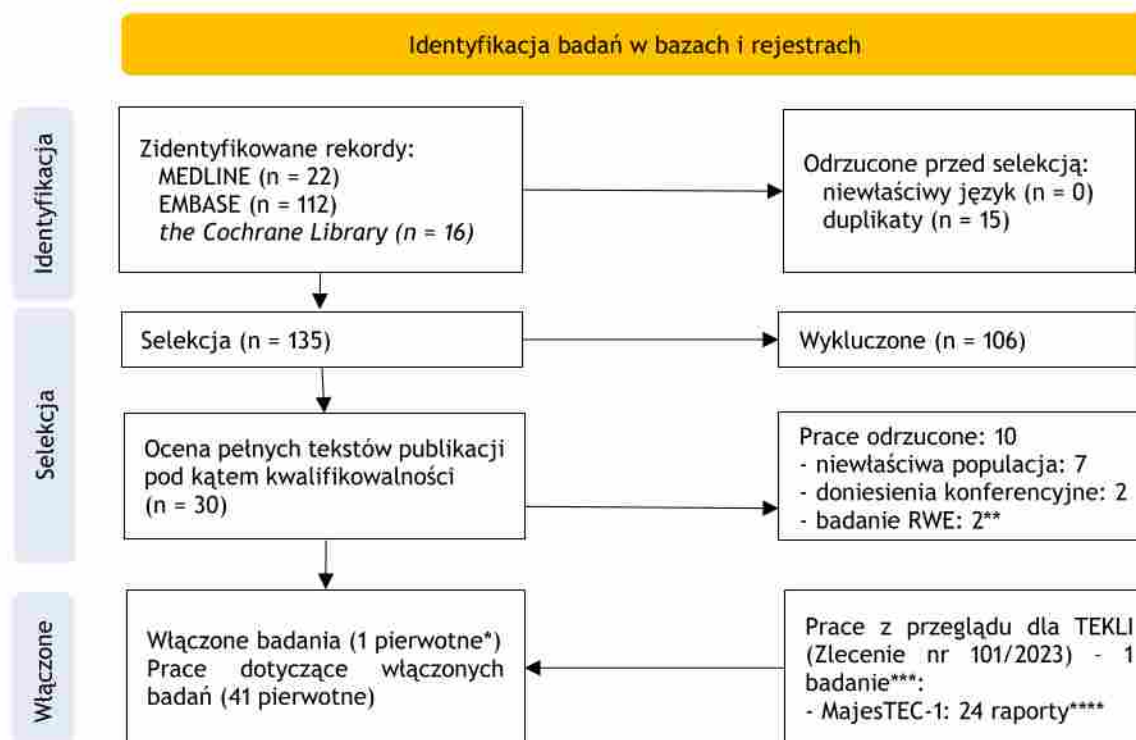
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	teclistamab	32
#2	#1 with Cochrane Library publication date from Oct 2023 to present	16*

\* mało trafień, stąd pominięto ograniczenie do choroby i badań (ponadto nie zmieniają liczby wyników); wszystkie trafienia to Clinical Trials.

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).

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 PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych (dla interwencji) przedstawiono poniżej.

Ryc. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dla teklistamabu w analizowanym wskazaniu (diagram PRISMA).



\* badanie MajesTEC-1 włączone i opisane już w Zleceniu nr 101/2023 (w ramach niniejszej aktualizacji odnaleziono 18 raportów do tego badania, w tym 1 odnaleziony już w ramach wyszukiwania przeprowadzonego w Zleceniu 101/2023 - Usmani 2023); \*\* Riedhammer 2023 (dla komparatora nie ma wymogów wyszukiwania badań obserwacyjnych a ze Zlecenia nr 101/2023 wiadomo, że jest dostępne badanie o wyższej jakości; dla pozostałych komparatorów nie odnaleziono badań interwencyjnych, dlatego nie ograniczono kryteriów kwalifikacji do badań interwencyjnych); \*\*\* prace sprzed daty 30.10.2023 r. patrz Zlecenie nr 101/2023 dla teklistamabu (bez badania RWE Uttervall 2022, ponieważ stanowi doniesienie konferencyjne i badanie RWE, co stanowi przyczynę wykluczenia w niniejszym przeglądzie; dodatkowe badanie odnalezione przez analityków Agencji Firestone 2023 również nie spełnia kryteriów włączenia do niniejszego przeglądu - nie dotyczy populacji europejskiej); \*\*\*\* w tym 2 raporty pokrywające się z odnalezionym w ramach niniejszej aktualizacji.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono 18 raportów (publikacje i doniesienia konferencyjne, w tym 1 włączone już wcześniej w ramach Zlecenia nr 101/2023) do badania MajesTEC-1, włączonego do AK w ramach Zlecenia nr 101/2023 spełniających kryteria włączenia i wykluczenia. Listę publikacji włączonych i wykluczonych w ramach niniejszej aktualizacji przedstawiono w poniższych tabelach (tabele badań włączonych<sup>16</sup> i

<sup>16</sup> bez badania RWE Uttervall 2022, ponieważ stanowi doniesienie konferencyjne i jest badaniem nieinterwencyjnym, co stanowi przyczynę wykluczenia w niniejszym przeglądzie

wykluczonych z okresu objętego tym przeglądem, tj. z datą odcięcia 30.10.2023 r. patrz AK do tego Zlecenia<sup>17)</sup>).

**Tab. 11. Spis badań włączonych dla teklistamabu.**

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1-18	MajesTEC-1*	<p>(2024). "Erratum to "Incidence, timing, and management of infections in patients receiving teclistamab for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma in the MajesTEC-1 study"." <i>Cancer</i> 130(17): 3046.</p> <p>Martin, T. G., et al. (2024). "Teclistamab Improves Patient-Reported Symptoms and Health-Related Quality of Life in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Results From the Phase II MajesTEC-1 Study." <i>Clin Lymphoma Myeloma Leuk</i> 24(3): 194-202.**</p> <p>Cortes-Selva, D., et al. (2024). "Correlation of immune fitness with response to teclistamab in relapsed/refractory multiple myeloma in the MajesTEC-1 study." <i>Blood</i> 144(6): 615-628.</p> <p>Nooka, A. K., et al. (2024). "Incidence, timing, and management of infections in patients receiving teclistamab for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma in the MajesTEC-1 study." <i>Cancer</i> 130(6): 886-900.</p> <p>Miao, X., et al. (2023). "Population Pharmacokinetics and Exposure-Response with Teclistamab in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Results From MajesTEC-1." <i>Targeted Oncology</i> 18(5): 667-684.</p> <p>Doniesienia konferencyjne:?</p> <p>Garfall, A. L., et al. (2024). MM-336 Long-Term Follow-Up From the Phase 1/2 MajesTEC-1 Trial of Teclistamab in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). 24: S548.</p> <p>Garfall, A. L., et al. (2024). "Long-term follow-up from the phase 1/2 MajesTEC-1 trial of teclistamab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma." <i>Journal of Clinical Oncology</i> 42(16).</p> <p>J Costa, L., et al. (2024). MM-328 Efficacy and Safety of Teclistamab in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) With High-Risk (HR) Features: a Subgroup Analysis From the Phase 1/2 MajesTEC-1 Study. 24: S546-S547.</p> <p>Touzeau, C., et al. (2024). "Efficacy and safety of teclistamab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma after BCMA-targeting therapies." <i>Blood</i>.</p> <p>Van De Donk, N. W. C. J., et al. (2024). "IMPACT OF COVID-19 ON OUTCOMES WITH TECLISTAMAB IN THE PHASE 1/2 MAJESTEC-1 STUDY IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA." <i>Haematologica</i> 109: 31.</p>

<sup>17)</sup>

[https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2023/101/AW/101\\_AW\\_OT.423.1.34.2023\\_Tecvayl\\_i\\_AKL.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/101/AW/101_AW_OT.423.1.34.2023_Tecvayl_i_AKL.pdf) [stan ma 17.09.2024 r.].

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		<p>van de Donk, N. W., et al. (2024). MM-344 Longer-Term Follow-up of Patients Receiving Prophylactic Tocilizumab for the Reduction of Cytokine Release Syndrome (CRS) in the Phase 1/2 MajesTEC-1 Study of Teclistamab in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). 24: S549.</p> <p>Van De Donk, N. W. C. J., et al. (2024). "Longer-term follow-up of patients (pts) receiving prophylactic tocilizumab (toci) for the reduction of cytokine release syndrome (CRS) in the phase 1/2 MajesTEC-1 study of teclistamab in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM)." <i>Journal of Clinical Oncology</i> 42(16).</p> <p>Martin, T. G., et al. (2023). "Teclistamab Improves Patient-Reported Symptoms and Health-Related Quality of Life in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: results From the Phase II MajesTEC-1 Study." <i>Clinical lymphoma, myeloma &amp; leukemia</i>.</p> <p>Usmani, S. Z., et al. (2023). "Durability of responses with biweekly dosing of teclistamab in patients with relapsed/ refractory multiple myeloma achieving a clinical response in the MajesTEC-1 study." <i>Journal of Clinical Oncology</i> 41(16): 8034.**</p> <p>Van De Donk, N. W., et al. (2023). "Long-term follow-up from MajesTEC-1 of Teclistamab, a B-cell Maturation Antigen (BCMA) x CD3 Bispecific Antibody, in patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM)." <i>Oncology Research and Treatment</i> 46: 124.</p> <p>Van De Donk, N. W. C. J., et al. (2023). "Long-term follow-up from MajesTEC-1 of teclistamab, a B-cell maturation antigen (BCMA) x CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM)." <i>Journal of Clinical Oncology</i> 41(16): 8011.</p> <p>Van De Donk, N. W. C. J., et al. (2023). "Evaluation of prophylactic tocilizumab (toci) for the reduction of cytokine release syndrome (CRS) to inform the management of patients (pts) treated with teclistamab in MajesTEC-1." <i>Journal of Clinical Oncology</i> 41(16): 8033.</p> <p>Vishwamitra, D., et al. (2023). "Longitudinal Correlative Profiles of Responders, Nonresponders, and Those with Relapse on Treatment with Teclistamab in the Phase 1/2 MajesTEC-1 Study of Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma." <i>Blood</i> 142: 455.</p>

\* prace sprzed daty 30.10.2023 r. patrz Zlecenie nr 101/2023 dla teclistamabu (bez badania RWE Uttervall 2022, ponieważ stanowi doniesienie konferencyjne i jest badaniem nieinterwencyjnym, co stanowi przyczynę wykluczenia w niniejszym przeglądzie oraz bez badania Firestone 2024 opisanego w ramach AWA, ponieważ nie dotyczy populacji europejskiej, co również stanowi przyczynę wykluczenia w niniejszym przeglądzie); \*\* praca odnaleziona już w ramach przeglądu ze Zlecenia nr 1012/2023 (1 z publikacji [Martin 2024] opisana była w ramach uzupełnienia do AK ze Zlecenia nr 101/2023 i jej wyniki przytoczona w AWA).

Tab. 12. Spis badań wykluczonych dla teclistamabu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1-6	<p>Dima, D., et al. (2024). "Safety and Efficacy of Teclistamab in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: A Real-World Experience." <i>Transplant Cell Ther</i> 30(3): 308.e301-308.e313.</p> <p>Mohan, M., et al. (2024). "Teclistamab in relapsed refractory multiple myeloma: multi-institutional real-world study." <i>Blood Cancer Journal</i> 14(1).</p> <p>Doniesienia konferencyjne:</p> <p>Dima, D., et al. (2024). "Safety and Efficacy of Teclistamab in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: A Real-World Experience from the US Myeloma Innovations Research Collaborative (USMIRC)." <i>Transplantation and Cellular Therapy</i> 30(2): S384.</p> <p>Dima, D., et al. (2023). "Real-World Safety and Efficacy of Teclistamab for Patients with Heavily Pretreated Relapsed-Refractory Multiple Myeloma." <i>Blood</i> 142: 91.</p> <p>Dima, D., et al. (2023). "Toxicity and Efficacy Outcomes of Teclistamab in Patients with Relapsed-Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Above the Age of 70 Years: A Multicenter Study." <i>Blood</i> 142: 3330.</p> <p>Mohan, M., et al. (2023). "Teclistamab in Relapsed Refractory Multiple Myeloma: Multi-Institutional Real-World Study." <i>Blood</i> 142: 545.</p>	niewłaściwa populacja (nie dotyczy populacji europejskiej)
7	Asoori, S., et al. (2023). "Real-World Evaluation of Teclistamab for the Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM)." <i>Blood</i> 142: 3347.	doniesienie konferencyjne
8	Gong, Z., et al. (2023). "Adverse Effects and Non-Relapse Mortality of BCMA-Directed Immunotherapies : An FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Database Study." <i>Blood</i> 142: 358.	doniesienie konferencyjne
9-10	<p>Riedhammer, C., et al. (2024). "Real-world analysis of teclistamab in 123 RRMM patients from Germany." <i>Leukemia</i> 38(2): 365-371.</p> <p>Doniesienia konferencyjne:</p> <p>Riedhammer, C., et al. (2023). "Real-World Analysis of Teclistamab in 115 RRMM Patients from Germany." <i>Blood</i> 142: 3329.</p>	badanie RWE*

\* niewielka wartość badania również w przypadku gdyby badania RWE były włączane: autorzy publikacji podkreślają różnice w porównaniu z badaniem MajesTEC-1 - większy odsetek pacjentów z chorobą pozaszpikową, 3 stopniem zaawansowania, wysokim naciekiem szpiku kostnego i chorobą oporną na trzy klasy leków lub pięć leków w porównaniu do MajesTEC-1 oraz większość pacjentów leczonych teclistamabem w badaniu RWE nie miała już żadnych opcji leczenia, a wielu (aż 39%) nie spełniało kryteriów kwalifikowalności do badań klinicznych;

ponadto krótka mediana obserwacji (5,5 mies.) a wyniki w podgrupie chorych nieleczonych wcześniej anty-BCMA, tj. dla 78 ze 123 chorych, dostępne są jedynie w odniesieniu do odsetków odpowiedzi na leczenie.

### Badanie MajesTEC-1

Charakterystykę badania MajesTEC-1 i opis jego wyników znajduje się w AK dla teklistambu w ramach Zlecenia nr 101/2023. Skrócony opis wyników w oparciu o AWA<sup>18</sup> przedstawiono poniżej.

Wyniki analizy skuteczności (opis skopiowany z rozdz. 4.2.1.1 Analizy weryfikacyjnej dla teklistambu [Zlecenie nr 101/2023]; we wspomnianym rozdz. ponadto dostępne jest zestawienie tabelaryczne - tabele 15-31 i w postaci wykresów - rysunki 1-24):

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Uzyskane odpowiedzi na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-C30 wykazały, że w 8. cyklu leczenia klinicznie istotną poprawę w zakresie zmniejszenia nasilenia objawów zaparcia i

<sup>18</sup>

[https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2023/101/AWA/101\\_AWA\\_OT.423.1.34.2023\\_Tecvayli\\_BIP\\_REOPTR2.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/101/AWA/101_AWA_OT.423.1.34.2023_Tecvayli_BIP_REOPTR2.pdf) [stan ma 17.09.2024 r.].

biegunki uzyskało odpowiednio 88% i 85% pacjentów. U prawie 80% pacjentów raportowano klinicznie istotną poprawę w zakresie zmniejszenia utraty apetytu oraz zmniejszenia nasilenia wymiotów i nudności.

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

W przypadku uwzględnienia dłuższego okresu leczenia (tj. 12 cykli a nie 8) 12. cyklu leczenia wykazano:

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

Wyniki analizy bezpieczeństwa (opis skopiowany z rozdz. 4.2.1.2 Analizy weryfikacyjnej dla teklistamabu [Zlecenie nr 101/2023]; we wspomnianym rozdz. ponadto dostępne jest zestawienie tabelaryczne - tabele 51-56 i w postaci wykresu - rysunek 27):

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

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

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

Zespół uwalniania cytokin (CRS, cytokine release syndrome, typowy dla stosowania terapii anti-BCMA jaką jest TEC) wystąpił ogółem u 72% pacjentów. Połowa z raportowanych CRS zaklasyfikowana została jako występująca w stopniu 1. W najwyższym zarejestrowanym stopniu 3. CRS pojawił się jedynie u jednego pacjenta. Należy zwrócić uwagę, że do wystąpienia CRS najczęściej dochodziło przy podaniu 1. oraz 2. dawki startowej TEC (44% i



35% przypadków), mediana czasu trwania tego typu zdarzeń wyniosła 2 dni. Zdarzenia neurologiczne były znacznie rzadsze niż CRS - wystąpiły u 15% leczonych pacjentów.

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

Najważniejsze wyniki dla teklistamabu ze Zlecenia nr 101/2023 zebrano w poniższej tabeli.

**Tab. 13. Najważniejsze wyniki dla teklistamabu w oparciu o Rekomendację Prezesa AOTMiT nr 3/2024 z dnia 16 stycznia 2024 r..\***

Ocena	Wyniki
Skuteczności	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ogólna odpowiedź na leczenie (ORR): 63%</li> <li>• mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie: 21,6 mies.,</li> <li>• mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS): 12,5 mies.,</li> <li>• mediana przeżycia całkowitego (OS): 21,9 mies.,</li> <li>• uzyskanie negatywnej choroby resztkowej (MRD) na poziomie <math>10^{-5}</math>: 27%.</li> </ul>
Bezpieczeństwa	<p>Podczas trwania badania u wszystkich pacjentów wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane, a ZN stopnia 3. lub 4. raportowano u 94% pacjentów.</p> <p>U 93% pacjentów wystąpiły zdarzenia uznane za związane z leczeniem. Najczęściej raportowano zdarzenia hematologiczne, w tym neutropenię (71%), niedokrwistość (52%).</p> <p>Wśród niehematologicznych ZN najczęściej występującym był zespół uwalniania cytokin (72%).</p> <p>Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u 65% pacjentów.</p>

\* kohorta A badania, mediana okresu obserwacji wynosząca 23 miesiące.

Z odnalezionych, wcześniej niewłączonych, prac dla teklistamabu, poniżej opisano wyniki z przedłużonego okresu obserwacji z badania MajesTEC-1 w oparciu o doniesienia konferencyjne Garfall 2024.<sup>19</sup> Dotyczą one wyników z okresu obserwacji trwającego średnio 30,4 miesiąca i zostały zebrane w poniższej tabeli. Zgodnie z wnioskami autorów, w przedłużonym okresie obserwacji, teklistamab nadal jest skuteczny, wykazuje głębokie i trwałe odpowiedzi, w tym u pacjentów, którzy przechodzą na rzadsze dawkowanie. Profil bezpieczeństwa teklistamabu pozostaje spójny z profilem bispecyficznych terapii ukierunkowanych na BCMA, ze znaczącym spadkiem liczby nowych przypadków ciężkich zakażeń z czasem.

<sup>19</sup> Pozostałe prace albo dotyczyły już opisanych w ramach Zlecenia nr 101/2023 wyników (np. doniesienia konferencyjne Van De Donk 2023), albo specyficznych podgrup czy punktów końcowych z badania MajesTEC-1.

**Tab. 14. Wyniki z przedłużonej obserwacji dla teklistamabu w oparciu o doniesienia konferencyjne Garfall 2024.\***

Ocena	Wyniki
Sktueczności	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ORR wynosił 63,0% (tj. bez zmian); odpowiedzi nadal się pogłębiały, a 46,1% osiągnęło <math>\geq</math>CR;</li> <li>• mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wzrosła do 24,0 miesięcy;</li> <li>• mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS): 11,4 mies.;</li> <li>• mediana przeżycia całkowitego (OS): 22,2 mies.;</li> <li>• u pacjentów z <math>\geq</math>CR, mDOR, mPFS i mOS nie zostały jeszcze osiągnięte, a szacowane 30-miesięczne wskaźniki DOR, PFS i OS wynosiły odpowiednio 60,8%, 61,0% i 74,2%;**</li> <li>• 85,7% (48/56) pacjentów, u których można było ocenić MRD, było ujemnych pod względem MRD (<math>10^{-5}</math>).</li> </ul>
Bezpieczeństwa	<p>ZN ze strony układu krwiotwórczego (dowolny stopień/stopień 3/4) obejmowały neutropenię (72%/65%), anemię (55%/38%), trombocytopenię (42%/23%) i limfopenię (36%/35%).</p> <p>Zakażenia wystąpiły u 79% pacjentów (55% stopnia 3/4).***</p> <p>Działania niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki (n=1) lub przerwania leczenia (n=8; 5 z powodu zakażenia) były rzadkie.</p> <p>Nie zgłoszono żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.</p>

\* z okresu obserwacji trwającego średnio 30,4 miesiąca; \*\* spośród 38 pacjentów, którzy kontynuowali leczenie, 37 przeszło na rzadsze dawkowanie (np. Q2W), a u wszystkich utrzymała się odpowiedź; \*\*\* 18/22 zakażeń stopnia 5 było spowodowanych przez COVID-19, co odzwierciedla prowadzenie badania podczas pandemii COVID-19. Występowanie nowych zakażeń stopnia  $\geq$ 3 generalnie zmniejszało się z czasem, co mniej więcej odpowiadało medianie czasu przejścia na dawkowanie Q2W; inne czynniki, takie jak zwiększone stosowanie IVIG, mogą również przyczynić się do tej tendencji.; w przypadku publikacji Nooka 2024 dotyczącym występowania infekcji w badaniu MajesTEC-1, w okresie obserwacji trwającym średnio 22,8 miesiąca (zakres 0,3-33,6) zakażenia zgłoszono u 132 pacjentów (80,0%), w tym zakażenia stopnia 3/4 wystąpiły u 91 pacjentów (55,2%).

#### Zestawienie wyników ELR vs TEC

Poniżej zestawiono wyniki z najdłuższej dostępnej obserwacji dla ELR i TEC.

Naiwne zestawienie wyników dla elranatamabu z badania MagnetisMM-3 i teklistamabu z badania MajesTEC-1 wskazuje na dłuższe mediany OS i PFS oraz zbliżone odsetki odpowiedzi (ORR, CRR), ale mniejszą poprawę jakości życia (w tym bólu) w przypadku elranatamabu w porównaniu z komparatorem. Częstości zdarzeń niepożądanych (hematologicznych, zakażeń i CRS) są mniejsze a ICANS zbliżone w przypadku elranatamabu w porównaniu z komparatorem.

Wyniki porównania pośredniego elranatamabu z teklistamabem patrz rozdz. kolejny (tj. w odpowiedzi na uwagę nr III.2). **Zgodnie z wynikami porównania pośredniego przeprowadzonego metodą MAIC ELR wykazał istotnie dłuższe OS i PFS w porównaniu do**

TEC oraz liczbowo dłuższy DoR<sup>20</sup>, istotnie lepszy obiektywny wskaźnik odpowiedzi oraz liczbowo lepszy wskaźnik  $\geq$  CR.

Tab. 15. Zestawienie wyników dla ELR i TEC.

Punkt końcowy	Elranatamab*	Teklsitamab**
<b>Ocena skuteczności</b>		
mediana OS	24,6 mies.	22,2 mies.
mediana PFS	17,2 mies.	11,4 mies.
mediana DOR	nie osiągnięto	24,0 mies.
ORR	61,0%	63,0%
CR+	37,4%	46,1%
odsetek ujemnego wyniku w zakresie MRD	90,3%	85,7%
jakość życia (po 12 cyklach vs wartości początkowe):		
globalna ocena jakości życia wg EORTC QLQ-C30	niewielka poprawa	średnia poprawa
ocena bólu wg EORTC QLQ-C30	istotne statystycznie zmniejszenie bólu	istotne statystycznie i klinicznie zmniejszenie bólu
ocena jakości życia wg EQ-5D	niewielka poprawa jakości życia wg EQ-5D	istotna klinicznie poprawa jakości życia wg EQ-5D-VAS
<b>Ocena bezpieczeństwa - dowolny stopień/stopień 3/4</b>		
ZN hematologiczne	neutropenia (50%/50%), anemia (49%/37%), trombocytopenia (32%/24%), limfopenia (27%/25%)	neutropenia (72%/65%), anemia (55%/38%), trombocytopenia (42%/23%), limfopenia (36%/35%)
Zakażenia	71%/42%	79%/53%
CRS	58%/0%	72%/0,6%
ICANS	5%/0%	3%/0%

ORR - odsetek obiektywnych odpowiedzi; \* patrz odpowiedź na uwagę nr III.4; w oparciu o Tomasson 2024 letter (16-mies. obserwacja), z wyjątkiem odsetka ujemnego wyniku MRD i jakości życia (Mohty 2024 - 24 mies.); \*\*

<sup>20</sup> Istotność statystyczna OS wykazana w przypadku aktualizacji MAIC w ramach doniesienia konferencyjnego Hlavecek 2024; wyniki dla ORR i CR+ dostępne jedynie w publikacji pełnotekstowej Mol 2024.

źródła: doniesienia konferencyjne Garfall 2024 (ok. 30-mies. obserwacja) z wyjątkiem jakości życia (Martin 2024) oraz zgonów, CRS i ICANS (Sidana 2023 - 23 mies.).

## 2 Uwaga nr 2

*W wyniku przeprowadzenia przeglądu systematycznego do analizy włączono jedno obserwacyjne badanie prospektywne (LocoMMotion). W badaniu przedstawione zostały łączne wyniki skuteczności i bezpieczeństwa koszyka terapii (SoC) bez wyszczególnienia wyników dla poszczególnych schematów terapeutycznych (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia).*

### ODPOWIEDŹ:

W badaniu LocoMMotion brak jest wyników raportowanych osobno dla poszczególnych składowych terapii, jednakże ze schematów wchodzących w skład koszyka terapii standardowych podawanych co najmniej 4 chorym ██████████. Ponadto należy zauważyć, że komparator dla elranatamabu stanowi koszyk standardowych terapii stosowanych w leczeniu szpiczaka a nie poszczególne terapie wchodzące w skład koszyka. W Polsce na moment składania wniosku nie było refundowanych nowych terapii wskazywanych przez wytyczne w leczeniu chorych na późnym etapie RRMM, po ekspozycji na 3 klasy leków (IMiD, PI i CD38Moab). Zgodnie ze strukturą koszyka terapii stosowanych w populacji docelowej w Polsce, określoną w oparciu o badanie ankietowe (przeprowadzone w marcu 2024 r. wśród ████████ ekspertów klinicznych zajmujących się na co dzień leczeniem szpiczaka mnogiego), ██████████ chorych leczona jest w ramach badań klinicznych, ██████████ schematami chemioterapii spoza programu lekowego a ██████████ chorych dostaje schematy (9 różnych schematów) refundowane w ramach programu lekowego leczenia szpiczaka. Leki dostępne na moment składania wniosku w programie lekowym nie były jednakże dedykowane chorym po ekspozycji na 3 klasy leków (IMiD, PI i CD38Moab) – 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).

We wnioskowanym wskazaniu AOTMiT poddał niedawno ocenie teklistamab w ramach zlecenia nr 101/2023. W Zleceniu nr 101/2023<sup>21</sup> dla teklistamabu (TEC) do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej trzy wcześniejsze terapie, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i u których stwierdzono progresję choroby w trakcie ostatniej terapii, tj. we wskazaniu pokrywającym się z wnioskowanym dla elranatamabu, na podstawie którego TEC znalazł się w programie lekowym leczenia szpiczaka plazmocytozy (obowiązującym od 1 października 2024 r.), komparator również został zdefiniowany jako koszyk terapii a wybór komparatora został uznany za zasadny.

Zgodnie z wnioskami z przeprowadzonego przeglądu w ramach Zlecenia nr 102/2023, ze względu na specyficzną populację będącą po niepowodzeniu co najmniej 3

<sup>21</sup> <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8189-101-2023-zlc?highlight=WyJ0ZWNSaXN0YW1hYilsInRlY2xpc3RhbWFiZW0iXQ==> (dostęp 10.09.2024 r.).

wcześniejszych linii oraz po niepowodzeniu 3 klas leków, w tym anty-CD38, nie było możliwe przeprowadzenie porównania w oparciu o badania kliniczne dla poszczególnych składowych ST. Badania kliniczne dla schematów leczenia szpiczaka plazmocytozy były przeprowadzane wśród pacjentów będących na wcześniejszych etapach ścieżki leczenia - po 1-3 liniach leczenia. Co więcej, w badaniach tych nie uwzględniono pacjentów będących po niepowodzeniu leczenia przeciwciałem anty CD38. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badań dla poszczególnych składowych koszyka po dacie odjęcia z AK dla teklistamabu (patrz odpowiedź na uwagę nr III.1) nie odnaleziono żadnych innych badań dotyczących analizowanego problemu decyzyjnego – **podtrzymany zatem zostaje wniosek ze Zlecenia nr 101/2023 o niemożności porównania nowych terapii dedykowanych do stosowania w docelowej populacji z poszczególnymi składowymi koszyka terapii.**

Należy zauważyć, że przy zbliżonych jakościowo dowodach naukowych (skuteczność teklistamabu oparto na wynikach badania jednoramiennego MajesTEC-1<sup>22</sup> i porównano pośrednio z koszykiem terapii w oparciu o dowody RWE dla koszyka) i praktycznie takim samym wskazaniu (różnica w ECOG<sup>23</sup>) teklistamab uzyskał pozytywną decyzję refundacyjną – znalazł się w programie lekowym leczenia szpiczaka plazmocytozy obowiązującym od 1 października tego roku.

Zarówno teklistamab, jak i elranatamab, znalazły się wśród 10 priorytetów refundacyjnych dotyczących leków stosowanych w terapii nowotworów krwi i układu chłonnego na rok 2024.<sup>24</sup>

Od 1 października komparatorem głównym dla elranatamabu jest zatem teklistamab, w związku z czym poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego tych terapii.

Należy podkreślić, że **wyniki porównania pośredniego elranatamabu z teklistamabem wskazują na większe korzyści w przypadku stosowania elranatamabu** - patrz opis poniżej.

#### Elranatamab vs teklistamab

Dostępne są opublikowane wyniki porównania elranatamabu z teklistamabem w analizowanym wskazaniu - publikacja Mol 2024<sup>25</sup>, wyniki poniżej.

W ramach wspomnianej publikacji, biorąc pod uwagę brak badań typu *head-to-head*, przeprowadzono niezakotwiczone porównanie pośrednie z dopasowaniem populacji (ang. *matching--adjusted indirect comparison*, MAIC), aby ocenić ich względną skuteczność. Kluczowe cechy wyjściowe dostosowano tak, aby były porównywalne między dwoma badaniami.

<sup>22</sup> Usmani SZ, et al. Teclistamab, a B-cell maturation antigen × CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (MajesTEC-1): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1 study. *Lancet*. 2021 Aug 21;398(10301):665-674. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01338-6. Epub 2021 Aug 10.

<sup>23</sup> TEC nie obejmują ECOG=2.

<sup>24</sup> TOP TEN HEMATO 2024 - priorytety refundacyjne, <https://alivia.org.pl/wiedza-o-raku/top-ten-hemato-2024-priorytety-refundacyjne/> [stan na 26.09.2024 r.].

<sup>25</sup> Mol I, et al. A matching-adjusted indirect comparison of the efficacy of elranatamab versus teclistamab in patients with triple-class exposed/refractory multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2024 May;65(5):660-668. doi: 10.1080/10428194.2024.2313628. Epub 2024 Feb 12.

Badania do przeprowadzenia porównania obu leków zidentyfikowano za pomocą ukierunkowanego przeglądu literatury przeprowadzonego w marcu 2021 r. i zaktualizowanego w maju 2022 r. W przypadku elranatamabu wykorzystano indywidualne dane pacjenta (ang. *individual patient data*, IPD) z MagnetisMM-3 (kohorta A, N = 123), a w przypadku teklistamabu wykorzystano dane z badania MajesTEC-1 (N = 165): dla PFS i OS dane z Sidana 2023<sup>26</sup>, dla charakterystyki wyjściowej i wyników odpowiedzi dane z Moreau 2022<sup>27</sup>. Długość okresu obserwacji wynosiła 14,7 miesiąca dla MagnetisMM-3 i 14,1 miesiąca dla Moreau 2022 oraz ~23 miesiące dla Sidana 2023.

Porównywano ORR, odpowiedź CR lub lepszą, DOR, PFS i OS. Definicje punktów końcowych były podobne w badaniach MagnetisMM-3 i MajesTEC-1.

Jednowymiarowe modele proporcjonalnego ryzyka Coxa zostały użyte do zidentyfikowania potencjalnych zmiennych prognostycznych na podstawie danych MagnetisMM-3 dla wyników czasowych do zdarzenia. Jako badanie jednoramienne, ocena modyfikatorów efektu w MagnetisMM-3 nie była możliwa wyłącznie na podstawie danych klinicznych. Dodatkowe zmienne prognostyczne i modyfikatory efektu zostały zidentyfikowane poprzez systematyczny przegląd literatury przeprowadzony w 2021 r. w nawrotowym lub opornym MM, przegląd ostatnich badań klinicznych w TCE/R MM i przegląd niedawno opublikowanych pośrednich porównań leczenia w szpiczaku mnogim eksponowanym/opornym na leczenie potrójnej klasy (TCE/RMM). Zostały one następnie potwierdzone przez kliniczną opinię eksperta. Należy zauważyć, że systematyczny przegląd literatury nie obejmował punktów końcowych związanych z odpowiedzią, a opublikowane pośrednie porównania leczenia, które zidentyfikowano, na ogół nie rozróżniały zmiennych prognostycznych i modyfikatorów efektu dla wyników odpowiedzi i wyników przeżycia; w związku z tym tę samą listę zmiennych prognostycznych i modyfikatorów efektów, które zastosowano w przypadku PFS, zastosowano również w przypadku wskaźników MAIC dotyczących wyników odpowiedzi.

W celu uwzględnienia różnic między badaniami, pacjentów z MagnetisMM-3 ponownie wazono, aby dopasować ich do wybranych kluczowych cech wyjściowych pacjentów, którzy otrzymali teklistamab w badaniu MajeTEC-1. Wagi określono, stosując regresję logistyczną typu punktacji skłonności za pomocą metody momentów, z uwzględnieniem wieku, mediany czasu od diagnozy, stopnia zaawansowania choroby według międzynarodowego systemu oceny stopnia zaawansowania (ang. *International Staging System*, ISS), cytogenetyki wysokiego ryzyka zdefiniowanej przez obecność jednej z mutacji t(4;14), t(14;16) lub del17p, choroby pozaszpikowej, liczby wcześniejszych linii terapii, stanu sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), stanu ekspozycji na pięć leków i stanu oporności na pięć leków. Płeć uwzględniono w analizie OS. Efektywna wielkość próby (ang. *effective sample size*, ESS) została oceniona po przeprowadzeniu MAIC. ESS to liczba niezależnych nieważonych osób, które byłyby wymagane do uzyskania szacunku z taką samą dokładnością, jak szacunek próby ważonej. ESS to jedna z kluczowych statystyk, która pokazuje moc

---

<sup>26</sup> Sidana S, Moreau P, Garfall AL, et al. Long-term follow-up from MajesTEC-1 of teklistamab, a B-cell maturation antigen (BCMA) × CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *Hemasphere*. 2023;7(Suppl.):e62475d0.

<sup>27</sup> Moreau P, Garfall AL, van de Donk N, et al. Teklistamab in relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2022;387(6):495-505. doi:10.1056/NEJMoa2203478

statystyczną analizy MAIC. Mała wartość ESS wskazuje na duże różnice w populacjach pacjentów między grupami porównawczymi.

W badaniu MagnetisMM-3 pewne skorygowane cechy wyjściowe zawierały brakujące wartości. Aby potencjalnie ulepszyć ESS, przeprowadzono analizę wrażliwości. Obejmowała ona imputację brakujących wartości dla skorygowanych cech wyjściowych elranatamabu przy użyciu losowej próby obserwacji z badania MagnetisMM-3.

Kryteria włączenia i wykluczenia badań były podobne, jednak MajesTEC-1 wykluczał pacjentów z ECOG >1, podczas gdy MagnetisMM-3 pozwalał na włączenie pacjentów z ECOG wynoszącym 2. W związku z tym pacjenci z ECOG = 2 w badaniu MagnetisMM-3 zostali usunięci z analizy (co dało N = 116). W związku z nieznacznymi różnicami w definicji choroby pozaszpikowej w obu badaniach utworzono nową zmienną dla pozaszpikowych plazmocytomów dla elranatamabu przy użyciu MagnetisMM-3 IPD. Zmienna ta jest bardziej zgodna z definicją choroby pozaszpikowej w MajesTEC-1 i została wykorzystana w badaniu MAIC.

Pomiędzy tymi dwoma badaniami mediana wieku, odsetek pacjentów płci męskiej, mediana czasu od diagnozy i odsetek osób z wysokim ryzykiem cytogenetycznym były podobne. MagnetisMM-3 miał wyższy odsetek pacjentów w stadium III ISS i niższy odsetek pacjentów w stadium I ISS w porównaniu z MajesTEC-1. Ponadto w MagnetisMM-3 był wyższy odsetek pacjentów z chorobą pozaszpikową i TCR lub stanem oporności na pięć leków w porównaniu z MajesTEC-1. Po dostosowaniu w badaniu MAIC kluczowe zmienne prognostyczne i modyfikatory efektu (tj. wiek, płeć [tylko dla punktu końcowego OS], mediana czasu od rozpoznania, stadium ISS, cytogenetyka wysokiego ryzyka, choroba pozaszpikowa, liczba poprzednich linii terapii, stan sprawności według ECOG oraz status ekspozycji na pięć leków i oporności na pięć leków) były porównywalne u pacjentów otrzymujących elranatamab i tych otrzymujących teklistamab.

#### Odpowiedź na leczenie - wyniki

Wyniki porównania naiwnego, scenariusza podstawowego (tj. z korektą MAIC) i analizy wrażliwości (z wykorzystaniem metody imputacji) odsetków odpowiedzi dla elranatamabu w porównaniu z teklistamabem przedstawiono w poniższej tabeli. W przypadku analizy ORR i DOR, ESS po dopasowaniu dla elranatamabu wynosił 75 w scenariuszu podstawowym i 89 w analizie wrażliwości. W scenariuszu podstawowym **stosowanie elranatamabu związane było ze znacząco wyższym ORR** wynoszącym 75,3% w porównaniu z 63,0% w przypadku teklistamabu, co dało różnicę odsetków 12,30 [95%CI: 0,70; 23,90]. Iloraz szans wyniósł 1,79 [95%CI: 1,01; 3,19] na korzyść elranatamabu. Wyniki analiz wrażliwości dla ORR były podobne do wyników w scenariuszu podstawowym, z różnicą odsetków 12,44 [95%CI: 1,28; 23,60] i ilorazem szans 1,80 [95%CI: 1,04; 3,14] na korzyść elranatamabu w porównaniu z teklistamabem.

W przypadku odpowiedzi CR+ skorygowany odsetek w scenariuszu podstawowym wyniósł 43,0% w przypadku elranatamabu w porównaniu z 39,4% w przypadku teklistamabu, co przekłada się na różnicę odsetków wynoszącą 3,63 [95%CI: -9,08; 16,33]. Wynik analizy wrażliwości był podobny. Mediana DOR nie była możliwa do oszacowania w przypadku elranatamabu po 14,7 miesiącach w badaniu MagnetisMM-3 i wynosiła 21,6 miesiąca w badaniu MajesTEC-1. W analizie MAIC u pacjentów leczonych elranatamabem zaobserwowano lepszy DOR (dłuższy czas trwania odpowiedzi) zarówno w scenariuszu

podstawowym (HR=0,64 [95%CI: 0,33; 1,23], jak i w analizie wrażliwości (HR=0,77 [95%CI: 0,42; 1,340]) – patrz wykres poniżej.

**Tab. 16. Odpowiedź na leczenie - wyniki analizy MAIC dla porównania elranatamabu vs teklistamabu.**

Punkt końcowy	ELR	TEC	ESS (n)	Różnica odsetków (95%CI)	OR (95%CI)
<b>ORR</b>					
porównanie bez korekty	62,1%	63,0%	116	-0,96 (-12,46; 10,54)	0,96 (0,59; 1,57)
MAIC - analiza podstawowa	75,3%	63,0%	75	<b>12,30 (0,70; 23,90)</b>	<b>1,79 (1,01; 3,19)</b>
MAIC - analiza wrażliwości	75,%	63,0%	89	<b>12,44 (1,28; 23,60)</b>	<b>1,80 (1,04; 3,14)</b>
<b>CR lub lepsza</b>					
porównanie bez korekty	36,2%	39,4%	116	-3,19 (-14,68; 8,31)	0,87 (0,53; 1,43)
MAIC - analiza podstawowa	43,0%	39,4%	75	3,63 (-9,08; 16,33)	1,16 (0,69; 1,96)
MAIC - analiza wrażliwości	43,1%	39,4%	89	3,70 (-8,50; 15,89)	1,16 (0,70; 1,93)

Wartości pogrubione oznaczają istotność statystyczną. Dane dotyczące wyników odpowiedzi dla elranatamabu i teklistamabu z badań MagnetisMM-3 i MajesTEC-1 opierają się na podobnym okresie obserwacji (odpowiednio 14,7 i 14,1 miesiąca).

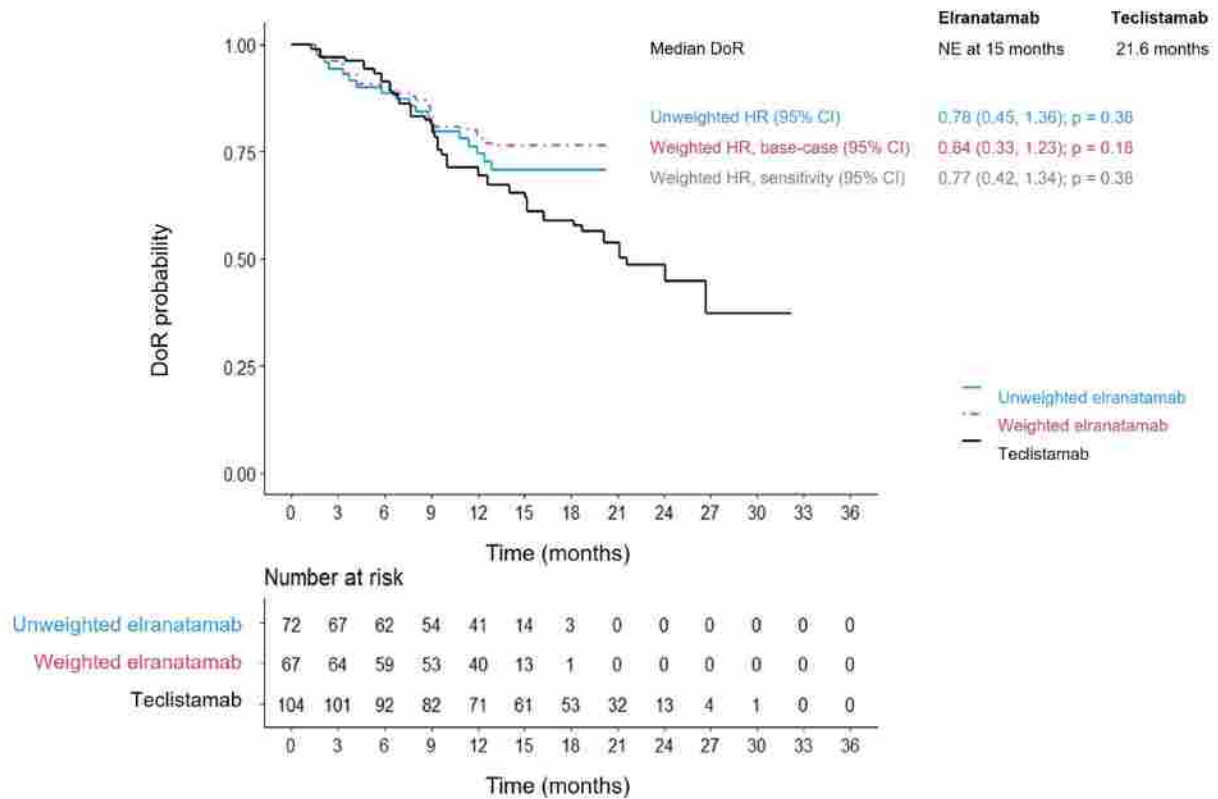
**Tab. 17. DOR, PFS i OS - wyniki analizy MAIC dla porównania elranatamabu vs teklistamabu.**

Punkt końcowy	ESS (n)	HR (95%CI)	p
<b>DOR</b>			
porównanie bez korekty	116	0,78 (0,45; 1,36)	0,38
MAIC - analiza podstawowa	75	0,64 (0,33; 1,23)	0,18
MAIC - analiza wrażliwości	89	0,77 (0,42; 1,39)	0,38
<b>PFS</b>			
porównanie bez korekty	bd	0,86 (0,61; 1,21)	0,37
MAIC - analiza podstawowa	bd	<b>0,59 (0,30; 0,89)</b>	<b>0,01</b>
MAIC - analiza wrażliwości	bd	<b>0,65 (0,44; 0,95)</b>	<b>0,03</b>
<b>OS</b>			
porównanie bez korekty	bd	1,05 (0,74; 1,50)	0,78
MAIC - analiza podstawowa	bd	0,66 (0,42; 1,03)	0,07
MAIC - analiza wrażliwości	bd	0,79 (0,52; 1,18)	0,25

Wartości pogrubione oznaczają istotność statystyczną. Podczas gdy DoR jest mierzony tylko wśród pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź, MAIC bierze pod uwagę wszystkich pacjentów (niezależnie od odpowiedzi). n reprezentuje ESS.



Ryc 1. Wyniki DoR dla elranatamabu w kohorcie A badania MagnetisMM-3 w porównaniu z teklistamabem w badaniu MajesTEC-1\*.



<b>Elranatamab</b>	<b>Teklistamab</b>
NE at 15 months	21,6 months

Median DoR

Unweighted HR (95% CI)	0,78 (0,45, 1,36); p = 0,38
Weighted HR, base-case (95% CI)	0,64 (0,33, 1,23); p = 0,18
Weighted HR, sensitivity (95% CI)	0,77 (0,42, 1,34); p = 0,38

—	Unweighted elranatamab
- - -	Weighted elranatamab
—	Teklistamab

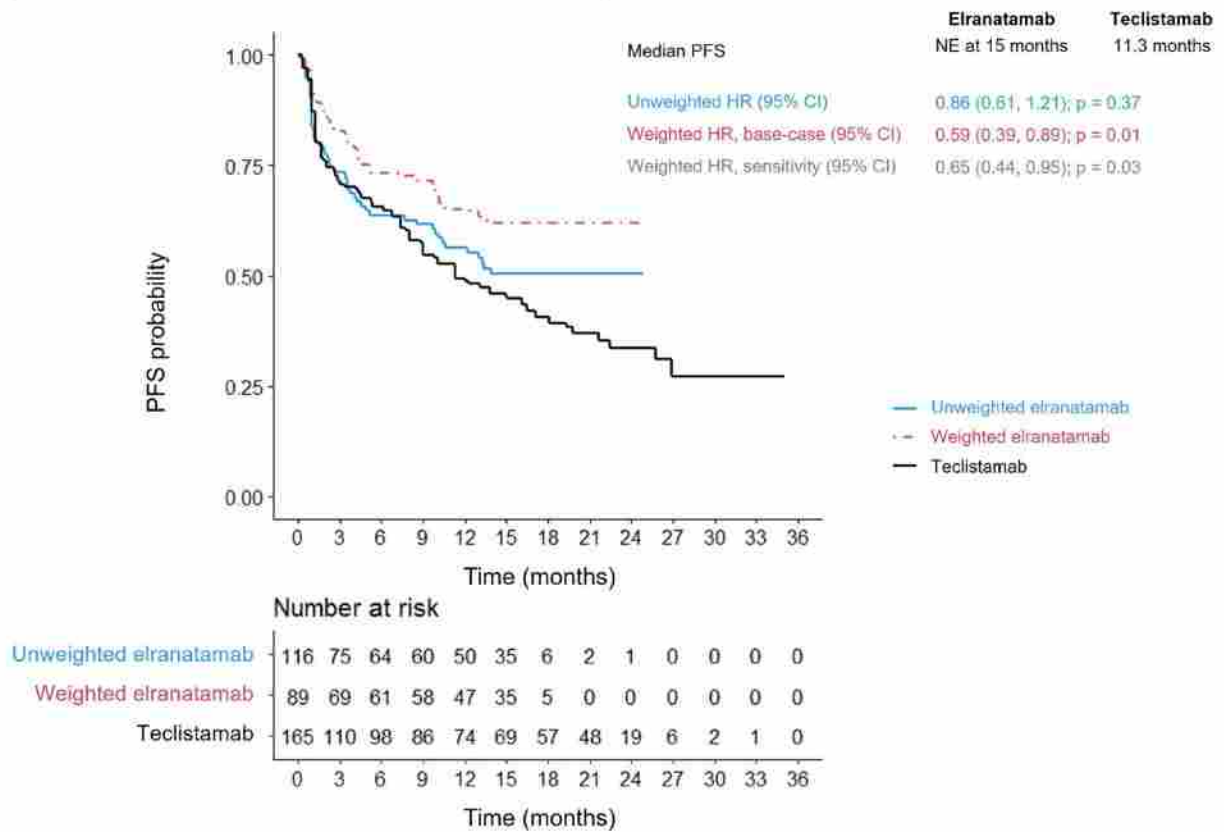
\* Podczas gdy DoR jest rejestrowany tylko wśród pacjentów z odpowiedzią, MAIC waży wszystkich pacjentów (niezależnie od odpowiedzi).

Wyniki w odniesieniu do przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji

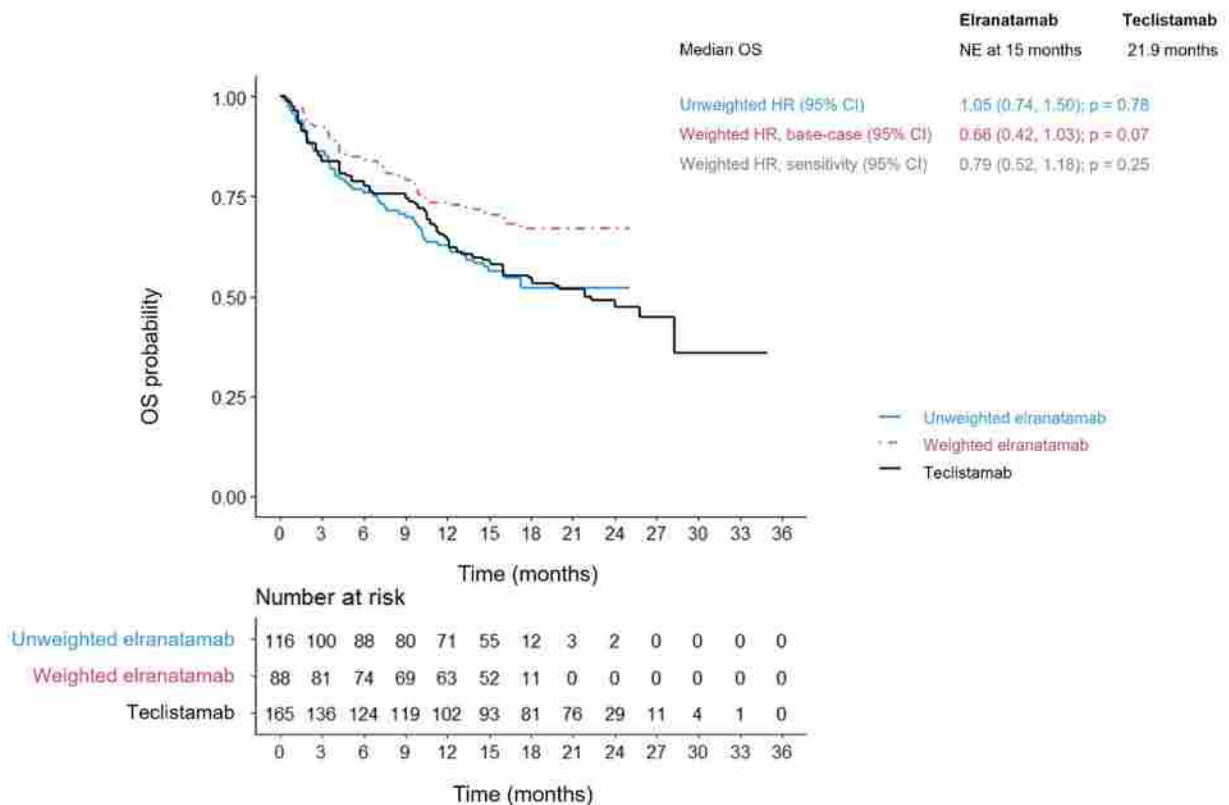
Nieważone i ważne wg MAIC krzywe Kaplana-Meiera dla PFS przedstawiono na Ryc. 3. W kohorcie A badania MagnetisMM-3 mediana PFS dla elranatamabu po 15 miesiącach nie była możliwa do oszacowania, podczas gdy w badaniu MajesTEC-1 mediana PFS dla teklistamabu wynosiła 11,3 miesiąca. W przypadku PFS ESS po dopasowaniu dla elranatamabu wyniósł 75 w scenariuszu podstawowym i 89 w analizie wrażliwości. Zgodnie z wynikami analizy MAIC stosowanie elranatamabu związane jest ze znacznie dłuższym PFS niż w przypadku teklistamabu (HR=0,59 [95%CI: 0,39; 0,89]). Wyniki analizy wrażliwości były podobne do wyników scenariusza podstawowego, w którym elranatamab oferował znacznie lepsze PFS niż teklistamab.

W kohorcie A badania MagnetisMM-3 mediana OS dla elranatamabu po 15 miesiącach nie była możliwa do oszacowania, podczas gdy w badaniu MajesTEC-1 mediana OS dla teklistamabu wynosiła 21,9 miesiąca. W analizie MAIC ESS wyniósł 73 w scenariuszu podstawowym i 87 w analizie wrażliwości. Stosowanie elranatamabu jest związane z liczbowo dłuższym OS niż w przypadku teklistamabu, o czym świadczy ważony HR dla OS wynoszący 0,66 [95%CI: 0,42; 1,03]) (patrz Ryc. 4). Wyniki analizy wrażliwości były podobne do wyników scenariusza podstawowego, z wynikami HR na korzyść elranatamabu.

Ryc. 3. Wyniki PFS dla elranatamabu w kohorcie A badania MagnetisMM-3 w porównaniu z teklistamabem w badaniu MajesTEC-1.



Ryc. 4. Wyniki OS dla elranatamabu w kohorcie A badania MagnetisMM-3 w porównaniu z teklistamabem w badaniu MajesTEC-1.



## Podsumowanie

Aby zbadać względną skuteczność elranatamabu z kohorty A badania MagnetisMM-3 w porównaniu z teklistamabem w badaniu MajesTEC-1, przeprowadzono niezakotwiczone MAIC. Analizy dostosowano do wieku, mediany czasu od diagnozy, stadium choroby ISS, cytogenetyki wysokiego ryzyka, choroby pozaszpikowej, liczby wcześniejszych linii terapii, stanu sprawności wg ECOG, statusu ekspozycji i oporności na pięć leków oraz płci (dla OS).

W analizach podstawowej i wrażliwości skorygowane ORR były istotnie wyższe w przypadku elranatamabu niż teklistamabu (analiza podstawowa: OR=1,79 [95%CI: 1,01; 3,19]). Występował również korzystny trend w przypadku innych wyników odpowiedzi w przypadku elranatamabu. Skorygowany wskaźnik  $\geq$  CR był liczbowo wyższy w przypadku elranatamabu niż teklistamabu (43% w porównaniu z 39%), chociaż wyniki nie były istotne statystycznie.

Ponadto elranatamab wiązał się z większym prawdopodobieństwem utrzymania odpowiedzi, co potwierdza ważony HR dla DoR wynoszący 0,64 w porównaniu z teklistamabem. W przeciwieństwie do PFS i OS, wskaźniki odpowiedzi dla elranatamabu i teklistamabu opierały się na podobnych czasach obserwacji (~14 miesięcy).

Elranatamab wiązał się z dłuższym przeżyciem niż teklistamab, przy czym współczynniki ryzyka przemawiały na korzyść elranatamabu w odniesieniu do PFS (HR=0,59 [95%CI: 0,39; 0,89];  $p = 0,01$ ) i OS (HR=0,66 [95%CI: 0,42; 1,03];  $p = 0,07$ ).

Podsumowując, w analizie MAIC elranatamab wykazał znacząco lepszy obiektywny wskaźnik odpowiedzi i przeżycie wolne od progresji (PFS) niż teklistamab, a liczbowo lepszą całkowitą odpowiedź, czas trwania odpowiedzi i całkowite przeżycie (OS). Wyniki te sugerują, że elranatamab jest skuteczną opcją leczenia pacjentów z TCE/R MM.

### Zaktualizowane wyniki MAIC dla ELR vs TEC - doniesienie konferencyjne<sup>28</sup>

W ramach doniesienia konferencyjnego przedstawiono zaktualizowane wyniki MAIC dla ELR vs TEC, uwzględniające dane dotyczące długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa elranatamabu oparte na medianie obserwacji wynoszącej 17,6 miesiąca (z Tomassen 2023).

Dane indywidualne pacjentów (ang. *individual patient data*, IPD) z badania MagentisMM-3 (17,6-miesięczny okres obserwacji, kohorta chorych nieleczonych wcześniej BCMA, N=123) zostały ponownie ważone, aby dopasować je do opublikowanych danych z badania MajesTEC-1 (ok. 23-miesięczny okres obserwacji, N=165). Kryteria włączenia były podobne, jednakże w badaniu MagentisMM-3 prawie wszyscy chorzy poza wcześniejszą ekspozycją na trzy klasy leków (ang. *triple-class exposed*, TCE) mieli również potrójną oporność na trzy klasy leków (ang. *triple-class refractory*, TCR; 96,7%), podczas gdy w badaniu MajesTEC-1 chorych z potrójną opornością było ok. 80%. Ponadto badanie MajesTEC-1 wykluczało pacjentów ze stanem sprawności ECOG  $>1$  (dlatego pacjenci ze stanem sprawności ECOG = 2 w badaniu MM-3 zostali usunięci z analizy - n=7).

Aby uwzględnić różnice między badaniami, pacjentów z badania MagentisMM-3 ponownie ważono, aby dopasować ich do charakterystyki początkowej pacjentów z badania MajesTEC-1. Dostosowano tę samą listę zmiennych, co w poprzedniej publikacji MAIC, w tym wiek, płeć

<sup>28</sup> Hlavacek P, et al. UPDATED RESULTS OF A MATCHING-ADJUSTED INDIRECT COMPARISON OF ELRANATAMAB VERSUS TECLISTAMAB IN PATIENTS WITH TRIPLE-CLASS EXPOSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA. EHA Library. Hlavacek P. 06/13/2024; 420064; P1977.

(dotyczy tylko OS), medianę czasu od diagnozy, stadium choroby według *International Staging System*, cytogenetykę wysokiego ryzyka, chorobę pozaszpikową, liczbę poprzednich linii terapii, skalę *Eastern Cooperative Oncology Group* i stan ekspozycji/oporności na 5 grup leków. Przeprowadzono analizę wrażliwości, w której losowa próbka obserwacji w MagentisMM-3 przypisywała (imputacja) brakujące wartości skorygowanych cech charakterystyki początkowej dla ELR.

Niezakotwiczone analizy MAIC przeprowadzono zgodnie z kodem podanym w *National Institute for Health and Care Excellence Decision Support Unit 18*<sup>29</sup>. Wyniki skuteczności obejmowały czas trwania odpowiedzi (DoR), przeżycie wolne od progresji (PFS) i przeżycie całkowite (OS). Ponadto w analizach uwzględniono również wyniki skuteczności u pacjentów, którzy osiągnęli co najmniej odpowiedź całkowitą (CR) lub wyższą. Wyniki przedstawiono w postaci HR z 95% przedziałami ufności (CI).

### Wyniki

Dla wszystkich punktów końcowych z wyjątkiem OS, efektywny rozmiar próby po dopasowaniu (ESS) dla ELR wynosił 75 w scenariuszu podstawowym i 89 w analizie wrażliwości. Dla OS, ESS wyniosły odpowiednio 73 i 87.

W porównaniu z TEC, stosowanie ELR wiązało się ze znacząco dłuższym PFS (HR = 0,55 [95%CI: 0,37; 0,83],  $p < 0,01$ ) i OS (HR = 0,62 [95%CI: 0,40; 0,95],  $p = 0,03$ ). Pacjenci leczeni ELR mieli liczbowo dłuższy DoR (HR = 0,57 [95%CI: 0,30; 1,05],  $p = 0,07$ ) w porównaniu z tymi, którzy otrzymali TEC (patrz tabela poniżej). Wśród pacjentów, u których osiągnięto  $\geq$ CR, stosowanie ELR wiązało się ze znacząco dłuższym PFS (HR=0,16 [95%CI: 0,05; 0,53],  $p < .01$ ), a DoR (HR=0,16 [0,05, 0,51],  $p < .01$ ) i liczbowo dłuższym OS (HR=0,41 [95%CI: 0,13; 1,29],  $p = .13$ ) w porównaniu z TEC (patrz tabela poniżej).

**Tab. 18. DOR, PFS i OS - wyniki analizy MAIC dla porównania elranatamabu vs teklistamabu.**

Punkt końcowy	Wszyscy pacjenci nieleczeni wcześniej BCMA			Pacjenci nieleczeni wcześniej BCMA, którzy osiągnęli odpowiedź CR lub lepszą		
	ESS (n)	HR (95%CI)	p	ESS (n)	HR (95%CI)	p
<b>DOR</b>						
porównanie bez korekty	116	0,65 (0,39; 1,08)	0,09	45	<b>0,26 (0,09; 0,73)</b>	<b>0,01</b>
MAIC - analiza podstawowa	75	0,57 (0,30; 1,05)	0,07	31	<b>0,16 (0,05; 0,51)</b>	<b>&lt;0,01</b>
MAIC - analiza wrażliwości	89	0,62 (0,35; 1,10)	0,10	38	<b>0,19 (0,06; 0,59)</b>	<b>&lt;0,01</b>
<b>PFS</b>						
porównanie bez korekty	116	0,78 (0,56; 1,09)	0,14	45	<b>0,26 (0,09; 0,75)</b>	<b>0,01</b>

<sup>29</sup> Phillippo D, Ades T, Dias S, et al. NICE DSU technical support document 18: methods for population-adjusted indirect comparisons in submissions to NICE. NICE Decision Support Unit. Sheffield: University of Sheffield; 2016. p. 82.

Punkt końcowy	Wszyscy pacjenci nieleczeni wcześniej BCMA			Pacjenci nieleczeni wcześniej BCMA, którzy osiągnęli odpowiedź CR lub lepszą		
	ESS (n)	HR (95%CI)	p	ESS (n)	HR (95%CI)	p
MAIC - analiza podstawowa	75	0,55 (0,37; 0,83)	<0,01	31	0,16 (0,05; 0,53)	<0,01
MAIC - analiza wrażliwości	89	0,59 (0,40; 0,86)	0,01	38	0,19 (0,06; 0,60)	0,01
<b>OS</b>						
porównanie bez korekty	116	0,98 (0,70; 1,38)	0,91	45	0,68 (0,25; 1,85)	0,45
MAIC - analiza podstawowa	73	0,62 (0,40; 0,95)	0,03	30	0,41 (0,13; 1,29)	0,13
MAIC - analiza wrażliwości	87	0,71 (0,48; 1,06)	0,10	36	0,49 (0,17; 1,43)	0,19

Wartości pogrubione oznaczają istotność statystyczną. Ponieważ zmienne bazowe wśród pacjentów, którzy osiągnęli CR+ dla TEC nie były dostępne, wagi zawsze generowano poprzez dopasowanie całej populacji ELR do całej populacji TEC. ESS raportowany dla pacjentów, którzy osiągnęli CR, obliczano wśród pacjentów z odpowiedzią CR+.

### Podsumowanie

Zgodnie z wynikami analizy MAIC, ELR wykazał istotnie dłuższe OS i PFS w porównaniu do TEC oraz liczbowo dłuższy DoR. Wśród pacjentów, którzy osiągnęli  $\geq$ CR, ELR wykazał istotnie dłuższe PFS i DoR. Wyniki te sugerują, że ELR jest skuteczną opcją leczenia pacjentów z TCE MM.

Wyniki aktualizacji potwierdzają korzyści wcześniej opublikowanej analizy MAIC (korzyści te są nawet większe zgodnie ze zaktualizowanymi wynikami).

## 3 Uwaga nr 3

*Jedno z kryteriów wykluczenia publikacji obejmowało „badania, dla których wyniki dostępne są jedynie w postaci doniesień konferencyjnych a nie pełnotekstowej publikacji”. Jednakże do analizy włączono doniesienia konferencyjne, które nie spełniają ustalonych kryteriów włączenia i wyłączenia (§ 4 ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia).*

### ODPOWIEDŹ:

Do analizy włączono doniesienia konferencyjne do badań MagnetisMM-3 (patrz Tab. 57 w rozdz. 14.2) i LocoMMotion (patrz Tab. 58 w rozdz. 14.2). Obydwa badania zostały opublikowane w postaci pełnotekstowej (odpowiednio publikacja Lesokhin 2023<sup>30</sup> i Mateos

<sup>30</sup> 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.

2022<sup>31</sup>), zatem włączone doniesienia konferencyjne dotyczą badań, dla których wyniki nie są dostępne tylko w postaci doniesień konferencyjnych, ale i w ramach publikacji pełnotekstowych.

## 4 Uwaga nr 4

*W przedstawionym zestawieniu wyników skuteczności nie uwzględniono wszystkich wyników dla punktów końcowych, zawartych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego (m.in. PRO) (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia).*

### ODPOWIEDŹ:

Odpowiedź na powyższą uwagę jest utrudniona w związku z niewskazaniem, jakich parametrów konkretnie dotyczy uwaga. Ponadto nie ma wymogu przedstawiania wszystkich wyników badań w ramach AK (m.in. nieprzedstawiane są zazwyczaj w ramach analiz klinicznych wyniki laboratoryjne czy zdarzenia niepożądane występujące poniżej określonej częstości). W złożonej analizie klinicznej przedstawiono wszystkie istotne w danej chorobie wyniki (nie przedstawiane są np. wyniki dotyczące subpopulacji niestanowiących przedmiot analizy, w tym dla kohorty B z badania MagnetisMM-3<sup>32</sup>). Mimo to poniżej przedstawiamy **dotatkowo** uzupełnienie tabelaryczne o zidentyfikowane w ramach publikacji głównych punkty końcowe (badanie MagnetisMM-3 - Lesokhin 2023<sup>33</sup> i Mohty 2024<sup>34</sup>, badanie LocoMMotion - Mateos 2022<sup>35</sup> i Mateos 2024<sup>36</sup>). Poza tym uzupełniamy również dane o

---

<sup>31</sup> 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." *Leukemia* 36(5): 1371-1376.

<sup>32</sup> 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.

<sup>33</sup> 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.

<sup>34</sup> Mohty, M., et al. (2024). "Impact of elranatamab on quality of life: Patient-reported outcomes from MagnetisMM-3." *British Journal of Haematology*.

<sup>35</sup> 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." *Leukemia* 36(5): 1371-1376.

<sup>36</sup> 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.

najnowsze wyniki z badania MagnetisMM-3 - Mohty 2024 abstrakt konferencyjny i Mohty 2024 plakat konferencyjny oraz Tomasson 2024 letter.<sup>37,38,39</sup>

### Wyniki PRO

W analizie klinicznej przedstawiono wyniki zgłaszane przez pacjenta (PROs), dotyczące jakości życia i objawów choroby w rozdz. 5.5 – dla badania MagnetisMM-3 w oparciu o publikację pełnotekstową Mohty 2024 a dla badania LocoMMotion w oparciu o 2 doniesienia konferencyjne (Delforge 2022a, Delforge 2022b) i publikację pełnotekstową Mateos 2024.

W przypadku badania MagnetisMM-3 pominięto jedynie wyniki dla kohorty B, ponieważ nie odpowiada polskim warunkom, w których terapie ukierunkowane na BMCA nie są refundowane (a zatem i szeroko stosowane).

W przypadku badania LocoMMotion pominięto przedstawione w Delforge 2022a i Delforge 2022b wyniki zaobserwowane w trakcie kolejnych linii leczenia po SoC, niestanowiące przedmiotu analizy oraz wyniki dla subpopulacji hiszpańskiej z publikacji Mohty 2024. Wyniki uzupełniono jednakże o część wyników dotyczących okresu leczenia SoC – patrz tabela poniżej.

**Tab. 19. Uzupełnione wyniki PRO z badania LocoMMotion dla krótszego okresu obserwacji (mediana 11 mies.), dostępne w postaci doniesień konferencyjnych (Delforge 2022a, Delforge 2022b).\***

Punkt końcowy	LocoMMotion - koszyk, N=172
Ukończenie kwestionariusza przez pacjentów podczas leczenia SoC	75,6%, N=248**
Objawy bólowe - brak znaczącej poprawy (tj. o min 10 pkt)	
- w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia	62%
- w trakcie całego okresu leczenia	55%
Średnia zmiana LS dla wyniku bólu u pacjentów, u których uzyskano bardzo dobrą częściową odpowiedź i lepszą odpowiedź podczas leczenia SoC	-14,9 (95%CI: -22,9; -7,0)

LS - liczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. *least squares*); \* pominięto przedstawione w Delforge 2022a i Delforge 2022b wyniki zaobserwowane w trakcie kolejnych linii leczenia po SoC, niestanowiące przedmiotu analizy (oraz wyniki dla subpopulacji hiszpańskiej z publikacji Mohty 2024); \*\* z kolei zgodnie z wynikami z Mohty 2024 (mediana obserwacji wynoszącej ponad 26 mies.) średni *compliance* w odniesieniu do wyników PRO wyniósł 87% (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20, EQ-5D-5L).

Uzupełnienie wyników badania MagnetisMM-3 zebrano w poniższej tabeli.

<sup>37</sup> Mohty M, et al. Long-Term Survival After Elranatamab Monotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: MagnetisMM-3. Presented at the EHA2024 Hybrid Congress, June 13-16, 2024, Madrid, Spain & Online. P932 (dostępny na stronie <https://pfizermedical.pfizerpro.com/>).

<sup>38</sup> Mohty M, et al. LONG-TERM SURVIVAL AFTER ELRANATAMAB MONOTHERAPY IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA (RRMM): MAGNETISMM-3. HemaSphere 2024;8(S1):P932 (dostępny na stronie <https://library.ehaweb.org/eha>).

<sup>39</sup> Tomasson MH et al. Long-term survival and safety of elranatamab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: Update from the MagnetisMM-3 study. HemaSphere 2024 8:7 Article Number e136.

Tab. 20. Uzupełnione wyników badania MagnetisMM-3 (Lesokhin 2023).

Punkt końcowy	MagnetisMM-3 - ELR, N=123
Czas do wystąpienia zdarzenia według badacza zgodnie z kryteriami IMWG*	
mediana czasu do odpowiedzi (zakres), mies.	1,05 (0,89-15,67), N=73
czas trwania odpowiedzi, mediana (95%CI), mies.	NE (NE; NE), N=73
- odsetek po 15 miesiącach (95%CI)	68,4% (55,2%; 78,5%)
czas trwania odpowiedzi CR lub lepszej, mediana (95%CI), mies.	NE (NE; NE), N=41
- odsetek po 9 miesiącach (95%CI)	80,1% (60,5%; 90,6%)
mediana PFS (95%CI), mies.	13,4 (9,2; NE), N=123
- odsetek po 15 miesiącach (95%CI)	48,2% (38,5%; 57,2%)
Obwodowa neuropatia**, n (%)	dysfunkcja ruchowa 21 (17,1%) i neuropatia czuciowa 17 (13,8%), N=123

\* w AK podano wyniki bardziej obiektywnej oceny, tj. wg BICR; \*\* wystąpiła u mniej niż 20 % chorych, dlatego nie podano jej w AK.

Uzupełnienie wyników skuteczności badania LocoMMotion o punkty końcowe nieanalizowane w AK zebrano w poniższej tabeli. Mediana czasu do następnego leczenia (ang. *time to next treatment*, TTNT) była krótka – 5,2 miesiąca [95% CI, 4,4-6,0].

Tab. 21. Uzupełnione wyników skuteczności badania LocoMMotion (Mateos 2024).

Punkt końcowy	LocoMMotion - koszyk, N=248
Odpowiedź minimalna	14 (5,6)
Choroba stabilna	78 (31,5)
Choroba progresująca	43 (17,3)
Nie do oszacowania	34 (13,7)
Mediana czasu do następnego leczenia (95%CI), mies.	5,2 (4,4; 6,0)

Uzupełnienie wyników bezpieczeństwa badania LocoMMotion zebrano w poniższej tabeli. Należy zauważyć, że w AK analizowano głównie punkty końcowe dające możliwość porównania wyników z badaniem MagnetisMM-3 (w ocenie bezpieczeństwa 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).

Tab. 22. Uzupełnienie wyników bezpieczeństwa badania LocoMMotion (Mateos 2022).

Punkt końcowy*	LocoMMotion - koszyk, N=248	
	Każdy stopień nasilenia	Stopnia $\frac{3}{4}$
<b>Hematologiczne TEAE**</b>		
Leukopenia	18 (7,3)	12 (4,8)
<b>Niehematologiczne TEAE***</b>		
Zaburzenia układu nerwowego	49 (19,8)	8 (3,2)



Punkt końcowy*	LocoMMotion - koszyk, N=248	
n (%)	Każdy stopień nasilenia	Stopnia $\frac{3}{4}$
Astenia	23 (9,3)	2 (0,8)
Obrzęk obwodowy	19 (7,7)	1 (0,4)
Zaparcia	14 (5,6)	0
Wymioty	14 (5,6)	2 (0,8)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	31 (12,5)	9 (3,6)
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej		
- ból pleców	20 (8,1)	4 (1,6)
- ból stawów	15 (6,0)	3 (1,2)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
- duszność	28 (11,3)	6 (2,4)
Nieprawidłowości w wynikach badań	25 (10,1)	6 (2,4)
Zaburzenia psychiatryczne	22 (8,9)	3 (1,2)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	22 (8,9)	13 (5,2)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	21 (8,5)	6 (2,4)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	20 (8,1)	1 (0,4)
Zaburzenia serca	18 (7,3)	9 (3,6)
Zaburzenia naczyniowe	18 (7,3)	7 (2,8)

\* pominięto TEAE o maksymalnym nasileniu (już rozpatrywane jest TEAE  $\frac{3}{4}$  stopnia); \*\* nie zaobserwowano żadnych niehematologicznych TEAE w stopniu  $\frac{3}{4}$  z częstością  $\geq 10\%$ ; \*\*\* drugie pierwotne nowotwory złośliwe zgłoszono u 6 pacjentów.

Cytopenię stopnia  $\frac{3}{4}$  zgłoszono u 85 (34,3%) pacjentów; jednak gdy częstość występowania tego TEAE wyprowadzono z danych laboratoryjnych, cytopenię stopnia  $\frac{3}{4}$  zaobserwowano u 158 (64,8%) pacjentów (patrz tabela poniżej). Ta dwukrotna rozbieżność między zgłoszonymi zdarzeniami niepożądanymi cytopenii a toksycznościami wyprowadzonymi z danych laboratoryjnych sugeruje, że w badaniu LocoMMotion ogólnie nie doszacowano liczby zdarzeń niepożądanych.

Tab. 23. Uzupełnienie wyników bezpieczeństwa badania LocoMMotion - cytopeniczne TEAE (Mateos 2022).

Punkt końcowy	Zgłoszone łącznie w badaniu LocoMMotion, N=248		W oparciu o dane laboratoryjne w trakcie terapii SoC w badaniu LocoMMotion (N=244)
	Każdy stopień nasilenia	Stopnia $\frac{3}{4}$	
<b>Cytopeniczne TEAE łącznie</b>	<b>106 (42,7)</b>	<b>85 (34,3)</b>	<b>158 (64,8)</b>
anemia	64 (25,8)	27 (10,9)	46 (18,9)
trombocytopenia	57 (23,0)	44 (17,7)	76 (31,1)
neutropenia	39 (15,7)	33 (13,3)	62 (25,4)
leukopenia	18 (7,3)	12 (4,8)	58 (23,8)

Punkt końcowy	Zgłoszone łącznie w badaniu LocoMMotion, N=248		W oparciu o dane laboratoryjne w trakcie terapii SoC w badaniu LocoMMotion (N=244)
	Każdy stopień nasilenia	Stopnia $\frac{3}{4}$	
limfopenia	16 (6,5)	14 (5,6)	97 (39,8)

### Najnowsze wyniki z badania MagnetisMM-3

Poniżej uzupełniamy dane kliniczne o najnowsze wyniki z badania MagnetisMM-3 (Mohty 2024 abstrakt konferencyjny i Mohty 2024 plakat konferencyjny oraz Tomasson 2024 letter) dla kohorty A.

Doniesienia konferencyjne Mohty 2024 dotyczą daty odcięcia z 7-go stycznia 2024 r.<sup>40</sup> (około 24 mies. po podaniu dawki początkowej ostatniemu pacjentowi), podczas gdy Tomasson 2024 dotyczy daty odcięcia ze 26-go marca 2024 r.<sup>41</sup> (około 26 mies. po podaniu dawki początkowej ostatniemu pacjentowi).

### Analiza skuteczności

Poniżej zestawiono wyniki z przedłużonej obserwacji z badania MagnetisMM-3.

**Tab. 24. Wyniki z badania MagnetisMM-3 z przedłużonej obserwacji - analiza skuteczności.**

Punkt końcowy	MagnetisMM-3 - ELR, N=123	
	Mohty 2024 abstrakt i plakat	Tomasson 2024 letter
Mediana [95%CI] czasu trwania PFS, mies.	17,2 [9,8; NE] (NR u pacjentów z CR+)	17,2 [9,8; NE]
• PFS w 24 mies.	bd (90,6% [76,9; 96,4] u pacjentów z CR+)	bd
Mediana [95%CI] czasu trwania OS, mies.	24,6 [13,4; NE]	24,6 [13,4; NE]
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR: sCR+CR+VGPR+PR), n (%) [95% CI]	75 (61,0%)	75 (61,0%)
• Rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR)	20 (16,3%)	bd
• Odpowiedź całkowita (CR)	26 (21,1%)	bd
• Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR)	23 (18,7%)	bd
• Odpowiedź częściowa (PR)	6 (4,9%)	bd
Odsetek odpowiedzi całkowitych (sCR+CR), n (%) [95% CI]	46 (37,4%)	46 (37,4%)

<sup>40</sup> mediana obserwacji 17,6 (zakres 0,2-33,7) mies. wg statystyki opisowej (ang. *descriptive statistics*), tj. ok. 6 mies. od poprzedniej daty odcięcia z Tomasson 2023 (plakat konferencyjny, data odcięcia 11 wrzesień 2023; patrz AK), dla którego mediana obserwacji wynosiła 22,0 [95%CI: 21,6; 22,6] mies. według odwrotnego modelu Kaplana-Meiera (ang. *reverse Kaplan-Meier*) / 17,6 (zakres 0,2-31,1) mies. wg statystyki opisowej

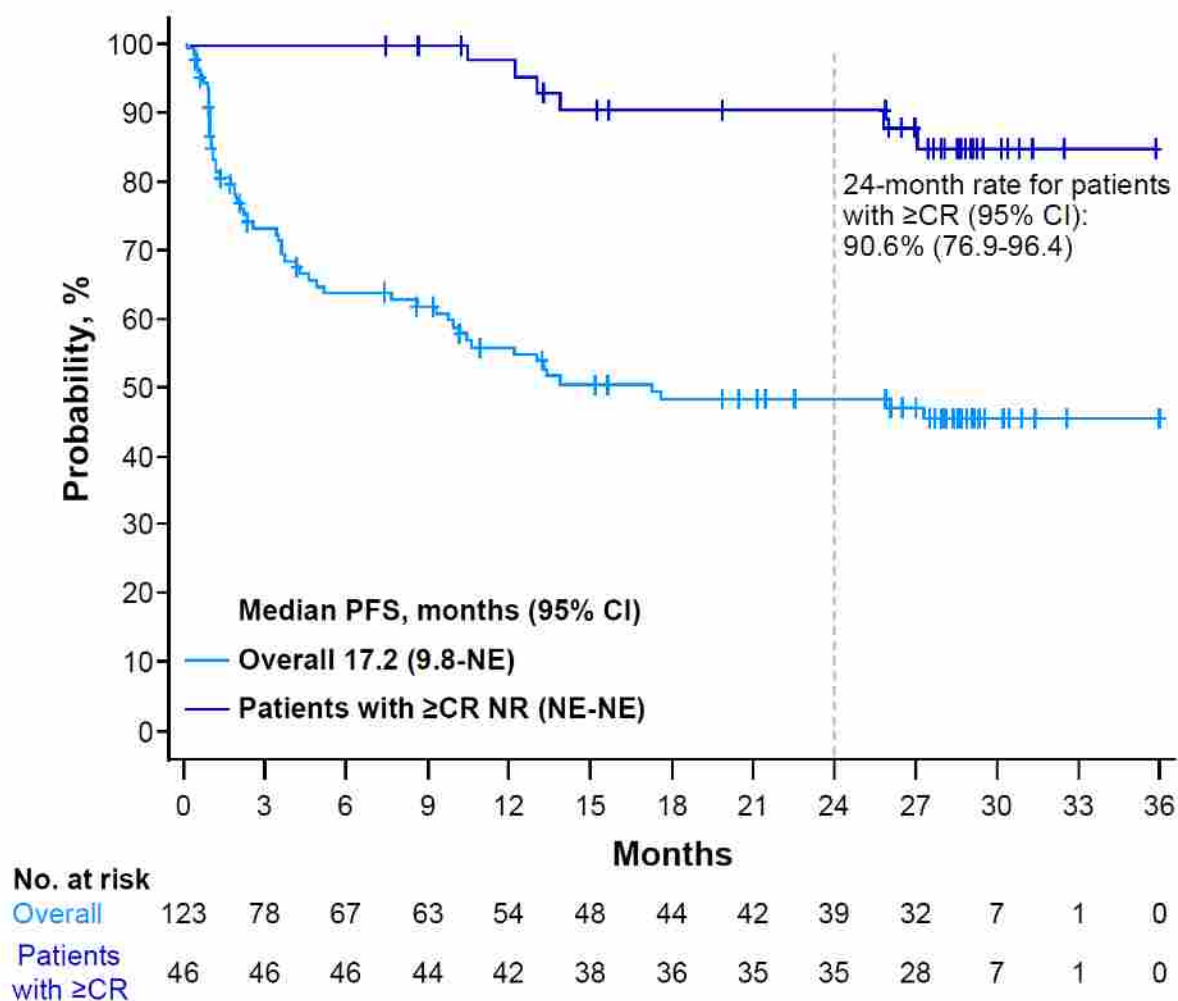
<sup>41</sup> mediana obserwacji 28,4 (95%CI: 28,0; 29,0) mies. oszacowane według odwrotnego modelu Kaplana-Meiera, tj. ok. 2 mies. od daty odcięcia z doniesień konferencyjnych Mohty 2024

MagnetisMM-3 - ELR, N=123		
Punkt końcowy	Mohty 2024 abstrakt i plakat	Tomasson 2024 letter
Czas trwania odpowiedzi (DOR) (miesiące) - mediana [95% CI]	NR (NE, NE)	NR
• Odsetek po 24 miesiącach [95% CI]	66,9% [54,4; 76,7] (87,9% [73,1-94,8] u pacjentów z CR+)	66,9% [54,4; 76,7]
Odsetek ujemnego wyniku MRD, u pacjentów, u których uzyskano CR lub sCR i ocenianych pod kątem MRD, n (%)	28 (90,3%), N=31	bd

### Przeżycie wolne od progresji choroby

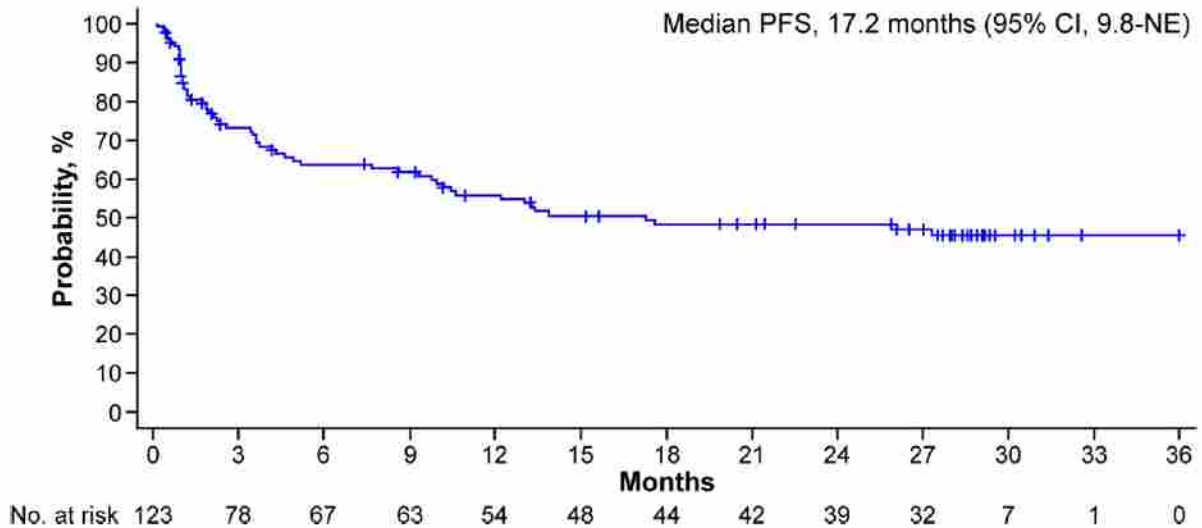
Mediana PFS wynosiła 17,2 [95%CI: 9,8; NE] miesięcy (patrz ryc. poniżej; dotyczy zarówno daty odcięcia z doniesień Mohty 2024, jak i Tomasson 2024; u pacjentów z odpowiedzią całkowitą lub lepszą mediana PFS nie została osiągnięta, a prawdopodobieństwo braku progresji po 2 latach wynosiło 90,6% [95%CI: 76,9; 96,4]; Mohty 2024 plakat).

Ryc. 5. Analiza skuteczności w badaniu MagnetisMM-3 (Mohty 2024 plakat): KM dla przeżycia wolnego od progresji.



CR - odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); NE - nie do oszacowania (ang. *not evaluable*); NR - nie osiągnięto (ang. *not reached*); PFS - przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*).

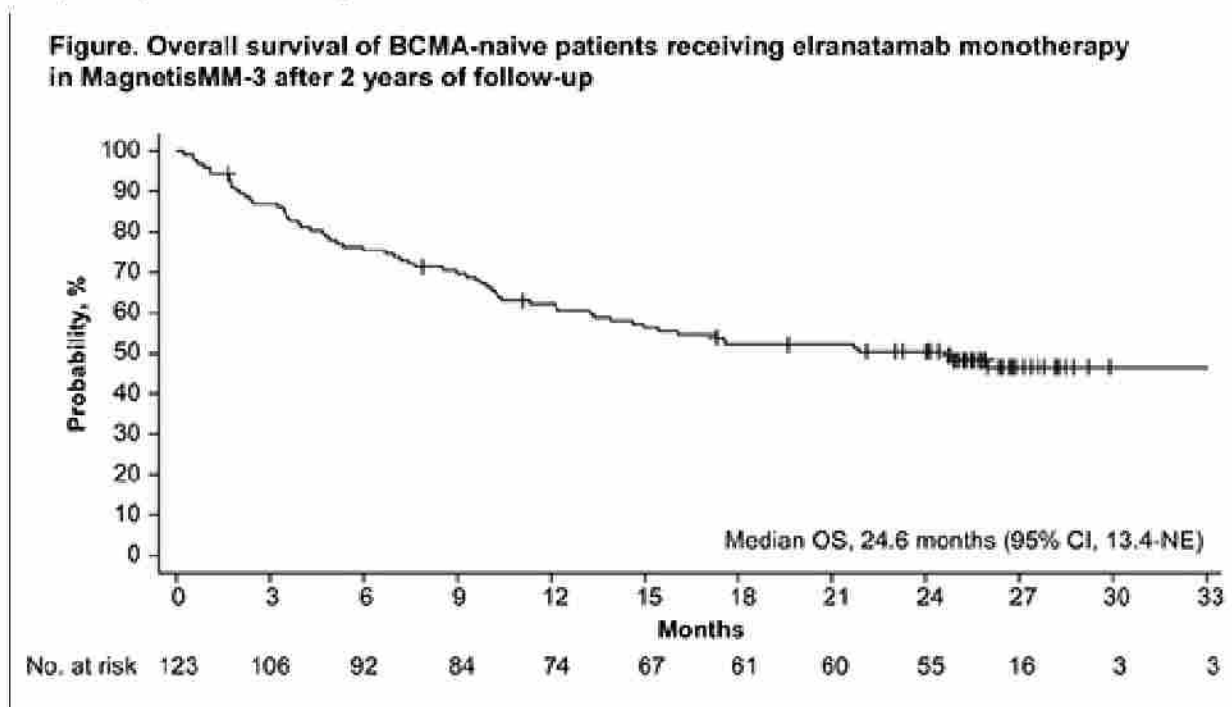
**Ryc. 6. Analiza skuteczności w badaniu MagnetisMM-3 (Tomasson 2024 letter): KM dla przeżycia wolnego od progresji.**



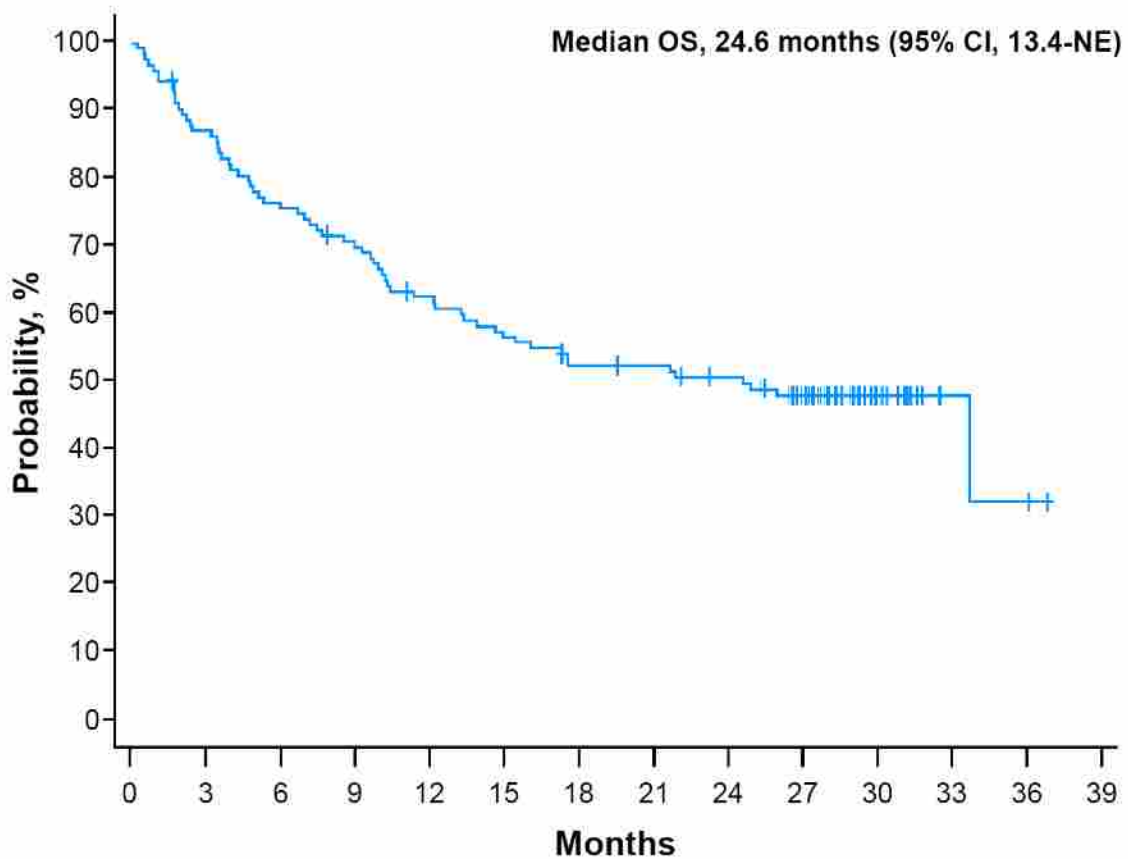
Przeżycie całkowite

Raportowano 4 nowe zgony (2 pacjentów z chorobą będącą przedmiotem badania i 1 pacjent z nieznaną przyczyną i wstrząsem septycznym; Mohty 2024 abstrakt i plakat). Mediana OS wyniosła 24,6 [95%CI: 13,4;NE] mies. (patrz ryc. poniżej; dotyczy zarówno daty odcięcia z doniesień Mohty 2024, jak i Tomasson 2024), przy czym 48,0% pacjentów zostało ocenzone w momencie odcięcia danych (Mohty 2024 abstrakt).

**Ryc. 7. Analiza skuteczności w badaniu MagnetisMM-3 (Mohty 2024 abstrakt): KM dla przeżycia całkowitego.**



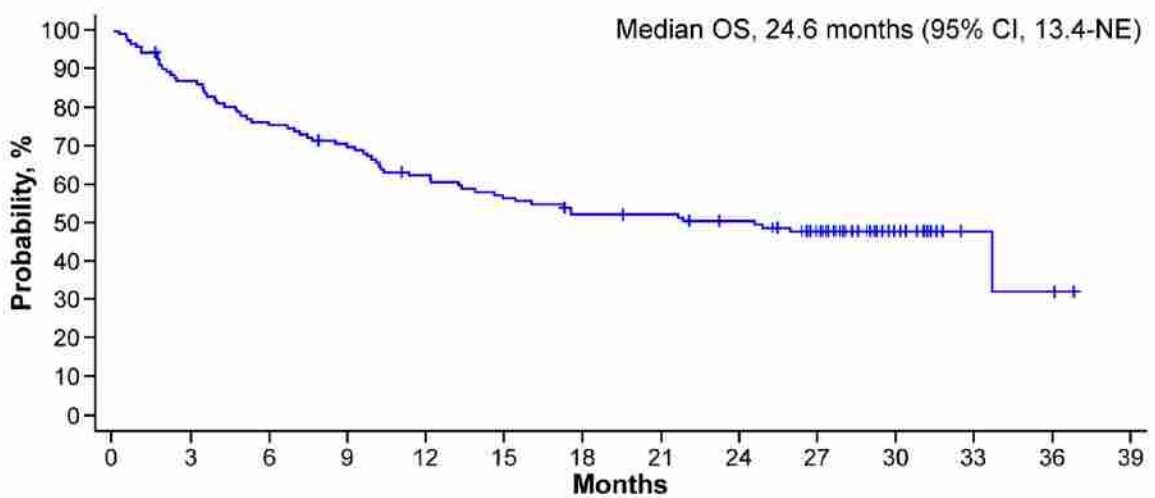
Ryc. 8. Analiza skuteczności w badaniu MagnetisMM-3 (Mohty 2024 plakat): KM dla przeżycia całkowitego.



No. at risk 123 106 92 84 74 67 61 60 56 47 13 3 2 0

NE - nie do oszacowania (ang. *not evaluable*); OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*).

Ryc. 9. Analiza skuteczności w badaniu MagnetisMM-3 (Tomasson 2024 letter): KM dla przeżycia całkowitego.



No. at risk 123 106 92 84 74 67 61 60 56 47 13 3 2 0

### Odsetki odpowiedzi

W przedłużonej obserwacji zarówno ORR (wg BICR - pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu MagnetisMM-3) pozostał na poziomie 61,0%, a odpowiedź całkowita lub lepsza utrzymała się na poziomie 37,4% pacjentów (Mohty 2024 plakat i Tomasson 2024 letter).

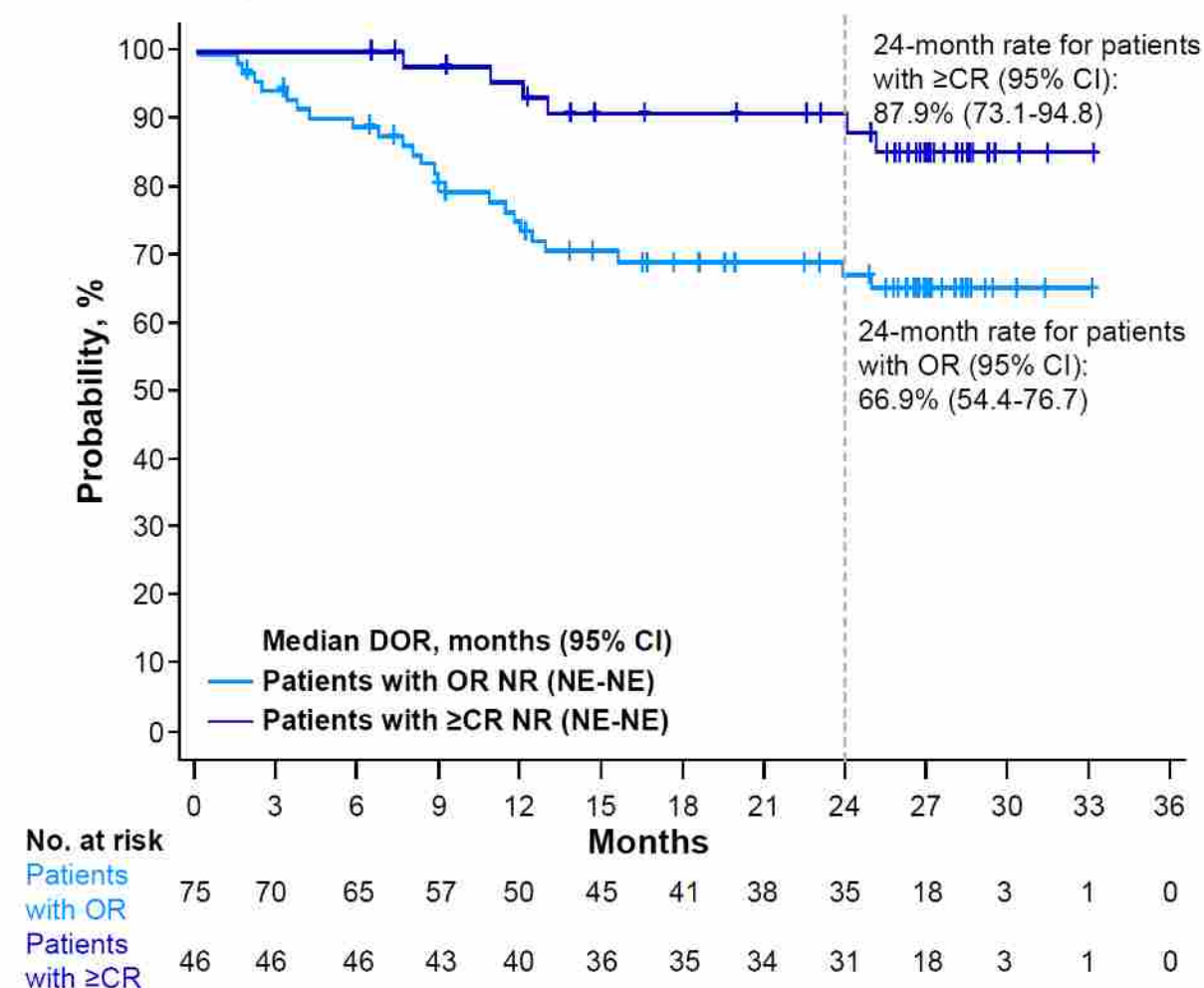
Rygorystyczną odpowiedź całkowitą (sCR), odpowiedź całkowitą (CR) i bardzo dobrą odpowiedź częściową (VGPR) raportowano odpowiednio u: 16,3%, 21,1% i 18,7% pacjentów. Odpowiedź częściowo dalej raportowano u 4,9% chorych (Mohty 2024 plakat).

### Czas trwania odpowiedzi

Mediana DOR nie została osiągnięta (NR [95%CI: NE; NE]) (Mohty 2024 plakat i Tomasson 2024 letter).

Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi po 2 latach wynosiło 66,9% (95% CI, 54,4-76,7) wśród wszystkich pacjentów odpowiadających na leczenie (Mohty 2024 plakat i Tomasson 2024 letter) i 87,9% (95% CI, 73,1-94,8) u pacjentów z CR lub lepszą (Mohty 2024 plakat).

Ryc. 10. Analiza skuteczności w badaniu MagnetisMM-3 (Mohty 2024 plakat): KM dla czasu trwania odpowiedzi.



CR - odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); DOR - czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*); NE - nie do oszacowania (ang. *not evaluable*); NR - nie osiągnięto (ang. *not reached*); OR - odpowiedź obiektywna (ang. *objective response*).

Odsetek ujemnego wyniku w zakresie minimalnej choroby resztkowej

U pacjentów z odpowiedzią całkowitą lub lepszą, u których można było przeprowadzić ocenę MRD (N=31) na poziomie progowym  $10^{-5}$ , odsetek ujemnego wyniku w zakresie minimalnej choroby resztkowej (MRD) wynosił 90,3%.

**Analiza bezpieczeństwa**

Nie zaobserwowano żadnych nowych sygnałów bezpieczeństwa w przedłużonym okresie obserwacji (zarówno w przypadku doniesień Mohty 2024, jak i Tomasson 2024).

Zgodnie z doniesieniami Mohty 2024, w kolejnych 6 mies. od poprzedniej daty odcięcia raportowano 4 nowe zgony (2 pacjentów z chorobą będącą przedmiotem badania i 1 pacjent z nieznaną przyczyną i wstrząsem septycznym).

5 (4,1%) pacjentów miało drugie pierwotne nowotwory złośliwe (ang. *secondary primary neoplasms*, SPM) - wszystkie były płaskonabłonkowymi rakami skóry<sup>42</sup> (nie zaobserwowano hematologicznych SPM; wszyscy 5 pacjentów z SPM otrzymywało wcześniej lenalidomid i przeszczep komórek macierzystych; doniesienia Mohty 2024).

Hematologiczne działania niepożądane u  $\geq 25\%$  (dowolny stopień, maksymalnie 3/4) populacji pacjentów obejmowały neutropenię (49,6%, 49,6%), anemię (48,8%, 37,4%), trombocytopenię (31,7%, 23,6%) i limfopenię (26,8%, 25,2%), tj. bez zmian w odniesieniu do wyników Tomasson 2023 plakat opisanych w AK. Inne interesujące działania niepożądane obserwowane u pacjentów obejmowały zakażenia (70,7%; 42,3% maksymalnie 3/4 stopnia; 6,5% stopnia 5), zespół uwalniania cytokin (57,7%; wszystkie stopnia  $\leq 2$ ) i neurotoksyczność związana z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (4,9%; wszystkie stopnia  $\leq 2$ ) (CRS i ICANS bez zmian w odniesieniu do wyników Tomasson 2023 plakat opisanych w AK; Tomasson 2024).

**Tab. 25. Wyniki z badania MagnetisMM-3 z przedłużonej obserwacji - analiza bezpieczeństwa.**

	MagnetisMM-3 - ELR, N=123
Punkt końcowy	Tomasson 2024 letter*
Hematologiczne ZN**	
anemia	60 (48,8)
neutropenia	61 (49,6)
trombocytopenia	39 (31,7)
limfopenia	33 (26,8)
Hematologiczne ZN $\frac{3}{4}$ stopnia	
anemia	46 (37,4)
neutropenia	61 (49,6)
trombocytopenia	29 (23,6)
limfopenia	31 (25,2)
AESI	

<sup>42</sup> Wg Mohty 2024 plakat (wg Mohty 2024 abstrakt 3 z rakiem płaskonabłonkowym (SCC) skóry, 1 z SCC i 1 ze złośliwym nowotworem ucha zewnętrznego).

	MagnetisMM-3 - ELR, N=123
<b>Punkt końcowy</b>	<b>Tomasson 2024 letter*</b>
zakażenia	70,7%
CRS / ICANS	57,7%^ / 4,9%^
<b>AESI ¾ stopnia</b>	
zakażenia	42,3%^
CRS / ICANS	0/ 0

\* Mohty 2024: u 5 (4,1%) wystąpiły SPM; \*\* wymieniono hematologiczne ZN obserwowane u  $\geq 25\%$  pacjentów; ^ wszystkie stopnia  $\leq 2$ ; ^^ stopnia 5 u 6,5% pacjentów.

## Podsumowanie

Zgodnie z wynikami po ponad 2 latach po podaniu dawki początkowej ostatniemu pacjentowi elranatamab nadal wykazywał głębokie i trwałe odpowiedzi u pacjentów nieleczonych wcześniej BCMA. Ponadto nie zaobserwowano żadnych nowych sygnałów nt. bezpieczeństwa. Chociaż potrzebny jest dłuższy okres obserwacji, zaobserwowano niewiele SPM (<5%; wszystkie/ głównie raki płaskonabłonkowe). Nie zgłoszono żadnych hematologicznych SPM.

Podsumowując, w długofalowym okresie obserwacji stosowanie elranatamabu w monoterapii związane jest z jeszcze lepszymi wynikami w odniesieniu do przeżycia pacjentów niż w krótszych okresach, bez nowych sygnałów nt. bezpieczeństwa. Pomimo populacji pacjentów w badaniu MagnetisMM-3 z chorobą oporną na leczenie i z wysokim odsetkiem chorych ze złymi cechami prognostycznymi, mediana PFS wynosząca 17,2 miesiąca i mediana OS wynosząca 24,6 miesiąca obserwowane w przedłużonej obserwacji są wysokie.

## 5 Uwaga nr 5

*Nie przedstawiono alertów bezpieczeństwa pochodzących z bazy FDA FAERS (§ 4 ust. 3 pkt 7 Rozporządzenia).*

ODPOWIEDŹ:

Uzupełnienie rozdz. 9.3 AKL przedstawiono poniżej w formie tabelarycznej.

**Tab. 26. Elranatamab - zgłoszenia zdarzeń niepożądanych w bazie FAERS.**

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień*
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	138/8/146
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	51/18/69
Zaburzenia układu nerwowego	49/15/64
Zaburzenia układu immunologicznego	48/12/60
Nieprawidłowe wyniki badań	30/4/34
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	25/2/27
Choroby nowotworowe	17/8/25
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	19/3/22



Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień*
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	16/6/22
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	14/2/16
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	11/3/14
Zaburzenia naczyniowe	12/0/12
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	7/1/8
Zaburzenia serca	7/1/8
Zaburzenia oka	6/2/8
Zaburzenia nerek i układu moczowego	6/2/8
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	5/3/8
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	6/0/6
Zaburzenia psychiczne	0/3/3
Sytuacje społeczne	0/0/0
<b>Łącznie</b>	<b>302/57/359</b>

FAERS - System zgłaszania zdarzeń niepożądanych do FDA (ang. *FDA Adverse Event Reporting System*, FAERS); \* wyszukiwanie dla elranatamab (szukanie po substancji)/ dla elranatamab-bcmm (szukanie po substancji)/ łącznie elranatamab i elranatamab-bcmm (szukanie po produkcie Elrexio). Stan na 04.09.2024 r.

## IV. W ramach analizy ekonomicznej (AE)

### 1 Uwaga nr 1

Strategia wyszukiwania w systemie bazy MEDLINE (PubMed) oraz bazy the Cochrane Library przedstawiona przez Wnioskodawcę uwzględnia jedynie analizę wydajności kosztów (ang. cost-benefit analysis, CBA) (§ 5 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).

#### ODPOWIEDŹ:

Użyte strategie to strategie używane do tej pory bez zastrzeżeń ze strony AOTMiT w innych zleceniach (np. dla EloPd - Zlecenie nr 44/2022<sup>43</sup>), niemniej jednak dodano zapytania dotyczące 'Cost-Effectiveness Analysis' w bazach PubMed i the Cochrane Library (patrz tabele poniżej). Nie zmienia to wyników przeglądu (dalej brak trafień).

Tab. 27. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla elranatamabu w monoterapii w systemie bazy MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 07.09.2024 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Cost-Effectiveness Analysis [MH]	1 000
#2	Costs and cost analysis [MH]	272 866
#3	Cost allocation [MH]	2 019
#4	Cost-benefit analysis [MH]	95 571
#5	Cost control [MH]	34 343
#6	Cost savings [MH]	12 878
#7	Cost of illness [MH]	35 168
#8	Cost sharing [MH]	4 874
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	272 866
#10	elranatamab [tw]	35
#11	#9 AND #10	0

Tab. 28. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla elranatamabu w monoterapii w systemie bazy the Cochrane Library z datą odcięcia 07.09.2024 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor: [Costs and Cost Analysis] explode all trees	134
#2	MeSH descriptor 'Costs and cost analysis' explode all trees	16 658
#3	MeSH descriptor 'Cost allocation' explode all trees	8
#4	MeSH descriptor 'Cost-benefit analysis' explode all trees	11 546
#5	MeSH descriptor 'Cost control' explode all trees	818

<sup>43</sup> <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7728-44-2022-zlc?highlight=WyJzenBpY3pha2EiLCJzenBpY3pha2llbSlsImM5MC1zenBpY3phaylslmM5MC4wLXN6cGlje mFrliwic3pwaWN6YWsiLCJzenBpY3pha293YXRvXHUwMTViXHUwMTA3liwic3pwaWN6YWtvd2Vqll0=>

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#6	MeSH descriptor 'Cost savings' explode all trees	618
#7	MeSH descriptor 'Cost of illness' explode all trees	1191
#8	MeSH descriptor 'Cost sharing' explode all trees	66
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	16 658
#10	elranatamab	19
#11	#9 AND #10	0

## 2 Uwaga nr 2

Wyniki analizy podstawowej (z i bez RSS) odnoszą się do koszyka terapii (SoC), a nie poszczególnych schematów terapeutycznych (§ 5 ust. 2 pkt 1 lit. a i b Rozporządzenia).

### ODPOWIEDŹ:

Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie, wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytozy oraz obecną praktykę kliniczną, jako komparator dla elranatamabu w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytozy u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anti-CD38, z progresją w trakcie lub po ostatniej linii leczenia, wybrano koszyk różnych standardowych terapii stosowanych w analizowanej populacji.

W Polsce na moment składania analizy nie było refundowanych nowych terapii wskazywanych przez wytyczne w leczeniu chorych na późnym etapie RRMM, po ekspozycji na 3 klasy leków (IMiD, PI i CD38Moab). Zgodnie ze strukturą koszyka terapii stosowanych w populacji docelowej w Polsce, określoną w oparciu o badanie ankietowe (przeprowadzone w marcu 2024 r. wśród ekspertów klinicznych zajmujących się na co dzień leczeniem szpiczaka mnogiego), chorych leczona jest w ramach badań klinicznych, schematy chemioterapii spoza programu lekowego a chorych dostaje schematy (9 różnych schematów) refundowane w ramach programu lekowego leczenia szpiczaka. Leki dostępne w programie lekowym nie są jednakże dedykowane chorym po ekspozycji na 3 klasy leków (IMiD, PI i CD38Moab) – 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).

Ponadto zgodnie z odpowiedzią na uwagę III.1 (w oparciu o wnioski z przeprowadzonego przeglądu systematycznego w ramach odpowiedzi na wspomnianą uwagę oraz w ramach Zlecenia nr 101/2023 dla teklistamabu, który w oparciu o to Zlecenie został dopuszczony do refundacji w analogicznym wskazaniu) **brak jest możliwości porównania nowych terapii dedykowanych do stosowania w docelowej populacji z poszczególnymi składowymi koszyka terapii.**

Podsumowując, komparator dla elranatamabu stanowił koszyk standardowych terapii stosowanych w leczeniu szpiczaka a nie poszczególne terapie wchodzące w skład koszyka.

Zgodnie z najnowszym Obwieszczeniem MZ w sprawie listy leków refundowanych od 1 października 2024 r.<sup>44</sup> do refundacji w ramach programu leczenia szpiczaka plazmocytozowego refundowany będzie teklistamab w docelowej populacji chorych. W związku z tym najważniejszym komparatorem dla elranatamabu jest obecnie teklistamabu i dlatego uzupełniono AE o porównanie ELR vs TEC. W tym celu wykorzystano model złożony w ramach wniosku dla porównania ELR z koszykiem terapii (koszty i założenia jak wcześniej; patrz AE) uzupełniony o porównanie z teklistamabem. Nowe parametry przyjęte w związku z przeprowadzeniem tego porównania opisano poniżej.

### Skuteczność

W celu porównania skuteczności elranatamabu z badania MagentisMM-3 ze skutecznością teklistamabu z badania MajesTEC-1<sup>45,46</sup> wykorzystano wyniki niezakotwiczonego porównania pośredniego z dopasowaniem populacji (ang. *matching-adjusted indirect comparison*, MAIC; opis jak w AE). Przeprowadzono je w celu dostosowania potencjalnych różnic w kluczowych cechach wyjściowych pomiędzy badaniami.

### OS

Poniższa tabela zawiera HR skorygowane o MAIC w odniesieniu do przeżycia całkowitego (OS).

**Tab. 29. Wyniki MAIC elranatamabu vs teklistamabu – OS.**

Komparator	HR (95%CI)	Wartość p	Komentarz
Teklistamab	0,66 (0,42; 1,03)	0,07	Przy uwzględnieniu kohorty A MagnetisMM-3

Przeprowadzono testy Schoenfelda, aby ocenić, czy założenie PH zostało spełnione, uzupełnione wykresami hazardu skumulowanego logarytmicznie. Konserwatywnie próg istotności testów Schoenfelda ustalono na wartość p równą 0,1.

**Tab. 30. Wyniki testu Schoenfelda – OS.**

Komparator	Wartość p	Interpretacja
Teklistamab	0,59	Założenie PH jest spełnione

W związku z powyższym dla TEC wykorzystano wyniki skorygowanego MAIC vs ELR a nie indywidualne rozkłady parametryczne.

<sup>44</sup> <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-wrzesnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-pazdziernika-2024-r> [stan na 23.09.2024].

<sup>45</sup> Moreau P, Garfall AL, van de Donk N, et al. Teclistamab in relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2022;387(6):495-505. doi:10.1056/NEJMoa2203478.

<sup>46</sup> Sidana S, Moreau P, Garfall AL, et al. Long-term follow-up from MajesTEC-1 of teclistamab, a B-cell maturation anti-gen (BCMA) × CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *Hemasphere.* 2023;7(Suppl.):e62475d0.

PFS

Poniższa tabela zawiera HR skorygowane o MAIC w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS).

**Tab. 31. Wyniki MAIC elranatamabu vs teklistamabu – PFS.**

Komparator	HR (95%CI)	Wartość p	Komentarz
Teklistamab	0,59 (0,39; 0,89)	0,01	Przy uwzględnieniu kohorty A MagnetisMM-3

Przeprowadzono testy Schoenfelda, aby ocenić, czy założenie PH zostało spełnione, uzupełnione wykresami hazardu skumulowanego logarymicznie. Konserwatywnie próg istotności testów Schoenfelda ustalono na wartość p równą 0,1.

**Tab. 32. Wyniki testu Schoenfelda– PFS.**

Komparator	Wartość p	Interpretacja
Teklistamab	0,78	Założenie PH jest spełnione

W związku z powyższym dla TEC wykorzystano wyniki skorygowanego MAIC vs ELR a nie indywidualne rozkłady parametryczne.

Podsumowanie

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

**Tab. 33. Podsumowanie parametrów skuteczności uwzględnionych w modelu.**

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

\* patrz opis w AE.

Czas trwania leczenia

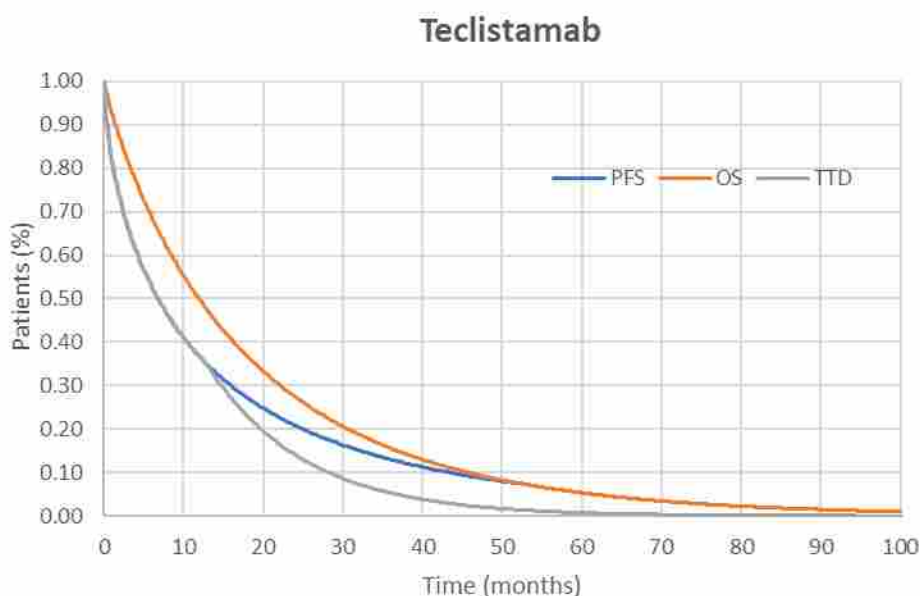
Zgodnie z badaniem MajesTEC-1 (Moreau 2022) mediana czasu leczenia dla TEC wynosi 8,5 miesiąca.

Tab. 34. Mediana TTD dla teklistamabu.

Terapia	Mediana TTD	Źródło
Teklistamab	8,5 mies.	Badanie MajesTEC-1 (mediana TTD wg Moreau 2022)

Na poniższym wykresie przedstawiono krzywe OS, PFS i TTD dla teklistamabu.<sup>47</sup>

Ryc. 11. Krzywe OS, PFS i TTD dla teklistamabu.



### Bezpieczeństwo

Częstość zdarzeń niepożądanych dla teklistamabu przyjęto w oparciu o badanie MajesTEC-1 (Moreau 2022, Sidana 2023).

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

<sup>47</sup> Warto zauważyć, że na wykresie OS jest ograniczone przez ogólną śmiertelność, a PFS jest ograniczone przez OS. TTD jest ograniczone przez PFS.

Tab. 35. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub 4 raportowanych z min 5% częstością dla elranatamabu lub teklistamabu.

Zdarzenia niepożądane (3/4 stopnia)		Elranatamab: MagnetisMM-3	Teklistamab: MajesTEC-1**
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	Anemia	37,4%	37,6%
	Neutropenia	48,8%	65,5%
	Trombocytopenia	23,6%	22,4%
	Limfopenia	25,2%	34,5%
	Leukopenia	■	9,1%
Infekcje i zakażenia	Infekcja	■	21,2%
	Zapalenie płuc	■	12,7%
	Sepsa	■	0,0%
Badania	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	■	0,0%
Zaburzenia metaboliczne i odżywiania	Hipokaliemia	10,6%	4,8%
	Hipofosfatemia	0,8%*	6,1%
Zaburzenia nerek i układu moczowego	Zaburzenia nerek i układu moczowego	■	4,8%
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie	■	5,5%

\* doszło dla ELR w porównaniu do ZN wymienionych w AE dla ELR vs koszyka terapii w związku z raportowaniem u  $\geq 5\%$  dla teklistamabu (źródło dla ELR jak wcześniej w AE, tj. 15-mies. data odcięcia, Pfizer MagnetisMM-3 2023);

\*\* Moreau 2022, Sidana 2023.

Tab. 36. Częstość zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania.

	Teklistamab: MajesTEC-1 (Moreau 2022, Sidana 2023)
CRS 1-2 stopnia	72,1%
CRS 3-4 stopnia	0,6%
Neurotoksyczność 1-2 stopnia	14,5%
Neurotoksyczność 3-4 stopnia	0,6%

### Użyteczności zdrowia

Użyteczności PFS i PPS bez zmian (patrz rozdz. 4.4.6 w AE).

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

Zmniejszenie użyteczności w związku z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych i czas trwania zdarzeń niepożądanych bez zmian, z wyjątkiem median czasu trwania zespołu uwalniania cytokin (ang. *cytokine release syndrome*, CRS) i neurotoksyczności, które dla teklistamabu pochodzą z badania MajesTEC-1 (Moreau 2022).

**Tab. 37. Czas trwania CRS i neurotoksyczności w przypadku teklistamabu.**

	Czas trwania (mediana dni) - MajesTEC-1 (Moreau 2022)
CRS 1-2 stopnia	2,0
CRS 3-4 stopnia	2,0
Neurotoksyczność 1-2 stopnia	7,0
Neurotoksyczność 3-4 stopnia	7,0

Analizowane koszty (patrz rozdz. 4.4.7 AE)

#### Teklistamab - dawkowanie

Dawkowanie teklistamabu przyjęto, zgodnie z najnowszym programem lekowym (patrz Obwieszczenie MZ obowiązujące od 1 października 2024 r.) i Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).<sup>48</sup>

**Tab. 38. Teklistamab – dawkowanie.**

Teklistamab – dawkowanie (Obwieszczenie MZ/ ChPL dla teklistamabu)
<p>Leczenie teklistamabem należy rozpocząć od dawek startowych 0,06 mg/kg m.c.* (dzień 1. 1. cyklu) i 0,3 mg mg/kg m.c.* (dzień 3. 1. cyklu), zgodnie ze schematem stopniowego zwiększania dawki teklistamabu (pierwsza dawka podtrzymująca 1,5 mkg/kg m.c.* - dzień 5. 1. cyklu).</p> <p>Następnie, po zastosowaniu schematu stopniowego zwiększania dawki, zalecana dawka teklistamabu to 1,5 mg/kg m.c.*, podawana podskórnie 1 raz w tygodniu.</p> <p>U pacjentów, którzy mieli całkowitą odpowiedź (CR) lub rygorystyczną CR (sCR) przez co najmniej 6 miesięcy, można rozważyć zmniejszenie częstości dawkowania do 1,5 mg/kg mc.* co dwa tygodnie – zgodnie z założeniami pierwotnych autorów modelu przyjęto, że dotyczy to 45,5% pacjentów od mies. 10,6.**</p>

\* do wyliczeń średniej dawki przyjęto średnią masę ciała ██████████ kg w BC/ 75 kg w SA (patrz rozdz. 4.4.2 AE); \*\* odzwierciedla to wyniki MajesTEC-1 dla odpowiedzi CR lub lepszej (założenie upraszczające) – zgodnie z Sidana 2023 45,5% pacjentów osiągnęło CR lub lepszą, a mediana czasu do CR wynosiła 4,6 miesiąca.

Koszty jednostkowe teklistamabu przyjęto w oparciu o Obwieszczenie MZ obowiązujące od 1 października 2024 r.

**Tab. 39. Koszty jednostkowe nabycia teklistamabu (Obwieszczenie MZ).**

Zawartość opakowania	Koszt NFZ*, PLN/opak.	Komentarz
Tecvayli 30 mg	4235,76	dla dawek startowych
Tecvayli 153 mg	21602,38	dla dawek podtrzymujących

<sup>48</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecvayli> [stan na 23.09.2024 r.].



\* tożsamy z perspektywą wspólną NFZ i pacjenta.

### Teklistamab - premedykacja

Zgodnie z programem lekowym leczenia szpiczaka plazmocytoowego teklistamabem, przed podaniem każdej dawki teklistamabu należy zastosować produkty lecznicze w premedykacji, zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego dla tego leku, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia CRS.

Zgodnie z ChPL dla teklistamabu, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zespołu uwalniania cytokin, na 1 do 3 godzin przed każdą dawką teklistamabu w schemacie stopniowego zwiększania dawki należy podać następujące produkty lecznicze w premedykacji:

- kortykosteroid (doustny lub dożylny deksametazon w dawce 16 mg),
- leki przeciwhistaminowe (difenhydramina doustnie lub dożylnie w dawce 50 mg lub odpowiednik),
- leki przeciwgorączkowe (paracetamol doustnie lub dożylnie w dawce 650-1000 mg lub odpowiednik).

**Tab. 40. Teklistamab – premedykacja CRS uwzględniona w modelu.**

Lek	Dawka, mg*	Liczba podań**	Źródło
deksametazon	16	3	ChPL dla teklistamabu
difenhydramina	50	3	ChPL dla teklistamabu
paracetamol	1000***	3	ChPL dla teklistamabu

\* RDI założono 100% w związku z brakiem danych; \*\* w 1. cyklu podania teklistamabu; \*\*\* upraszczająco przyjęto 1000 mg (w związku z przyjęciem cen preparatów złożonych difenhydraminy i paracetamolu w stosunku 25 mg : 500 mg; jednocześnie przyjęto konserwatywne założenie upraszczające o podawaniu leków w premedykacji doustnie (brak kosztów podania).

Koszty jednostkowe leków stosowanych w premedykacji przyjęto jak wcześniej w AE (patrz rozdz. 4.4.7.1 AE).<sup>49</sup>

Przyjęto upraszczające założenie o podawaniu leków w premedykacji doustnie, tak jak ma to miejsce w przypadku elranatamabu, brak kosztu podania premedykacji. Założenie to jest konserwatywne.

Dawkowanie leków stosowanych w kolejnych liniach leczenia patrz rozdz. 4.4.7.4 AE.

Przyjęto strukturę kolejnych linii leczenia (i wszystkie założenia z tym związane) dla teklistamabu jak dla ELR.

### Względna intensywność dawki (RDI)

Względną intensywność dawki (ang. *relative dose intensity*, RDI) teklistamabu oparto na badaniu MajesTEC-1 (93,7%; Moreau 2022). Ponadto przeprowadzono analizy wrażliwości.

<sup>49</sup> W przypadku złożonego preparatu difenhydraminy i paracetamolu na jedno podanie potrzebne są 2 tabletki preparatu.

Tab. 41. Względna intensywność dawki uwzględniona w modelu.

Analiza	ELR	TEC	Źródło
Analiza podstawowa	78%	94%	odpowiednio badanie kliniczne MagnetisMM-3 i MajesTEC-1
Analiza wrażliwości - brak korekty o RDI	100%	100%	uwzględnienie pełnego dawkowania (założenie skrajnie pesymistyczne)
Analiza wrażliwości - RDI jak dla ELR	78%	78%	dla ELR jak w BC, dla TEC jak dla ELR (założenie skrajne)

Koszty podania leków stosowanych w ramach kolejnych liniach leczenia patrz rozdz. 4.4.7.6 AE.

Teklistamab podawany jest podskórnie, zgodnie z przyjętymi wcześniej założeniami w ramach AE, założono jego podanie w ramach ambulatorium. Jednakże, zgodnie z ChPL dla teklistamabu, ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu uwalniania cytokin należy poinstruować pacjentów, aby pozostawali w pobliżu ośrodka opieki zdrowotnej i codziennie przez 48 godzin po podaniu wszystkich dawek w ramach schematu stopniowania dawkowania. Zatem zarówno elranatamab jak i teklistamab wymagają hospitalizacji podczas schematu stopniowego zwiększania dawki w celu złagodzenia ryzyka CRS i neurotoksyczności. Analogicznie więc jak w przypadku elranatamabu, przyjęto w pierwszym tygodniu stosowania teklistamabu hospitalizację dla podania elranatamabu (dni 1-6).

Tab. 42. Koszty jednostkowe podania teklistamabu.

Typ podania	Lek	Koszt, PLN*	Komentarz
Podskórne w ramach programu lekowego	teklistamab (w 1. tygodniu - 6 dni hospitalizacji)	798,22 PLN (486,72 pkt x 1,64 PLN/pkt) na 1 podanie	hospitalizacja związana z wykonaniem programu lub hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu (Zarządzenia Prezesa NFZ) i Umowy NFZ (wycena punktu)*
Podskórne w ramach programu lekowego	teklistamab (po 1. tygodniu)	177,38 PLN (108,16 pkt x 1,64 PLN/pkt) na 6 mies.	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (Zarządzenia Prezesa NFZ) - wydanie leku na 6 mies. (Komunikat NFZ) i Umowy NFZ (wycena punktu)*

\* jak w AE.

#### Koszty monitorowania

Koszty monitorowania dla TEC przyjęto zgodnie z kosztami monitorowania w ramach programu lekowego (inne koszty w pierwszym roku oraz w kolejnych latach stosowania; patrz rozdz. 4.4.7.7 AE).

Tab. 43. Koszty monitorowania - teklistamab.

Typ podania	Koszt jednostkowy, PLN*	Komentarz	Koszt tygodniowy, PLN
Monitorowanie w ramach programu lekowego - 1. rok	4247,60 PLN/rok (2590,00 pkt x 1,64 PLN/pkt)	diagnostyka w programie leczenia chorych na szpiczaka plazmocytozowego - 1 rok terapii	81,41

Typ podania	Koszt jednostkowy, PLN*	Komentarz	Koszt tygodniowy, PLN
		(Zarządzenia Prezesa NFZ) i Umowy NFZ (wycena punktu)*	
Monitorowanie w ramach programu lekowego - lata kolejne	1259,62 PLN/rok (768,00 pkt x 1,64 PLN/pkt)	diagnostyka w programie leczenia chorych na szpiczaka plazmocytozy - 2 i kolejny rok terapii (Zarządzenia Prezesa NFZ) i Umowy NFZ (wycena punktu)*	24,14

\* jak w AE.

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych patrz rozdz. 4.4.7.8 AE.

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych przyjęto jak wcześniej w AE (w przypadku hipofosfatemii przyjęto koszt jak dla hipokaliemii w oparciu o wycenę grupy JGP K25).

Tab. 44. Koszty jednostkowe zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub 4 uwzględnionych w modelu.

Zdarzenia niepożądane (3/4 stopnia)		Kod JGP	Wartość punktowa (Zarządzenia Prezesa NFZ)	Koszt jednostkowy, PLN**
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	Anemia	S05-S07	4951,82*	8517,12
	Neutropenia	S05-S07	4951,82*	8517,12
	Trombocytopenia	S05-S07	4951,82*	8517,12
	Limfopenia	S05-S07	4951,82*	8517,12
	Leukopenia	S05-S07	4951,82*	8517,12
Infekcje i zakażenia	Infekcja	C57	1299,00	2234,28
	Zapalenie płuc	D48	1602,00	2755,44
	Sepsa	S56	8266,00	14217,52
Badania	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	G16	3425,00	5891,00
Zaburzenia metaboliczne i odżywiania	Hipokaliemia	K25	2957,00	5086,04
	Hipofosfatemia	K25	2957,00	5086,04
Zaburzenia nerek i układu moczowego	Zaburzenia nerek i układu moczowego	L07	1417,00	2437,24

Zdarzenia niepożądane (3/4 stopnia)		Kod JGP	Wartość punktowa (Zarządzenia Prezesa NFZ)	Koszt jednostkowy, PLN**
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie	E88	2867,00	4931,24
Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania	Neurotoksyczność	A31	1771,00	3046,12
	CRS	S05-S07	4951,82*	8517,12

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

Koszty opieki terminalnej patrz rozdz. 4.4.7.9 AE.

#### Deterministyczna analiza wrażliwości<sup>50</sup>

W poniższej tabeli zebrano przeprowadzone scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości - zmniejszono ich ilość w odniesieniu do DSA dla ELR vs koszyk<sup>51</sup> (nie dodawano scenariuszy z odpowiedzi na uwagę IV.4 w związku z ich znikomym / pomijalnym wpływem na wyniki analizy).

**Tab. 45 Scenariusze analizy wrażliwości.**

Nr	Scenariusz	Analiza podstawowa (BC)	Analiza wrażliwości (SA)	Opis i wartości w rozdziale
SA 1	perspektywa analizy	perspektywa płatnika publicznego (NFZ)	perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)	4.2 AE
SA 2	dyskontowanie	5% na koszty i 3,5% na wyniki zdrowotne	brak dyskontowania	4.4.8 AE
SA 3	horyzont czasowy	25 lat (dożywni)	skrócony o 5 lat	4.3 AE
SA 4	masa ciała i powierzchnia ciała	██████████ (MagnetisMM-3)	75 kg i 1,71 m <sup>2</sup> (Zlecenie nr 121/2022)	4.4.2 AE
SA 5	modelowanie OS dla ELR	indywidualne dopasowania parametryczne - Weibull	indywidualne dopasowania parametryczne - logarytmiczno-normalny	4.4.3.1 i 4.4.3.3 AE

<sup>50</sup> Opis probabilistycznej analizy wrażliwości patrz rozdz. 4.6.2 AE.

<sup>51</sup> koszty opieki terminalnej, podania BOR i DARA oraz koszty podania, monitorowania, leczenia ZN miały znikomy wpływ na wyniki analizy w przypadku porównaniu ELR vs TEC, ponadto są jeszcze bardziej zbliżone w przypadku ELR i TEC, a droga podania BOR i DARA ma teraz znaczenie tylko po progresji (dla ELR vs SoC jeszcze przed w ramach koszyka terapii w ramieniu komparatora)

Nr	Scenariusz	Analiza podstawowa (BC)	Analiza wrażliwości (SA)	Opis i wartości w rozdziale
SA 6			indywidualne dopasowania parametryczne - wykładniczy	
SA 7	modelowanie PFS dla ELR	indywidualne dopasowania parametryczne - Weibull	indywidualne dopasowania parametryczne - uogólniony gamma	4.4.3.1 i 4.4.3.3 AE
SA 8			indywidualne dopasowania parametryczne - logarytmiczno-normalny	
SA 9	użyteczności stanów zdrowia	██████████ - MagnetisMM-3 i analiza regresji	PFS 0,826 i PPS 0,676 (CADTH Carvykti)	4.4.6 AE
SA 10			PFS 0,826 i PPS 0,786 (CADTH Carvykti)	
SA 11	zmniejszenie użyteczności w związku z wystąpieniem ZN i czas trwania ZN	MagnetisMM-3	dane literaturowe	4.4.6.1 AE
SA 12	względna intensywność dawkowania (RDI)	ELR 78% (MagnetisMM-3), TEC 94% (MajesTEC-1)	RDI ELR 100% i TEC 100%* (założenie skrajnie pesymistyczne)	Tab. 41
SA 13			ELR 78% (MagnetisMM-3), TEC 78%* (jak dla ELR)	
SA 14	leczenie po progresji	odsetek chorych leczonych po progresji 100%, długość leczenia max ██████████ (ograniczona PPS)	odsetek chorych leczonych po progresji 100%, długość leczenia do zgonu	4.4.7.3 AE
SA 15			odsetek chorych leczonych po progresji ██████████ długość leczenia do zgonu	
SA 16			odsetek chorych leczonych po progresji ██████████ długość leczenia max ██████████ (ograniczona PPS)	

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

### Wyniki analizy

#### Analiza podstawowa – wyniki kliniczne

Stosowanie elranatamabu w monoterapii (ELR) w porównaniu z teklistamabem powoduje odsunięcie w czasie momentu progresji i związane jest z dłuższym przeżyciem chorych, w tym w pełnym zdrowiu (stosowanie ELR powoduje wydłużenie życia i wydłużenie życia w pełnym zdrowiu o ponad połowę w porównaniu z TEC) - patrz tabela poniżej.

Tab. 46. Wyniki kliniczne - analiza podstawowa.

Parametr	ELR	TEC	ELR vs TEC
Zyskane lata życia (LYG) łącznie, lata	2,30	1,49	0,81
w tym LYG przed progresją	2,16	1,21	0,95
Zyskane lata życia w pełnym zdrowiu (QALY) łącznie, lata	1,62	0,91	0,59
w tym QALY przed progresją	1,53	0,35	0,68

#### Analiza z uwzględnieniem RSS

##### Analiza podstawowa

Koszty łączne stosowania ELR w horyzoncie dożywotnim są o [REDACTED] od kosztów stosowania TEC. Główną kategorię kosztów łącznych w przypadku ELR i TEC stanowi koszt zakupu substancji czynnej (tj. ELR / TEC).

Tab. 47. Wyniki kosztowe w podziale na kategorie kosztów (PLN/pacjenta) - analiza podstawowa. Analiza z uwzględnieniem RSS.

Kategoria kosztu	ELR	TEC	ELR vs TEC
Koszty przed progresją	[REDACTED]	650 500	[REDACTED]
Koszt zakupu leków	[REDACTED]	626 040	[REDACTED]
Koszty podania leków	4 235	5 093	-858
Koszty monitorowania	3 612	3 030	581
Koszty premedykacji ELR	42	33	8
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	15 478	16 304	-826
<b>Koszty po progresji</b>	<b>17 955</b>	<b>34 849</b>	<b>-16 894</b>
Koszt zakupu leków	15 383	30 100	-14 717
Koszty podania leków	1 992	3 549	-1 557
Koszty monitorowania	581	1 200	-620
Koszty opieki końca życia	10 117	10 538	-421
<b>Łączne koszty</b>	<b>[REDACTED]</b>	<b>695 887</b>	<b>[REDACTED]</b>

Podsumowując, w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których zastosowano wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anti-CD38, z progresją w trakcie lub po ostatniej linii leczenia, zastosowanie elranatamabu w monoterapii w porównaniu z teklistamabem **pozwała na wydłużenie życia o 0,81 lat**, w tym o 0,59 lat życia w pełnym zdrowiu i jednocześnie generuje w horyzoncie dożywotnim **wydatki niższe o [REDACTED] PLN**.

**Elranatamab jest zatem terapią dominującą**, tj. związaną z mniejszymi kosztami i lepszymi efektami zdrowotnymi w porównaniu do teklistamabu.

**Tab. 48. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa. Analiza z uwzględnieniem RSS.**

Parametr	ELR vs TEC
Inkrementalne QALY	0,59
Inkrementalne LYG	0,81
Inkrementalne koszty	████████
ICUR, PLN/QALY	ELR jest terapią dominującą*
ICER, PLN/LYG	ELR jest terapią dominującą*

\* tj. związana z mniejszymi kosztami i lepszymi efektami zdrowotnymi w porównaniu do TEC.

#### Deterministyczna analiza wrażliwości

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości zebrano w poniższej tabeli. Wszystkie wykonane analizy wskazują, że **elranatamab jest terapią dominującą**, tj. związaną z mniejszymi kosztami i lepszymi efektami zdrowotnymi w porównaniu do teklistamabu.

**Tab. 49. Elranatamab vs teklistamab: wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. Analiza z uwzględnieniem RSS.**

Scenariusz	Elranatamab		Teklistamab		Elranatamab vs teklistamab		
	Koszty całkowite, PLN	QALY	Koszty całkowite, PLN	QALY	Δ kosztów, PLN	Δ QALY	ICUR, PLN/QALY
BC	████████	1,62	695 887	1,03	████████	0,59	ELR jest terapią dominującą*
SA 1	████████	1,62	695 948	1,03	████████	0,59	ELR jest terapią dominującą*
SA 2	████████	1,78	728 055	1,10	████████	0,68	ELR jest terapią dominującą*
SA 3	████████	1,62	695 887	1,03	████████	0,58	ELR jest terapią dominującą*
SA 4	████████	1,62	704 063	1,03	████████	0,59	ELR jest terapią dominującą*
SA 5	████████	2,52	732 788	1,45	████████	1,07	ELR jest terapią dominującą*
SA 6	████████	1,44	692 788	0,96	████████	0,48	ELR jest terapią dominującą*
SA 7	████████	1,62	659 043	1,04	████████	0,58	ELR jest terapią dominującą*
SA 8	████████	1,62	680 415	1,03	████████	0,58	ELR jest terapią dominującą*
SA 9	████████	1,87	695 887	1,19	████████	0,69	ELR jest terapią dominującą*
SA 10	████████	1,89	695 887	1,22	████████	0,67	ELR jest terapią dominującą*
SA 11	████████	1,55	695 887	0,96	████████	0,59	ELR jest terapią dominującą*
SA 12	████████	1,62	746 297	1,03	████████	0,59	ELR jest terapią dominującą*
SA 13	████████	1,62	593 329	1,03	████████	0,59	ELR jest terapią dominującą*
SA 14	████████	1,62	695 887	1,03	████████	0,59	ELR jest terapią dominującą*
SA 15	████████	1,62	683 307	1,03	████████	0,59	ELR jest terapią dominującą*
SA 16	████████	1,62	683 307	1,03	████████	0,59	ELR jest terapią dominującą*

\* tj. związana z mniejszymi kosztami i lepszymi efektami zdrowotnymi w porównaniu do TEC.

#### Probabilistyczna analiza wrażliwości<sup>52</sup>

<sup>52</sup> W związku z tym, że ELR stanowi terapię dominującą nie przedstawiono krzywej akceptowalności.

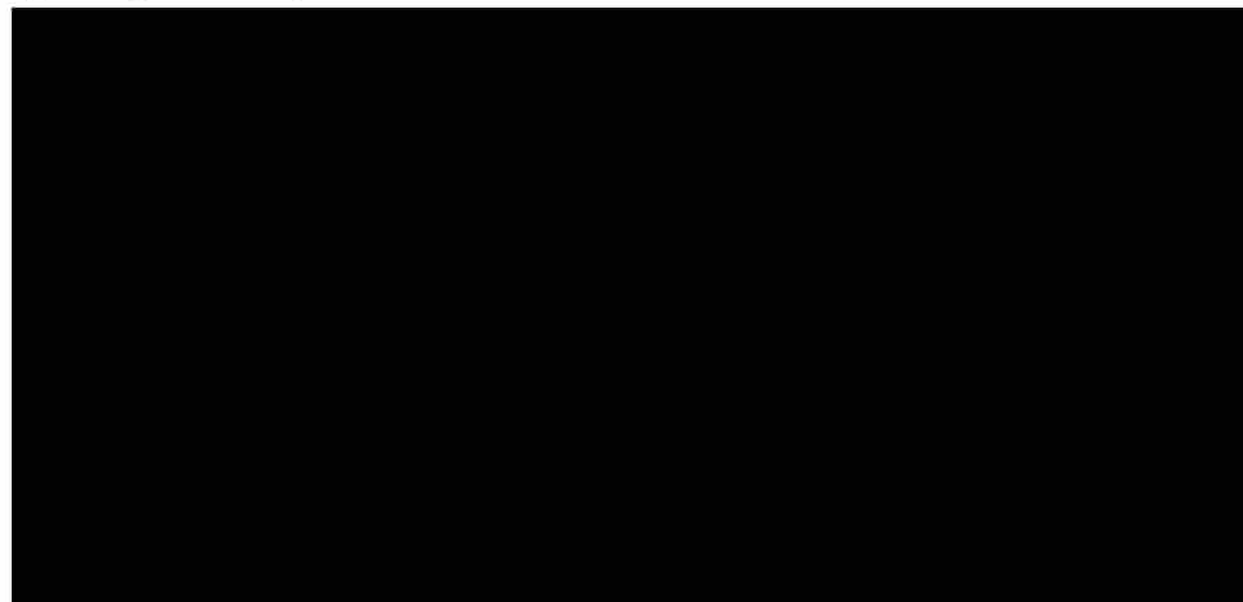
Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości potwierdzają wyniki analizy podstawowej.

Tab. 50. Elranatamab vs teklistamab: wynik średni probabilistycznej analizy wrażliwości. Analiza z uwzględnieniem RSS.

Kategoria kosztu	ELR	TEC	ELR vs TEC
QALY, lata - średnia (SD)	1,65 (0,31)	1,07 (0,3)	0,58 (0,28)
Koszty całkowite, PLN - średnia (SD)	████████	669 144 (97 016)	████████
ICUR, PLN/QALY			ELR jest terapią dominującą*

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); \* tj. związaną z mniejszymi kosztami i lepszymi efektami zdrowotnymi w porównaniu do TEC.

Ryc. 12. Elranatamab vs teklistamab: wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości - wykres typu *scatter plot* dla ICUR, PLN/QALY. Analiza z uwzględnieniem RSS.



#### Analiza progowa

Elranatamab jest terapią dominującą, tj. związaną z mniejszymi kosztami i lepszymi efektami zdrowotnymi w porównaniu do teklistamabu, zatem aby współczynnik kosztów-żyteczności dla ELR vs TEC był równy progowi opłacalności, CZN ELR należałoby zwiększyć.

Tab. 51. Elranatamab vs teklistamab: wyniki analizy progowej. Analiza z uwzględnieniem RSS.

Porównanie	Cena progowa opak. 76 mg	Zmiana w odniesieniu do ceny wnioskowanej*, %	Cena progowa opak. 44 mg	Zmiana w odniesieniu do ceny wnioskowanej**, %
BC	████████	████	████████	████
SA 1	████████	████	████████	████
SA 2	████████	████	████████	████
SA 3	████████	████	████████	████
SA 4	████████	████	████████	████



Porównanie	Cena progowa opak. 76 mg	Zmiana w odniesieniu do ceny wnioskowanej*, %	Cena progowa opak. 44 mg	Zmiana w odniesieniu do ceny wnioskowanej**, %
SA 5	██████	████	██████	████
SA 6	██████	████	██████	████
SA 7	██████	████	██████	████
SA 8	██████	████	██████	████
SA 9	██████	████	██████	████
SA 10	██████	████	██████	████
SA 11	██████	████	██████	████
SA 12	██████	████	██████	████
SA 13	██████	████	██████	████
SA 14	██████	████	██████	████
SA 15	██████	████	██████	████
SA 16	██████	████	██████	████

### Współczynniki CUR

W związku z uwagą IV.3 dla porównania ELR vs koszty terapii i podobną sytuacją dla porównania ELR vs TEC (brak badań RCT) przedstawiono odpowiednie obliczenia poniżej. Jako, że w przypadku refundacji teklistamabu jest to główny komparator dla elranatamabu, przedstawione CUR dotyczą TEC.

Tab. 52. Elranatamab vs teklistamab: analiza z uwzględnieniem RSS.

Scenariusz	ELR - koszty nabycia leku	TEC - koszty nabycia leków	TEC - QALY	TEC - QALY/ koszt SoC	CZN ELR, gdzie koszt ELR = koszt TEC	
					opak. 76 mg	opak. 44 mg
BC	██████	626 040	1,03	0,000002	██████	██████
SA 1	██████	626 040	1,03	0,000002	██████	██████
SA 2	██████	655 330	1,10	0,000002	██████	██████
SA 3	██████	626 040	1,03	0,000002	██████	██████
SA 4	██████	634 063	1,03	0,000002	██████	██████
SA 5	██████	626 040	1,45	0,000002	██████	██████
SA 6	██████	626 040	0,96	0,000002	██████	██████
SA 7	██████	593 914	1,04	0,000002	██████	██████
SA 8	██████	612 457	1,03	0,000002	██████	██████
SA 9	██████	626 040	1,19	0,000002	██████	██████
SA 10	██████	626 040	1,22	0,000002	██████	██████
SA 11	██████	626 040	0,96	0,000002	██████	██████
SA 12	██████	668 132	1,03	0,000002	██████	██████
SA 13	██████	523 482	1,03	0,000002	██████	██████
SA 14	██████	626 040	1,03	0,000002	██████	██████
SA 15	██████	626 040	1,03	0,000002	██████	██████

Scenariusz	ELR - koszty nabycia leku	TEC - koszty nabycia leków	TEC - QALY	TEC - QALY/ koszt SoC	CZN ELR, gdzie koszt ELR = koszt TEC	
					opak. 76 mg	opak. 44 mg
SA 16	██████	626 040	1,03	0,000002	██████	██████

\* dla BC patrz koszt zakupu leków wyniki analizy podstawowej powyżej (dla analiz wrażliwości uzupełniono); \*\* patrz QALY w ramieniu koszyka terapii w opisie deterministycznej analizie wrażliwości powyżej.

### Analiza bez uwzględnienia RSS

#### Analiza podstawowa

Koszty łączne stosowania ELR w horyzoncie dożywotnym są o 1/5 mniejsze od kosztów stosowania TEC. Główną kategorię kosztów łącznych w przypadku ELR i TEC stanowi koszt zakupu substancji czynnej (tj. ELR / TEC).

**Tab. 53. Wyniki kosztowe w podziale na kategorie kosztów (PLN/pacjenta) - analiza podstawowa. Analiza bez uwzględnienia RSS.**

Kategoria kosztu	ELR	TEC	ELR vs TEC
<b>Koszty przed progresją</b>	514 319	650 500	-136 181
Koszt zakupu leków	490 953	626 040	-135 087
Koszty podania leków	4 235	5 093	-858
Koszty monitorowania	3 612	3 030	581
Koszty premedykacji ELR	42	33	8
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	15 478	16 304	-826
<b>Koszty po progresji</b>	17 955	34 849	-16 894
Koszt zakupu leków	15 383	30 100	-14 717
Koszty podania leków	1 992	3 549	-1 557
Koszty monitorowania	581	1 200	-620
<b>Koszty opieki końca życia</b>	10 117	10 538	-421
<b>Łączne koszty</b>	<b>542 391</b>	<b>695 887</b>	<b>-153 497</b>

Podsumowując, w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których zastosowano wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anty-CD38, z progresją w trakcie lub po ostatniej linii leczenia, zastosowanie elranatamabu w monoterapii w porównaniu z teklistamabem **pozwała na wydłużenie życia o 0,81 lat**, w tym o 0,59 lat życia w pełnym zdrowiu i jednocześnie generuje w horyzoncie dożywotnym **wydatki niższe o 153 497 PLN**.

**Elranatamab jest zatem terapią dominującą**, tj. związaną z mniejszymi kosztami i lepszymi efektami zdrowotnymi w porównaniu do teklistamabu.

**Tab. 54. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa. Analiza bez uwzględnienia RSS.**

Parametr	ELR vs TEC
Inkrementalne QALY	0,59
Inkrementalne LYG	0,81
Inkrementalne koszty	-153 497
ICUR, PLN/QALY	ELR jest terapią dominującą*
ICER, PLN/LYG	ELR jest terapią dominującą*

\* tj. związana z mniejszymi kosztami i lepszymi efektami zdrowotnymi w porównaniu do TEC.

#### Deterministyczna analiza wrażliwości

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości zebrano w poniższej tabeli. Wszystkie wykonane analizy wskazują, że **elranatamab jest terapią dominującą**, tj. związaną z mniejszymi kosztami i lepszymi efektami zdrowotnymi w porównaniu do teklistamabu.

**Tab. 55. Elranatamab vs teklistamab: wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. Analiza bez uwzględnienia RSS.**

Scenariusz	Elranatamab		Teklistamab		Elranatamab vs teklistamab		
	Koszty całkowite, PLN	QALY	Koszty całkowite, PLN	QALY	$\Delta$ kosztów, PLN	$\Delta$ QALY	ICUR, PLN/QALY
BC	542 391	1,62	695 887	1,03	-153 497	0,59	ELR jest terapią dominującą*
SA 1	542 426	1,62	695 948	1,03	-153 522	0,59	ELR jest terapią dominującą*
SA 2	558 079	1,78	728 055	1,10	-169 976	0,68	ELR jest terapią dominującą*
SA 3	542 379	1,62	695 887	1,03	-153 507	0,58	ELR jest terapią dominującą*
SA 4	542 482	1,62	704 063	1,03	-161 581	0,59	ELR jest terapią dominującą*
SA 5	591 561	2,52	732 788	1,45	-141 227	1,07	ELR jest terapią dominującą*
SA 6	541 976	1,44	692 788	0,96	-150 812	0,48	ELR jest terapią dominującą*
SA 7	543 177	1,62	659 043	1,04	-115 866	0,58	ELR jest terapią dominującą*
SA 8	543 841	1,62	680 415	1,03	-136 573	0,58	ELR jest terapią dominującą*
SA 9	542 391	1,87	695 887	1,19	-153 497	0,69	ELR jest terapią dominującą*
SA 10	542 391	1,89	695 887	1,22	-153 497	0,67	ELR jest terapią dominującą*
SA 11	542 391	1,55	695 887	0,96	-153 497	0,59	ELR jest terapią dominującą*
SA 12	682 303	1,62	746 297	1,03	-63 994	0,59	ELR jest terapią dominującą*
SA 13	542 391	1,62	593 329	1,03	-50 938	0,59	ELR jest terapią dominującą*
SA 14	542 391	1,62	695 887	1,03	-153 497	0,59	ELR jest terapią dominującą*
SA 15	535 909	1,62	683 307	1,03	-147 398	0,59	ELR jest terapią dominującą*
SA 16	535 909	1,62	683 307	1,03	-147 398	0,59	ELR jest terapią dominującą*

\* tj. związana z mniejszymi kosztami i lepszymi efektami zdrowotnymi w porównaniu do TEC.

#### Probabilistyczna analiza wrażliwości

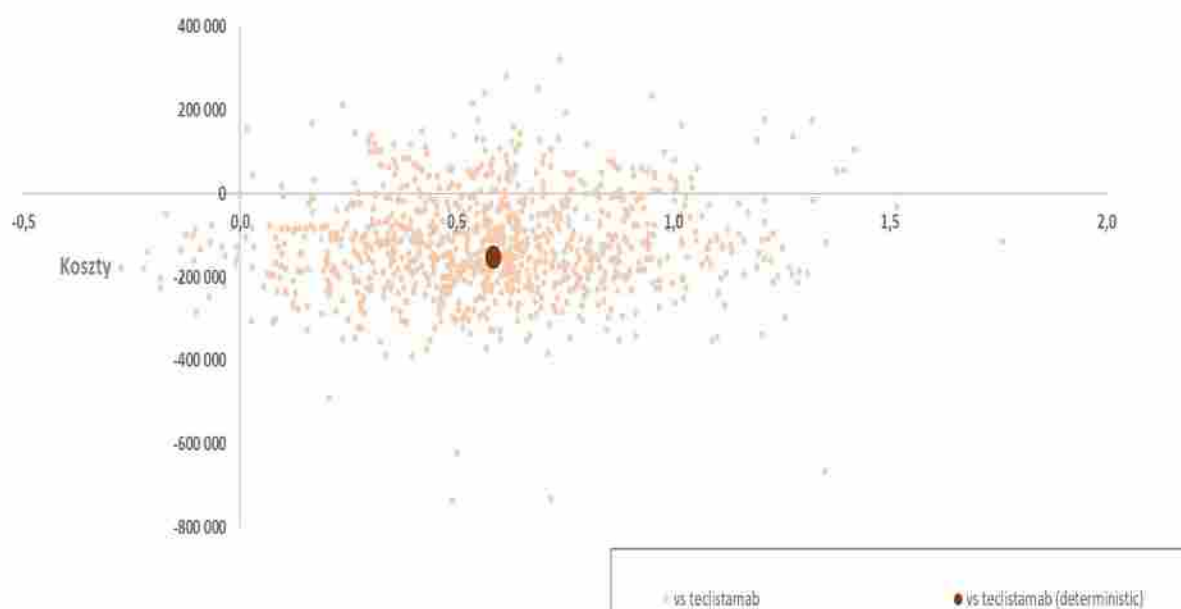
Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (wykonano 1000 iteracji) potwierdzają wyniki analizy podstawowej.<sup>53</sup>

**Tab. 56. Elranatamab vs teklistamab: wynik średni probabilistycznej analizy wrażliwości. Analiza bez uwzględnienia RSS.**

Kategoria kosztu	ELR	TEC	ELR vs TEC
QALY, lata - średnia (SD)	1,64 (0,31)	1,06 (0,31)	0,58 (0,29)
Koszty całkowite, PLN - średnia (SD)	547 690 (55 407)	668 625 (98 462)	-120 935 (118 405)
<b>ICUR, PLN/QALY</b>			<b>ELR jest terapią dominującą*</b>

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); \* tj. związaną z mniejszymi kosztami i lepszymi efektami zdrowotnymi w porównaniu do TEC.

**Ryc. 13. Elranatamab vs teklistamab: wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości - wykres typu *scatter plot* dla ICUR, PLN/QALY. Analiza bez uwzględnienia RSS.**



### Analiza progowa

**Elranatamab jest terapią dominującą**, tj. związaną z mniejszymi kosztami i lepszymi efektami zdrowotnymi w porównaniu do teklistamabu, zatem aby współczynnik kosztów-żyteczności dla ELR vs TEC był równy progowi opłacalności, CZN ELR należałoby zwiększyć.

<sup>53</sup> W związku z tym, że ELR stanowi terapię dominującą nie przedstawiono krzywej akceptowalności.

Tab. 57. Elranatamab vs teklistamab: wyniki analizy progowej. Analiza bez uwzględnienia RSS.

Porównanie	Cena progowa opak. 76 mg	Zmiana w odniesieniu do ceny wnioskowanej*, %	Cena progowa opak. 44 mg	Zmiana w odniesieniu do ceny wnioskowanej**, %
BC				
SA 1				
SA 2				
SA 3				
SA 4				
SA 5				
SA 6				
SA 7				
SA 8				
SA 9				
SA 10				
SA 11				
SA 12				
SA 13				
SA 14				
SA 15				
SA 16				

#### Współczynniki CUR

W związku z uwagą IV.3 dla porównania ELR vs koszyk terapii i podobną sytuacją dla porównania ELR vs TEC (brak badań RCT) przedstawiono odpowiednie obliczenia poniżej. Jako, że od 1 października 2024r. teklistamab jest refundowany staje się głównym komparatorem dla elranatamabu a przedstawione CUR dotyczą TEC.

Tab. 58. Elranatamab vs teklistamab: analiza bez uwzględnienia RSS.

Scenariusz	ELR - koszty nabycia leku	TEC - koszty nabycia leków	TEC - QALY	TEC - QALY/ koszt SoC	CZN ELR, gdzie koszt ELR = koszt TEC	
					opak. 76 mg	opak. 44 mg
BC	490 953	626 040	1,03	0,000002	27 897,81	16 149,82
SA 1	490 953	626 040	1,03	0,000002	27 897,81	16 149,82
SA 2	503 178	655 330	1,10	0,000002	28 493,51	16 494,66
SA 3	490 953	626 040	1,03	0,000002	27 897,81	16 149,82
SA 4	490 953	634 063	1,03	0,000002	28 255,33	16 356,79
SA 5	490 953	626 040	1,45	0,000002	27 897,81	16 149,82
SA 6	490 953	626 040	0,96	0,000002	27 897,81	16 149,82
SA 7	491 560	593 914	1,04	0,000002	26 433,47	15 302,13
SA 8	491 560	612 457	1,03	0,000002	27 258,80	15 779,90

Scenariusz	ELR - koszty nabycia leku	TEC - koszty nabycia leków	TEC - QALY	TEC - QALY/ koszt SoC	CZN ELR, gdzie koszt ELR = koszt TEC	
					opak. 76 mg	opak. 44 mg
SA 9	490 953	626 040	1,19	0,000002	27 897,81	16 149,82
SA 10	490 953	626 040	1,22	0,000002	27 897,81	16 149,82
SA 11	490 953	626 040	0,96	0,000002	27 897,81	16 149,82
SA 12	626 615	668 132	1,03	0,000002	23 327,57	13 504,14
SA 13	490 953	523 482	1,03	0,000002	23 327,57	13 504,14
SA 14	490 953	626 040	1,03	0,000002	27 897,81	16 149,82
SA 15	490 953	626 040	1,03	0,000002	27 897,81	16 149,82
SA 16	490 953	626 040	1,03	0,000002	27 897,81	16 149,82

\* dla BC patrz koszt zakupu leków wyniki analizy podstawowej powyżej (dla analiz wrażliwości uzupełniono); \*\* patrz QALY w ramieniu koszyka terapii w opisie deterministycznej analizie wrażliwości powyżej.

### Wnioski

Elranatamab we wnioskowanym wskazaniu stanowi terapię dominującą w porównaniu do teklistamabu, tj. związaną z mniejszymi kosztami i lepszymi efektami zdrowotnymi.

## 3 Uwaga nr 3

*W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad refundowanymi technologiami medycznymi, zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. W analizach Wnioskodawcy nie zostały uwzględnione oszacowania wymagane w przypadku zaistnienia ww. okoliczności (§ 5 ust. 6 pkt 1-3 Rozporządzenia).*

### ODPOWIEDŹ:

Brak jest badań randomizowanych bezpośrednio porównujących ELR z koszykiem terapii stosowanych w docelowej populacji. Uzupełnienie o oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii, oszacowanie współczynnika efektów zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku (w tym przypadku mamy jeden komparator - koszyk terapii), w oparciu o wyniki modelu ekonomicznego, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 59. Elranatamab vs koszyk terapii: analiza z uwzględnieniem RSS.

Scenariusz	ELR - koszty nabycia leku*	SoC - koszty nabycia leków*	SoC - QALY**	SoC - QALY/ koszt SoC	CZN ELR, gdzie koszt ELR = koszt SoC	
					opak. 76 mg	opak. 44 mg
BC	██████	83 504	0,91	0,00001	██████	██████
SA 1	██████	83 796	0,91	0,00001	██████	██████
SA 2	██████	85 362	0,96	0,00001	██████	██████
SA 3	██████	83 504	0,91	0,00001	██████	██████
SA 4	██████	81 294	0,91	0,00001	██████	██████
SA 5	██████	83 504	1,27	0,00002	██████	██████
SA 6	██████	83 504	0,86	0,00001	██████	██████
SA 7	██████	83 504	1,06	0,00001	██████	██████
SA 8	██████	83 504	0,91	0,00001	██████	██████
SA 9	██████	83 504	0,91	0,00001	██████	██████
SA 10	██████	85 061	0,93	0,00001	██████	██████
SA 11	██████	83 504	1,01	0,00001	██████	██████
SA 12	██████	83 504	1,11	0,00001	██████	██████
SA 13	██████	83 504	0,89	0,00001	██████	██████
SA 14	██████	106 578	0,91	0,00001	██████	██████
SA 15	██████	106 578	0,91	0,00001	██████	██████
SA 16	██████	83 478	0,91	0,00001	██████	██████
SA 17	██████	83 530	0,91	0,00001	██████	██████
SA 18	██████	83 504	0,91	0,00001	██████	██████
SA 19	██████	83 504	0,91	0,00001	██████	██████
SA 20	██████	83 504	0,91	0,00001	██████	██████
SA 21	██████	83 504	0,91	0,00001	██████	██████
SA 22	██████	83 504	0,91	0,00001	██████	██████
SA 23	██████	83 504	0,91	0,00001	██████	██████
SA 24	██████	83 504	0,91	0,00001	██████	██████
SA 25	██████	83 504	0,91	0,00001	██████	██████
SA 26	██████	83 504	0,91	0,00001	██████	██████
SA 27	██████	83 504	0,91	0,00001	██████	██████

\* dla BC patrz koszt zakupu leków Tab. 43 w rozdz. 5.1.1 AE (dla analiz wrażliwości uzupełniono); \*\* patrz QALY w ramieniu koszyka terapii z Tab. 45 w rozdz. 5.1.2 AE.

Tab. 60. Elranatamab vs koszyk terapii: analiza bez uwzględnienia RSS.

Scenariusz	ELR - koszty nabycia leku	SoC - koszty nabycia leków	SoC - QALY	SoC - QALY/ koszt SoC	CZN ELR, gdzie koszt ELR = koszt SoC	
					opak. 76 mg	opak. 44 mg
BC	490 953	83 504	0,91	0,00001	3721,13	2154,13
SA 1	490 953	83 796	0,91	0,00001	3734,17	2161,68
SA 2	503 178	85 362	0,96	0,00001	3711,50	2148,56
SA 3	490 953	83 504	0,91	0,00001	3721,13	2154,13
SA 4	490 953	81 294	0,91	0,00001	3622,63	2097,11
SA 5	490 953	83 504	1,27	0,00002	3721,13	2154,13
SA 6	490 953	83 504	0,86	0,00001	3721,13	2154,13
SA 7	490 953	83 504	1,06	0,00001	3721,13	2154,13
SA 8	491 560	83 504	0,91	0,00001	3716,53	2151,47
SA 9	491 560	83 504	0,91	0,00001	3716,53	2151,47
SA 10	490 953	85 061	0,93	0,00001	3790,51	2194,29
SA 11	490 953	83 504	1,01	0,00001	3721,13	2154,13
SA 12	490 953	83 504	1,11	0,00001	3721,13	2154,13
SA 13	490 953	83 504	0,89	0,00001	3721,13	2154,13
SA 14	626 615	106 578	0,91	0,00001	3721,13	2154,13
SA 15	490 953	106 578	0,91	0,00001	4749,37	2749,37
SA 16	490 953	83 478	0,91	0,00001	3719,96	2153,46
SA 17	490 953	83 530	0,91	0,00001	3722,30	2154,81
SA 18	490 953	83 504	0,91	0,00001	3721,13	2154,13
SA 19	490 953	83 504	0,91	0,00001	3721,13	2154,13
SA 20	490 953	83 504	0,91	0,00001	3721,13	2154,13
SA 21	490 953	83 504	0,91	0,00001	3721,13	2154,13
SA 22	490 953	83 504	0,91	0,00001	3721,13	2154,13
SA 23	490 953	83 504	0,91	0,00001	3721,13	2154,13
SA 24	490 953	83 504	0,91	0,00001	3721,13	2154,13
SA 25	490 953	83 504	0,91	0,00001	3721,13	2154,13
SA 26	490 953	83 504	0,91	0,00001	3721,13	2154,13
SA 27	490 953	83 504	0,91	0,00001	3721,13	2154,13

\* dla BC patrz koszt zakupu leków Tab. 48 w rozdz. 5.2.1 AE (dla analiz wrażliwości uzupełniono); \*\* patrz QALY w ramieniu koszyka terapii z Tab. 50 w rozdz. 5.2.2 AE.

## 4 Uwaga nr 4

*Analiza wrażliwości przedstawiona przez Wnioskodawcę nie zawiera oszacowań z wykorzystaniem granic zakresów zmienności (§ 5 ust. 9 pkt 3 Rozporządzenia).*

ODPOWIEDŹ:



Odpowiedź na powyższą uwagę jest utrudniona w związku z niewskazaniem, jakich parametrów konkretnie dotyczy uwaga.

Przedstawione w AE zakresy (scenariusze) deterministycznej analizy wrażliwości wyjaśniono w odpowiednich rozdziałach AE - patrz tabela poniżej.

Tab. 61 Scenariusze analizy wrażliwości.

Nr	Scenariusz	Analiza podstawowa (BC)	Analiza wrażliwości (SA)	Opis i wartości w rozdziale
SA 1	perspektywa analizy	perspektywa płatnika publicznego (NFZ)	perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)	4.2 AE
SA 2	dyskontowanie	5% na koszty i 3,5% na wyniki zdrowotne	brak dyskontowania	4.4.8 AE
SA 3	horyzont czasowy	25 lat (dożywotni)	skrócony o 5 lat	4.3 AE
SA 4	masa ciała i powierzchnia ciała	██████████ (MagnetisMM-3)	75 kg i 1,71 m <sup>2</sup> (Zlecenie nr 121/2022)	4.4.2 AE
SA 5	modelowanie OS dla ELR	indywidualne dopasowania parametryczne - Weibull	indywidualne dopasowania parametryczne - logarytmiczno-normalny	4.4.3.1 i 4.4.3.3 AE
SA 6			indywidualne dopasowania parametryczne - wykładniczy	
SA 7	modelowanie OS dla koszyka terapii	na podstawie danych HR uzyskanych z MAIC	indywidualne dopasowania parametryczne (porównanie naiwne) - Weibull	4.4.3.2 i 4.4.3.3 AE
SA 8	modelowanie PFS dla ELR	indywidualne dopasowania parametryczne - Weibull	indywidualne dopasowania parametryczne - uogólniony gamma	4.4.3.1 i 4.4.3.3 AE
SA 9			indywidualne dopasowania parametryczne - logarytmiczno-normalny	
SA 10	modelowanie PFS dla koszyka terapii	na podstawie skorygowanej krzywej MAIC (Weibull)	indywidualne dopasowania parametryczne (porównanie naiwne) - Weibull	4.4.3.2 i 4.4.3.3 AE
SA 11	użyteczności stanów zdrowia	██████████ - MagnetisMM-3 i analiza regresji	PFS 0,826 i PPS 0,676 (CADTH Carvykti)	4.4.6 AE
SA 12			PFS 0,826 i PPS 0,786 (CADTH Carvykti)	
SA 13	zmniejszenie użyteczności w związku z wystąpieniem	MagnetisMM-3	dane literaturowe	4.4.6.1 AE

Nr	Scenariusz	Analiza podstawowa (BC)	Analiza wrażliwości (SA)	Opis i wartości w rozdziale
	ZN i czas trwania ZN			
SA 14	względna intensywność dawkowania (RDI)	ELR 78% (MagnetisMM-3), koszyk 78%* (jak dla ELR)	RDI ELR 100% i koszyk 100%* (założenie skrajnie pesymistyczne)	4.4.7.5 AE
SA 15			ELR 78% (MagnetisMM-3), koszyk 100%* (założenie)	
SA 16	podanie DARA i BOR	podanie podskórne u 50% pacjentów i dożylnie u 50% pacjentów (założenie arbitralne)	100% s.c. (wartości skrajne)	4.4.7.4 AE
SA 17			100% i.v. (wartości skrajne)	
SA 18	leczenie po progresji	odsetek chorych leczonych po progresji 100%, długość leczenia max ██████████ (ograniczona PPS)	odsetek chorych leczonych po progresji 100%, długość leczenia do zgonu	4.4.7.3 AE
SA 19			odsetek chorych leczonych po progresji ██████████ długość leczenia do zgonu	
SA 20			odsetek chorych leczonych po progresji ██████████ długość leczenia max ██████████ (ograniczona PPS)	
SA 21	koszty podania	zgodnie z obecnymi wycenami	pomniejszone o 10% (założenie arbitralne)	4.4.7.6 AE
SA 22			powiększone o 10% (założenie arbitralne)	
SA 23	koszty monitorowania	zgodnie z obecnymi wycenami	pomniejszone o 10% (założenie arbitralne)	4.4.7.7 AE
SA 24			powiększone o 10% (założenie arbitralne)	
SA 25	koszty leczenia ZN	zgodnie z obecnymi wycenami	pomniejszone o 10% (założenie arbitralne)	4.4.7.8 AE
SA 26			powiększone o 10% (założenie arbitralne)	
SA 27	koszty opieki terminalnej	10 129,82 (Zlecenia nr 246/2020)	brak (założenie)	4.4.7.9 AE

Należy zauważyć, że zgodnie z wykonanymi deterministycznymi analizami wrażliwości (patrz rozdz. 5.1.2 i 5.2.2 AE), prawie połowa scenariuszy miała pomijalny wpływ (<1%) na wyniki analizy, niemniej jednak poniżej przedstawiono uzupełnienie.

Scenariusze, w których zwiększano bądź zmniejszano wartość (a nie dawano wartości alternatywne na podstawie konkretnych źródeł itp.), mogące zatem stanowić przedmiot uwagi, omówiono poniżej.

Horyzont czasowy zmniejszono, ale nie zwiększono, ponieważ w BC już przyjęto horyzont dożywności (25-letni), maksymalny dopuszczony w modelu. Odsetek żyjących pacjentów w ramieniu interwencji i komparatora przy tym horyzoncie wynosi <1%, co potwierdza, że 25-letni horyzont czasowy stanowi wystarczające przybliżenie horyzontu dożywności. Ponadto przedłużenie horyzontu poprawiałoby wyniki. W odniesieniu do wrażliwości, w której zmniejszono długość horyzontu czasowego, skrócono go o 5 lat, tj. do horyzontu czasowego jak w Zleceniu nr 101/2023 dla teklistamabu z TCE RRMM. W ramach uzupełnienia scenariuszy analizy wrażliwości zmniejszono go o kolejne 5 lat (założenie arbitralne).

Uzupełniono analizę wrażliwości o zbadanie wpływu na wyniki pominięcia (poprzez wyzerowanie) zmniejszenia użyteczności w związku z wystąpieniem ZN i czas trwania ZN.

W przypadku scenariuszy 18-20 dotyczących leczenia po progresji pokryto wszystkie zestawienia wartości potencjalnych wartości odsetka chorych leczonych po progresji z długością leczenia, w związku z tym nie wykonano dodatkowych scenariuszy analizy wrażliwości.

W złożonej analizie koszty podania, monitorowania i leczenia zdarzeń niepożądanych (ZN) odchyłono arbitralnie o +/-10%. W ramach uzupełnienia scenariuszy analizy wrażliwości przedstawiono scenariusze skrajne, tj. przy zmianie kosztów z BC o +/-100%.

W przypadku kosztów opieki terminalnej analizowano w ramach analizy wrażliwości ich pominięcie, ale nie analizowano dwukrotnego zwiększenia - uzupełnienie przedstawiono poniżej.

Dodatkowo przeprowadzone analizy wrażliwości mają znikomy (1-5%) lub pomijalny (<1%) wpływ na wyniki analizy (dlatego nie uzupełniano o nie Uwagi nr IV.3).

Tab. 62. Elranatamab vs koszyk terapii: wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. Analiza z uwzględnieniem RSS.

Scenariusz	Elranatamab		Koszyk terapii		Elranatamab vs koszyk terapii			Analiza progowa			
	Koszty całkowite, PLN	QALY	Koszty całkowite, PLN	QALY	Δ kosztów, PLN	Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	Cena progowa opak. 76 mg	Zmiana w odniesieniu do ceny wnioskowanej*, %	Cena progowa opak. 44 mg	Zmiana w odniesieniu do ceny wnioskowanej**, %
BC	██████	1,62	161 136	0,91	██████	0,70	██████	██████	██████	██████	██████
15-letni horyzont	██████	1,61	161 135	0,91	██████	0,70	██████	██████	██████	██████	██████
pominięcie zmniejszenia użyteczności w związku z wystąpieniem ZN	██████	1,62	161 136	0,92	██████	0,71	██████	██████	██████	██████	██████
koszty podania - brak	██████	1,62	144 891	0,91	██████	0,70	██████	██████	██████	██████	██████
koszty podania x 2	██████	1,62	177 381	0,91	██████	0,70	██████	██████	██████	██████	██████
koszty monitorowania - brak	██████	1,62	160 702	0,91	██████	0,70	██████	██████	██████	██████	██████
koszty monitorowania - x 2	██████	1,62	161 570	0,91	██████	0,70	██████	██████	██████	██████	██████
koszty leczenia ZN - brak	██████	1,62	160 663	0,91	██████	0,70	██████	██████	██████	██████	██████
koszty leczenia ZN - x 2	██████	1,62	161 610	0,91	██████	0,70	██████	██████	██████	██████	██████
koszty opieki terminalnej - x 2	██████	1,62	171 731	0,91	██████	0,70	██████	██████	██████	██████	██████

Tab. 63. Elranatamab vs koszyk terapii: wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. Analiza bez uwzględnienia RSS.

Scenariusz	Elranatamab		Koszyk terapii		Elranatamab vs koszyk terapii			Analiza progowa			
	Koszty całkowite, PLN	QALY	Koszty całkowite, PLN	QALY	Δ kosztów, PLN	Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	Cena progowa opak. 76 mg	Zmiana w odniesieniu do ceny wnioskowanej*, %	Cena progowa opak. 44 mg	Zmiana w odniesieniu do ceny wnioskowanej**, %
BC	542 349	1,62	161 136	0,91	381 213	0,70	541 012	██████	██████	██████	██████
15-letni horyzont	542 271	1,61	161 135	0,91	381 136	0,70	546 227	██████	██████	██████	██████
pominięcie zmniejszenia użyteczności w związku z wystąpieniem ZN	542 349	1,62	161 136	0,92	381 213	0,71	538 667	██████	██████	██████	██████
koszty podania - brak	536 122	1,62	144 891	0,91	391 231	0,70	555 229	██████	██████	██████	██████
koszty podania x 2	548 576	1,62	177 381	0,91	371 195	0,70	526 794	██████	██████	██████	██████
koszty monitorowania - brak	541 930	1,62	160 702	0,91	381 228	0,70	541 033	██████	██████	██████	██████
koszty monitorowania - x 2	542 769	1,62	161 570	0,91	381 198	0,70	540 991	██████	██████	██████	██████
koszty leczenia ZN - brak	540 806	1,62	160 663	0,91	380 143	0,70	539 493	██████	██████	██████	██████
koszty leczenia ZN - x 2	543 893	1,62	161 610	0,91	382 283	0,70	542 531	██████	██████	██████	██████
koszty opieki terminalnej - x 2	552 466	1,62	171 731	0,91	380 735	0,70	540 333	██████	██████	██████	██████

\* tj. 21 878,00 PLN/opak. 76 mg; \*\* tj. 12 665,00 PLN/opak. 44 mg.

## V. W ramach analizy wpływu na budżet (BIA)

### 1 Uwaga nr 1

*W kalkulacjach przedstawionych przez Wnioskodawcę znajduje się ograniczenie populacji do pacjentów z wynikiem 0-1 w skali ECOG. Jednakże treść ustalonego projektu programu lekowego jak i projektu przedstawionego w APD Wnioskodawcy uwzględnia pacjentów z wynikiem 0-2 w skali ECOG. W związku z tym oszacowania Wnioskodawcy dotyczą populacji zawężonej w stosunku do populacji, o której mowa w Rozporządzeniu (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit. a i b Rozporządzenia). VI. W ramach źródeł informacji przedstawionej dokumentacji:*

ODPOWIEDŹ:

Wraz z niniejszym dokument dołączono skorygowany o szacunki populacyjne dokument BIA.

Od 1 października 2024 r. refundacją został objęty teklistamab, co przy założeniu, że ELR otrzymałby pozytywną decyzję refundacyjną od stycznia 2025 r., chorzy nie byłiby jeszcze leczeni teklistamabem a wejście tych dwóch leków praktycznie jednocześnie nie będzie związane z redukcją kosztów zamiany jednego leku na drugi dla płatnika. W związku z tym w scenariuszu istniejącym pozostawiono koszyk terapii.

### 2 Uwaga nr 2

*Analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia). W analizie wpływu na budżet (BIA) oszacowania dotyczące koszyka terapii (SoC) zostały oparte na opinii 3 ekspertów klinicznych. Wnioskodawca nie wskazał danych osobowych oraz źródeł i treści opinii ekspertów.*

ODPOWIEDŹ:

[REDAKTION]

## VI. Wykaz załączników

Do niniejszego raportu załączono następujące załączniki:

- model ekonomiczny z możliwością porównania z teklsitamabem i zmienioną liczebnością populacji w BIA;
- dokument BIA z przeliczonymi wynikami dla zmienionej populacji;
- dokument APD ze zmienioną liczebnością populacji docelowej, podmienionymi zapisami programu lekowego na ustalony projekt programu lekowego.

## Spis rysunków

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dla składowych koszyka terapii w analizowanym wskazaniu (diagram PRISMA). .....	25
Ryc. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dla teklistamabu w analizowanym wskazaniu (diagram PRISMA). .....	34
Ryc. 3. Wyniki PFS dla elranatamabu w kohorcie A badania MagnetisMM-3 w porównaniu z teklistamabem w badaniu MajesTEC-1. ....	49
Ryc. 4. Wyniki OS dla elranatamabu w kohorcie A badania MagnetisMM-3 w porównaniu z teklistamabem w badaniu MajesTEC-1. ....	49
Ryc. 5. Analiza skuteczności w badaniu MagnetisMM-3 (Mohty 2024 plakat): KM dla przeżycia wolnego od progresji. ....	58
Ryc. 6. Analiza skuteczności w badaniu MagnetisMM-3 (Tomasson 2024 letter): KM dla przeżycia wolnego od progresji. ....	59
Ryc. 7. Analiza skuteczności w badaniu MagnetisMM-3 (Mohty 2024 abstrakt): KM dla przeżycia całkowitego. ....	59
Ryc. 8. Analiza skuteczności w badaniu MagnetisMM-3 (Mohty 2024 plakat): KM dla przeżycia całkowitego. ....	60
Ryc. 9. Analiza skuteczności w badaniu MagnetisMM-3 (Tomasson 2024 letter): KM dla przeżycia całkowitego. ....	60
Ryc. 10. Analiza skuteczności w badaniu MagnetisMM-3 (Mohty 2024 plakat): KM dla czasu trwania odpowiedzi. ....	61
Ryc. 11. Krzywe OS, PFS i TTD dla teklistamabu. ....	69
Ryc. 12. Elranatamab vs teklistamab: wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości - wykres typu <i>scatter plot</i> dla ICUR, PLN/QALY. Analiza z uwzględnieniem RSS. ....	79
Ryc. 13. Elranatamab vs teklistamab: wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości - wykres typu <i>scatter plot</i> dla ICUR, PLN/QALY. Analiza bez uwzględnienia RSS. ....	83



## Spis tabel

Tab. 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu. ....	3
Tab. 2. Elranatamab - zgłoszenia zdarzeń niepożądanych w bazie FAERS. ....	17
Tab. 3. Struktura leczenia w populacji chorych z TCE RRMM w oparciu o badanie ankietowe. ....	20
Tab. 4. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii wchodzących w skład „koszyka” w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 10.09.2024 r. ....	22
Tab. 5. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii wchodzących w skład „koszyka” w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 10.09.2024 r. ....	23
Tab. 6. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii wchodzących w skład „koszyka” w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> , dane na dzień 10.09.2024 r. ....	24
Tab. 7. Spis wykluczonych badań pierwotnych dla składowych koszyka terapii* stosowanych w leczeniu TCE/TCR MM wyszukiwanych pod kątem porównania pośredniego / zestawienia wyników vs ELR.....	26
Tab. 8. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa teklistamabu w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 18.09.2024 r. ....	33
Tab. 9. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa teklistamabu w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 18.09.2024 r. ....	33
Tab. 10. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa teklistamabu w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> , dane na dzień 18.09.2024 r. ....	33
Tab. 11. Spis badań włączonych dla teklistamabu. ....	35
Tab. 12. Spis badań wykluczonych dla teklistamabu. ....	37
Tab. 13. Najważniejsze wyniki dla teklistamabu w oparciu o Rekomendację Prezesa AOTMiT nr 3/2024 z dnia 16 stycznia 2024 r.* ....	40
Tab. 14. Wyniki z przedłużonej obserwacji dla teklistamabu w oparciu o doniesienia konferencyjne Garfall 2024.*.....	41
Tab. 15. Zestawienie wyników dla ELR i TEC. ....	42
Tab. 16. Odpowiedź na leczenie - wyniki analizy MAIC dla porównania elranatamabu vs teklistamabu. ....	47
Tab. 17. DOR, PFS i OS - wyniki analizy MAIC dla porównania elranatamabu vs teklistamabu. ....	47
Tab. 18. DOR, PFS i OS - wyniki analizy MAIC dla porównania elranatamabu vs teklistamabu. ....	51
Tab. 19. Uzupelnione wyniki PRO z badania LocoMMotion dla krótszego okresu obserwacji (mediana 11 mies.), dostępne w postaci doniesień konferencyjnych (Delforge 2022a, Delforge 2022b).*.....	54
Tab. 20. Uzupelnione wyników badania MagnetisMM-3 (Lesokhin 2023). ....	55
Tab. 21. Uzupelnione wyników skuteczności badania LocoMMotion (Mateos 2024). ....	55

Tab. 22. Uzupelnienie wyników bezpieczeństwa badania LocoMMotion (Mateos 2022). ....	55
Tab. 23. Uzupelnienie wyników bezpieczeństwa badania LocoMMotion - cytopeniczne TEAE (Mateos 2022). ....	56
Tab. 24. Wyniki z badania MagnetisMM-3 z przedłużonej obserwacji - analiza skuteczności.....	57
Tab. 25. Wyniki z badania MagnetisMM-3 z przedłużonej obserwacji - analiza bezpieczeństwa. ....	62
Tab. 26. Elranatamab - zgłoszenia zdarzeń niepożądanych w bazie FAERS. ....	63
Tab. 27. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla elranatamabu w monoterapii w systemie bazy MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 07.09.2024 r. ....	65
Tab. 28. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla elranatamabu w monoterapii w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> z datą odcięcia 07.09.2024 r. ....	65
Tab. 29. Wyniki MAIC elranatamabu vs teklistamabu – OS. ....	67
Tab. 30. Wyniki testu Schoenfelda– OS. ....	67
Tab. 31. Wyniki MAIC elranatamabu vs teklistamabu – PFS. ....	68
Tab. 32. Wyniki testu Schoenfelda– PFS. ....	68
Tab. 33. Podsumowanie parametrów skuteczności uwzględnionych w modelu. ....	68
Tab. 34. Mediana TTD dla teklistamabu.....	69
Tab. 35. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub 4 raportowanych z min 5% częstością dla elranatamabu lub teklistamabu. ....	70
Tab. 36. Częstość zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania.....	70
Tab. 37. Czas trwania CRS i neurotoksyczności w przypadku teklistamabu. ....	71
Tab. 38. Teklistamab – dawkowanie.....	71
Tab. 39. Koszty jednostkowe nabycia teklistamabu (Obwieszczenie MZ). ....	71
Tab. 40. Teklistamab – premedykacja CRS uwzględniona w modelu.....	72
Tab. 41. Względna intensywność dawki uwzględniona w modelu. ....	73
Tab. 42. Koszty jednostkowe podania teklistamabu. ....	73
Tab. 43. Koszty monitorowania - teklistamab. ....	73
Tab. 44. Koszty jednostkowe zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub 4 uwzględnionych w modelu. ....	74
Tab. 45 Scenariusze analizy wrażliwości. ....	75
Tab. 46. Wyniki kliniczne - analiza podstawowa. ....	77
Tab. 47. Wyniki kosztowe w podziale na kategorie kosztów (PLN/pacjenta) - analiza podstawowa. Analiza z uwzględnieniem RSS. ....	77
Tab. 48. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa. Analiza z uwzględnieniem RSS. ....	78
Tab. 49. Elranatamab vs teklistamab: wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. Analiza z uwzględnieniem RSS. ....	78
Tab. 50. Elranatamab vs teklistamab: wynik średni probabilistycznej analizy wrażliwości. Analiza z uwzględnieniem RSS. ....	79

---

Tab. 51. Elranatamab vs teklistamab: wyniki analizy progowej. Analiza z uwzględnieniem RSS. ....	79
Tab. 52. Elranatamab vs teklistamab: analiza z uwzględnieniem RSS. ....	80
Tab. 53. Wyniki kosztowe w podziale na kategorie kosztów (PLN/pacjenta) - analiza podstawowa. Analiza bez uwzględnienia RSS. ....	81
Tab. 54. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa. Analiza bez uwzględnienia RSS. ....	82
Tab. 55. Elranatamab vs teklistamab: wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. Analiza bez uwzględnienia RSS. ....	82
Tab. 56. Elranatamab vs teklistamab: wynik średni probabilistycznej analizy wrażliwości. Analiza bez uwzględnienia RSS. ....	83
Tab. 57. Elranatamab vs teklistamab: wyniki analizy progowej. Analiza bez uwzględnienia RSS. ....	84
Tab. 58. Elranatamab vs teklistamab: analiza bez uwzględnienia RSS. ....	84
Tab. 59. Elranatamab vs koszyk terapii: analiza z uwzględnieniem RSS. ....	86
Tab. 60. Elranatamab vs koszyk terapii: analiza bez uwzględnienia RSS. ....	87
Tab. 61. Scenariusze analizy wrażliwości. ....	88
Tab. 62. Elranatamab vs koszyk terapii: wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. Analiza z uwzględnieniem RSS. ....	91
Tab. 63. Elranatamab vs koszyk terapii: wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. Analiza bez uwzględnienia RSS. ....	92