



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
www.aotmit.gov.pl

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

Analiza weryfikacyjna

Nr: WS.423.3.2024

Data ukończenia: 6 listopada 2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Pfizer Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Pfizer Polska Sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

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

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
AESI	zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (ang. <i>adverse events of special interest</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
anty-CD38	przeciwciało anty-CD38 (ang. <i>anti CD38 monoclonal antibody</i>)
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i>
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BC	analiza podstawowa (ang. <i>base case analysis</i>)
BCMA	antygen dojrzewania komórek B (ang. <i>B-cell maturation antigen</i>)
bd	brak danych
BEN	bendamustyna
BICR	zaślepiąca ocena centralna przeprowadzona przez niezależny zespół ekspertów (ang. <i>blinded independent central review</i>)
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CAR-T	limfocyty T rozpoznające chimeryczne receptory antygenowe (ang. <i>chimeric antigen receptor T</i>)
CD-38	antygen różnicowania komórkowego 38 (ang. <i>cluster of differentiation 38</i>)
CEA	analiza kosztów efektywności (ang. <i>cost effectiveness analysis</i>)
CEAC	krzywa akceptowalności (ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i>)
CER	współczynnik kosztów efektywności (ang. <i>cost effectiveness ratio</i>)
CHMP	Komitet ds. leków stosowanych u ludzi (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CIS	cisplatyna
CR	odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i>)
CRR	odsetek odpowiedzi całkowitych (ang. <i>complete response rate</i>)
CRS	zespół uwalniania cytokin (ang. <i>cytokine release syndrome</i>)
CTD	cyklofosfamid + talidomid + deksametazon
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. <i>cost utility analysis</i>)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>cost utility ratio</i>)
CYKLO	cyklofosfamid
DARA	daratumumab
DOCR	czas trwania odpowiedzi całkowitej lub lepszej (ang. <i>duration of complete response or better</i>)
DOR	czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i>)
DOX	doksorubicyna
DOX PEG	pegylowana doksorubicyna liposomalna
DRd	daratumumab + lenalidomid + deksametazon
DT-PACE	deksametazon + talidomid + cisplatyna + doksorubicyna + cyklofosfamid + etopozyd
DVd	daratumumab + bortezomib + deksametazon

ELO	elotuzumab
EloPd	elotuzumab + pomalidomid + deksametazon
ELR	elranatamab
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EORTC QLQ-C30	kwestionariusz oceny jakości życia chorych na nowotwory złośliwe składający się z 30 pozycji (ang. <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30-item</i>)
EORTC QLQ-MY20	kwestionariusz oceny jakości życia chorych na nowotwory złośliwe dla szpiczaka mnogiego (ang. <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Multiple Myeloma questionnaire</i>)
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i>
EQ-5D-5L	kwestionariusz oceny jakości życia na 5 poziomach w 5 wymiarach (ang. <i>EuroQol 5-Dimensional 5-Level Questionnaire for utility score</i>)
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>
ETO	etopozyd
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FH	ang. <i>Flatiron health</i>
G-BA	niem. <i>Gemeinsame Bundesausschuss</i>
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i>
HR	iloraz hazardów (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICANS	zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu immunologicznego (ang. <i>immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome</i>)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. <i>incremental cost effectiveness ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>incremental cost utility ratio</i>)
IgG	immunoglobulina G
IHT	Instytut Hematologii i Transfuzjologii
IMID	lek immunomodulujący (ang. <i>immunomodulatory drug</i>)
IMWG	ang. <i>International Myeloma Working Group</i>
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
IRd	iksazomib + lenalidomid + deksametazon
ISA	izatuksymab
IsaPd	izatuksymab + pomalidomid + deksametazon
IXA	iksazomib
JGP	jednorodna grupa pacjentów
KAR	karfilzomib
Kd	karfilzomib + deksametazon
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRd	karfilzomib + lenalidomid + deksametazon
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2024 poz. 686)
LEN	lenalidomid
LY	lata życia (ang. <i>life years</i>)

MAIC	porównanie z dopasowaniem populacji (ang. <i>matching-adjusted indirect treatment comparison</i>)
MEL	melfalan
MM	szpiczak mnogi (ang. <i>multiple myeloma</i>)
MP	melfalan + prednizon
MRD	minimalna choroba resztkowa (ang. <i>minimal residual disease</i>)
MSAG	ang. <i>Medical Scientific Advisory Group</i>
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCPE	ang. <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
nd	nie dotyczy
NE	nie do oszacowania (ang. <i>not estimated</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NR	nie osiągnięto (ang. <i>not reached</i>)
ORR	odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PCM	szpiczak plazmocytowy (ang. <i>plasma cell myeloma</i>)
Pd	pomalidomid + deksametazon
PD	progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PGIC	skala ogólnego wrażenia zmiany w ocenie pacjenta (ang. <i>The Patient Global Impression of Change</i>)
PGSz	Polska Grupa Szpiczakowa
PI	inhibitor proteasomu (ang. <i>proteasome inhibitor</i>)
POM	pomalidomid
PRE	prednizon
PRO	punkty końcowe oceniane przez pacjenta (ang. <i>patient reported outcomes</i>)
PSM	model przeżycia podzielonego (ang. <i>partitioned survival model</i>)
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. <i>Periodic Safety Update Report</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PVd	pomalidomid + bortezomib + deksametazon
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
QoL	jakość życia (ang. <i>quality of life</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
Rd	lenalidomid + deksametazon
RDI	względna intensywność dawkowania (ang. <i>relative dose intensity</i>)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)

RRMM	oporny i/lub nawrotowy szpiczak mnogi (ang. <i>refractory or/and relapsed multiple myeloma</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
RWD	dane rzeczywiste (ang. <i>real-world data</i>)
RWE	dowody z rzeczywistej praktyki (ang. <i>real-world evidence</i>)
SA	analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i>)
sCR	rygorystyczna odpowiedź całkowita (ang. <i>stringent complete response</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>
SoC	opieka standardowa (ang. <i>standard of care</i>)
TAL	talidomid
TCE	ekspozycja na trzy klasy leków (ang. <i>triple-class exposed</i>)
TCR	choroba oporna na trzy klasy leków (ang. <i>triple-class refractory</i>)
TEAE	zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie stosowania badanego leczenia (ang. <i>treatment emergent adverse event, TEAE</i>)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TTR	czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>time to response</i>)
UE	Unia Europejska
UPL	uzgodniony program lekowy
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 146, 858, 1222, z późn. zm.)
VAS	wizualna skala analogowa (ang. <i>visual analog scale</i>)
Vd	bortezomib + deksametazon
VGPR	bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie (ang. <i>very good partial response</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
ZN	zdarzenie niepożądane

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	7
1. Informacje o wniosku	9
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	17
3.5. Refundowane technologie medyczne	17
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	18
4. Ocena analizy klinicznej	20
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	20
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	20
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	21
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	22
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	26
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	27
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	27
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	27
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	47
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	49
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	49
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	51

4.3.	Komentarz Agencji	54
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	55
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	55
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	55
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	56
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	62
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	62
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	65
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	66
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	73
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	74
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	74
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	75
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	76
5.4.	Komentarz Agencji	77
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	79
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	79
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	79
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	79
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	81
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	83
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	84
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	84
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	86
6.4.	Komentarz Agencji	87
7.	Uwagi do zapisów programu lekowego	88
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	89
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	92
10.	Kluczowe informacje i wnioski	94
11.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	99
12.	Źródła.....	103
13.	Załączniki.....	105

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 30.07.2024 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1213.2024.19.PRU
PLR.4500.1214.2024.19.PRU

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Elrefxio (elranatamab), 40 mg/ml roztwór do wstrzykiwań, fiolka o pojemności 1,1 ml (44 mg); GTIN: 05415062116289,
 - Elrefxio (elranatamab), 40 mg/ml roztwór do wstrzykiwań, fiolka o pojemności 1,9 ml (76 mg); GTIN: 05415062116272
 - Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD 10: C90.0)”
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

– fiolka 1,1 ml (44 mg) ██████████ zł; fiolka 1,9 ml (76 mg) ██████████ zł

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

Wnioskodawca
Pfizer Polska Sp. z o.o.
ul. Żwirki i Wigury 16B
02-092 Warszawa
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 30.07.2024 r., znak PLR.4500.1213.2024.19.PRU, PLR.4500.1214.2024.19.PRU (data wpływu do AOTMiT 30.07.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Elrexfio (elranatamab), 40 mg/ml roztwór do wstrzykiwań, fiolka o pojemności 1,1 ml (44 mg); GTIN: 05415062116289,
- Elrexfio (elranatamab), 40 mg/ml roztwór do wstrzykiwań, fiolka o pojemności 1,9 ml (76 mg); GTIN: 05415062116272,

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

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 28.08.2024 r., znak WS.423.3.2024.ZZW.AZ.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 04.10.2024 r. pismem z dnia 04.10.2024 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego, Elranatamab (Elrexfio®) w nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczaku mnogim, wersja 1.1 [REDACTED], Warszawa, 2024.
- Analiza kliniczna, Elranatamab (Elrexfio®) w nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczaku mnogim, wersja 1.0, [REDACTED], Warszawa, 2024.
- Analiza ekonomiczna, Elranatamab (Elrexfio®) w nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczaku mnogim, wersja 1.0, [REDACTED], Warszawa, 2024.
- Analiza wpływu na budżet, Elranatamab (Elrexfio®) w nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczaku mnogim, wersja 1.1, [REDACTED], Warszawa, 2024.
- Elranatamab (Elrexfio®) w nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczaku mnogim, Odpowiedź na pismo dot. niezgodności względem minimalnych wymagań, [REDACTED], Warszawa, 2024.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> Elrexfio®, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml: jedna fiolka zawierająca 44 mg elranatamabu w 1,1 ml; GTIN: 05415062116289; Elrexfio®, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml: jedna fiolka zawierająca 76 mg elranatamabu w 1,9 ml; GTIN: 05415062116272.
Kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciał z lekami; kod ATC: L01FX32.
Substancja czynna	elranatamab
Droga podania	Podanie podskórne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Elranatamab jest przeciwciałem bispecyficznym aktywującym limfocyty T, które wiąże się z receptorem CD3-epsilon na powierzchni limfocytów T oraz antygenem dojrzewania limfocytów B na powierzchni komórek plazmatycznych, plazmoblastów i komórek szpiczaka mnogiego. Wiązanie elranatamabu z BCMA na powierzchni komórek nowotworowych oraz z receptorem CD3 na powierzchni limfocytów T jest niezależne od natywnej swoistości receptora limfocytów T lub zależności od cząsteczek głównego układu zgodności tkankowej klasy 1 (cząsteczek MHC klasy 1). Elranatamab aktywował limfocyty T, co skutkowało uwalnianiem cytokin prozapalnych i powodowało lizę komórek szpiczaka mnogiego.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Elranatamab w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej trzy wcześniejsze terapie, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało monoklonalne anti-CD38, z progresją w trakcie lub po ostatniej linii leczenia.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p><u>Ogólne kryteria kwalifikacji do programu leczenia szpiczaka plazmocytozowego:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> wiek 18 lat i powyżej; stan sprawności 0–2 według skali ECOG; rozpoznanie szpiczaka plazmocytozowego; brak przeciwwskazań do stosowania leków (składowych wybranego schematu leczenia) zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego; brak nadwrażliwości na którykolwiek lek lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku (będącego składową wybranego schematu leczenia); wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z odpowiednią, aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń; nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie, aktualne Charakterystyki Produktu Leczniczego; adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii. <p><u>Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego w schemacie ELRA:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> stosowano uprzednio co najmniej trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytozowego, w tym zawierające lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anti-CD38; w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby; bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1,0 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 25 \times 10^9/l$ (możliwe są mniejsze wartości, o ile wynika to z aktywności choroby). <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>

Dawkowanie	Zalecane dawki to dawki stopniowo zwiększane – 12 mg w 1. dniu i 32 mg w 4. dniu, a następnie pełna dawka terapeutyczna wynosząca 76 mg podawana raz na tydzień od 2. tygodnia do 24. tygodnia. W przypadku pacjentów, którzy zostali poddani co najmniej 24-tygodniowemu leczeniu i u których uzyskano odpowiedź na leczenie, odstęp między dawkami należy zmieniać na co dwa tygodnie. Elranatamab należy podawać zgodnie ze schematem stopniowego zwiększania dawki w celu zmniejszenia częstości występowania i nasilenia CRS i ICANS*. Leczenie należy kontynuować do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. W przypadku pominięcia dawki, dawkę należy podać tak szybko, jak to możliwe, a schemat dawkowania dostosować, aby zachować odpowiedni odstęp między dawkami.
-------------------	--

* CRS - zespół uwalniania cytokin (ang. *cytokine release syndrome*); ICANS - zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ang. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*); ze względu na ryzyko CRS i ICANS pacjentów należy kontrolować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych przez 48 godzin po podaniu każdej z 2 stopniowo zwiększanych dawek i poinstruować ich, aby pozostali w pobliżu placówki opieki zdrowotnej. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać pełną morfologię krwi. Należy wykluczyć możliwość aktywnego zakażenia i (lub) upewnić się, że kobieta w wieku rozrodczym nie jest w ciąży.

Źródło: ChPL Elrexfio https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/elrexfio-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 08.10.2024], wniosek refundacyjny.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	07.12.2023, EMA (EU/1/23/1770/001, EU/1/23/1770/002).
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy ELREXFIO jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej trzy wcześniejsze terapie, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało monoklonalne anty-CD38, i u których stwierdzono progresję choroby w trakcie ostatniej terapii.
Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania (ang. <i>Periodic Safety Update Reports, PSURs</i>).

Źródło: ChPL Elrexfio https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/elrexfio-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 08.10.2024], APD wnioskodawcy.

W rozdziale 3.1 (tabela 32) APD wnioskodawcy widnieje informacja, że produkt leczniczy Elrexfio posiada status leku sierocego. Jednakże na stronie Europejskiej Agencji Leków (EMA) odnaleziono dokument dotyczący wycofania decyzji o przyznaniu statusu leku sierocego¹.

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Elrexfio (elranatamab) nie był dotychczas przedmiotem oceny AOTMiT.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> • bez RSS: ██████████ • z RSS: ██████████
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek dostępny w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	nowa grupa limitowa

¹ EMA Orphan designation withdrawal assessment report, https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/elrexfio-orphan-designation-withdrawal-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf [dostęp: 17.10.2024].

Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Zgodnie z proponowanym instrumentem dzielenia ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> , RSS)				
	[REDACTED]				
	Tabela 1.				
	Zawartość opakowania	Cena zbytu netto [#] , PLN	Urzędowa cena zbytu, PLN [*]	Cena hurtowa brutto, PLN ^{**}	Wysokość limitu finansowania, PLN
Elrexio 76 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	0,00
Elrexio 44 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	0,00
[REDACTED]					

Źródło: APD wnioskodawcy, AE wnioskodawcy.

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Elrexio w ramach uzgodnionego programu lekowego (UPL). Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym dla wnioskowanego programu lekowego jest szersza w stosunku do wskazania rejestracyjnego produktu leczniczego Elrexio. Populacja wskazana we wniosku refundacyjnym obejmuje pacjentów, u których stwierdzono progresję choroby w trakcie lub po ostatniej linii leczenia, podczas gdy wskazanie rejestracyjne obejmuje pacjentów, u których stwierdzono progresję choroby w trakcie ostatniej terapii. Według analityków Agencji wnioskowane wskazanie powinno brzmieć tak jak wskazanie zarejestrowane do stosowania, zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Proponowany poziom odpłatności produktu leczniczego Elrexio jest zgodny z zapisem art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętego poziomu odpłatności za lek i kategorii refundacyjnej.

Grupa limitowa

Wnioskowane jest finansowanie produktu leczniczego Elrexio w ramach nowej grupy limitowej. Wnioskodawca argumentuje wnioskowanie o nową grupę limitową wskazując, że „stosowanie elranatamabu w monoterapii daje dodatkowe efekty zdrowotne w porównaniu do koszyka terapii — spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 1 ustawy zezwalających na utworzenie nowej grupy limitowej” oraz „elranatamab jest lekiem, co oznacza, że art. 15 ust. 3 pkt 3 ustawy odnoszący się do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego nie znajduje zastosowania”.

3.2. Problem zdrowotny

Szpiczak mnogi (ICD-10: C90.0)

Szpiczak komórek plazmocytowych (ang. *plasma cell myeloma*) (ICD-11: 2A83.1)

Szpiczak mnogi (ORPHA: 29073)

Definicja²

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

Epidemiologia³

Szpiczak plazmocytowy stanowi ~1% wszystkich nowotworów złośliwych i ~14% nowotworów układu krwiotwórczego. Zapadalność roczna w Europie wynosi 4,5–6/100 000, szczyt zachorowań przypada na 7. dekadę życia (mediana wieku 70 lat). Według Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK 2020), w Polsce stwierdza się ponad 1500 nowych zachorowań na MM rocznie, jednak liczba ta jest prawdopodobnie niedoszacowana.

² Interna Szczeklika <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.15> [dostęp: 07.10.2024].

³ AWA Tecvayli https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/101/AWA/101_AWA_OT.423.1.34.2023_Tecvayli_BIP_REOPTR2.pdf [dostęp: 07.10.2024].

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania⁴

Klinicznie najbardziej typową prezentacją MM stanowią bóle kostne, które są obecne u około 70% chorych w momencie rozpoznania. Spośród innych objawów najczęściej występują: niedokrwistość (ok. 60% chorych), niewydolność nerek (ok. 20%), hiperkalcemia (ok. 13%) oraz nawrotowe zakażenia bakteryjne i wirusowe (nawet do 10-krotnie częściej niż w populacji ogólnej). Wśród powikłań szpiczaka mnogiego, można wyróżnić niewydolność nerek, która dotyczy około 20% nowo rozpoznanych pacjentów i około 50% pacjentów w ciągu całego przebiegu klinicznego choroby. Polineuropatia występuje u około 13% chorych w okresie rozpoznania MM oraz u około 81% pacjentów z nawrotową lub oporną postacią choroby. Do częstych powikłań należą również powikłania zakrzepowo-zatorowe, w tym zagrażająca życiu zatorowość płucna. Częstymi powikłaniami MM są również powikłania kostne oraz hiperkalcemia. Hiperkalcemia diagnozowana jest u ok. 20–40% osób chorujących na szpiczaka mnogiego.

Rokowanie⁵

Leczenie umożliwia uzyskanie remisji i wydłużenie przeżycia. W większości przypadków choroba postępuje lub nawraca po kolejnych liniach leczenia. Najczęstszą przyczyną zgonu są zakażenia. Mediana czasu przeżycia chorych z objawową, postępującą postacią choroby wynosi 5–7 lat.

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

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Statystyki NFZ

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane uzyskane ze Statystyk NFZ⁶ dotyczące liczby pacjentów leczonych dotychczas w ramach programu lekowego leczenia chorych na szpiczaka plazmocytozy w latach 2017–2023, w tym liczby pacjentów leczonych poszczególnymi lekami. Liczba pacjentów leczonych w tych latach w ramach tego programu lekowego wyniosła 8 020 chorych.

Populacja docelowa dotyczy pacjentów, którzy otrzymali co najmniej trzy wcześniejsze terapie, w tym lek immunomodulujący (pomalidomid, lenalidomid), inhibitor proteasomu (iksazomib, karfilizomib) i przeciwciało anti-CD38 (daratumumab, izatuksymab, elotuzumab). Dane dostępne na stronie Statystyki NFZ nie uwzględniają informacji na temat przebytych linii leczenia.

Ponieważ dostępne dane dotyczą okresu 2017–2023, nie obejmują one stosowania teklistamabu refundowanego od 2024 r.

Tabela 4. Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.54 w latach 2017–2023 (statystyki NFZ)

	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2017–2023
Wszyscy pacjenci	1449	1662	2213	2481	2692	3401	2416	8020
Liczba pacjentów leczonych poszczególnymi lekami w programie								
Lenalidomid	1449	1634	1949	2040	2129	2614	-	6210
Pomalidomid	-	67	410	429	382	399	516	1442
Daratumumab (podskórnym)	-	-	-	-	-	-	1622	1622
Daratumumab (pożajelitowo)	-	-	98	296	403	494	72	976
Karfilizomib	-	-	59	157	286	493	457	1028
Iksazomib	-	-	-	-	30	59	98	147
Izatuksymab	-	-	-	-	-	-	14	14
Elotuzumab	-	-	-	-	-	-	232	232

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie Statystyk NFZ, <https://statystyki.nfz.gov.pl/> [dostęp: 25.10.2024].

⁴ AWA Tecvayli https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/101/AWA/101_AWA_OT.423.1.34.2023_Tecvayli_BIP_REOPTR2.pdf [dostęp: 07.10.2024].

⁵ Interna Szczeklika <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.15> [dostęp: 07.10.2024].

⁶ Statystyki NFZ <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrogPrograms?search=true&S.Province=&S.DateFrom=2017-01&S.DateTo=2023-12&S.DrugProgram=LEKI+W+PROGRAMIE+LEKOWYM+-+LECZENIE+CHORYCH+NA+SZPICZAKA+PLAZMOCYTOWEGO&S.ActiveSubstance=&S.AgeGroup=&S.Gender=> [dostęp: 25.10.2024].

KRN

Liczbę zachorowań i zgonów według Krajowego Rejestru Nowotworów dla rozpoznania C90 (szpiczak mnogi i nowotwory z komórek plazmatycznych) w latach 2016–2021 podano w tabeli poniżej. Należy mieć na uwadze, że wskazany w programie lekowym kod klasyfikacji, ICD10 C90.0, jest zawężony w stosunku do danych KRN.

Tabela 5. Zachorowania i zgony na szpiczaka mnogiego w latach 2016–2021 wg KRN

	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Zachorowania	1568	1703	1714	1808	1515	1733
Zgony	1332	1407	1434	1410	1450	1268

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie KRN, <http://onkologia.org.pl/> [dostęp: 15.10.2024].

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 08.10.2024 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych po dacie rejestracji ocenianej interwencji, tj. do wytycznych opublikowanych po 07.12.2023 r. Wyjątek stanowią polskie wytyczne w zakresie leczenia szpiczaka plazmocytozy (PGSz 2022/2023), które włączono do analizy pomimo daty publikacji w 2022 roku. Oprócz wytycznych PGSz, włączono do analizy również dokument wytycznych zagranicznych – NCCN 2024 (USA).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Polska Grupa Szpiczakowa PGSz 2022/23 Polska https://hematoonkologia.pl/uploads/ZPGS-merged-aktualizacja-28-02.pdf</p>	<p>Odnalezione wytyczne opublikowane zostały przed datą rejestracji ocenianego leku.</p> <p>U pacjentów ze szpiczakiem leczonym więcej niż trzema liniami leczenia rekomenduje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • belantamab mafodotin; • terapia CAR-T: <ul style="list-style-type: none"> ◦ idekabtagen wikleucel (ide-cel); ◦ ciltakabtagen autoleucel (cilta-cel); • teklistamab (przeciwciało bispecyficzne); • selineksor (inhibitor eskportyny) z deksametazonem; • Udział w badaniach klinicznych, w tym szczególnie obejmujących immunoterapię. <p><u>Siła zaleceń:</u> brak informacji.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>National Comprehensive Cancer Network NCCN 2024 USA</p> <p>https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf</p>	<p>Odnalezione wytyczne opublikowane zostały po dacie rejestracji ocenianego leku.</p> <p>Rekomendacje dla pacjentów po 3 wcześniejszych liniach leczenia:</p> <p><u>Preferowane:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia CAR-T: <ul style="list-style-type: none"> ○ idekabtagen wikleucel; ○ ciltakabtagen autoleucel; <p>Po co najmniej 4 wcześniejszych terapiach, w tym przeciwciałem monoklonalnym anti-CD38, inhibitorem proteasomu (ang. <i>proteasome inhibitor</i>, PI) i lekiem immunomodulującym (ang. <i>immunomodulatory imide drug</i>, IMiD):</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeciwciała bispecyficzne: <ul style="list-style-type: none"> ○ elrantamab; ○ talkwetamab; ○ teklistamab. <p><u>Inne rekomendowane schematy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • bendamustyna; • bendamustyna/bortezomib/deksametazon; • bendamustyna/karfilzomib/deksametazon; • bendamustyna/lenalidomid/deksametazon; • wysokodawkowy lub frakcjonowany cyklofosfamid. <p>Po 4 wcześniejszych terapiach, w tym przeciwciałem monoklonalnym anti-CD38, co najmniej 2 PI oraz 2 IMiD:</p> <ul style="list-style-type: none"> • selineksor/deksametazon. <p><u>Użyteczne w szczególnych okolicznościach:</u></p> <p>Po 4 wcześniejszych terapiach, w tym przeciwciałem monoklonalnym anti-CD38, PI oraz IMiD:</p> <ul style="list-style-type: none"> • belantamab mafodotin. <p>Według wytycznych najlepszym sposobem leczenia każdego pacjenta chorego na nowotwór są badania kliniczne.</p> <p><u>Siła zaleceń:</u> wszystkie zalecenia są kategorii 2A, chyba, że wskazano inaczej (2A — jednogłośny konsensus zalecający interwencję w oparciu o dowody niższej jakości).</p>

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie źródeł wskazanych w tabeli.

Substancja czynna elranatamab, stosowana w ramach leczenia nawrotowego i opornego na leczenie szpiczaka mnogiego u dorosłych, została uwzględniona w wytycznych NCCN z 2024 roku. Wytyczne te wymieniają terapię z wykorzystaniem elranatamabu, talkwetamabu albo teklistamabu (kategoria 2A wg NCCN) jako preferowaną w drugiej kolejności dla pacjentów po co najmniej 4 wcześniejszych terapiach, w tym PI, IMiD i przeciwciałem anti-CD-38. Dodatkowo w pierwszej kolejności preferowaną terapią jest terapia CAR-T. Inne rekomendowane przez wytyczne kliniczne opcje terapeutyczne obejmują: bendamustynę w monoterapii oraz w skojarzeniu m.in. z bortezomibem oraz deksametazonem, cyklofosfamid, selineksor w skojarzeniu z deksametazonem. Jako terapię użyteczną w niektórych okolicznościach wytyczne NCCN 2024 wymieniają belantamab mafodotin.

Zalecenia polskie (PGSz 2022/2023) wskazują, że strategia leczenia nawrotowego/opornego szpiczaka plazmocytozy powinną być ustalana indywidualnie ze względu na różnorodność sytuacji klinicznych. W przypadku terapii pacjentów leczonych więcej niż trzema liniami leczenia zaleca się stosowanie belantamabu mafodotinu, terapii CAR-T oraz selineksoru w skojarzeniu z deksametazonem.

Podsumowując, w wytycznych wskazano, że leczenie nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego wymaga indywidualnego podejścia przy umożliwieniu zastosowania różnych schematów leczenia, oraz obydwa dokumenty zalecają leczenie w ramach badań klinicznych, jeśli są dostępne. Wytyczne NCCN 2024 wymieniają terapię elranatamabem jako preferowaną w drugiej kolejności dla pacjentów po co najmniej 4 wcześniejszych terapiach, z włączeniem PI, IMiD i przeciwciała anti-CD38.

Dodatkowo warto zwrócić uwagę na fakt, iż wymieniana w dokumentach wytycznych praktyki klinicznej substancja belantamab mafodotin została wycofana z obrotu na terenie UE, w dniu 23.02.2024 r. Odmowa odnowienia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu jest następstwem opinii wydanej przez Komitet ds. leków stosowanych u ludzi (ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use CHMP*), który zalecił nieodnawianie pozwolenia, ponieważ korzyści ze stosowania leku Blenrep nie przewyższają już ryzyka⁷.

Co więcej według APD wnioskodawcy jedną z opcji terapeutycznych zalecanych przez wytyczne kliniczne jest belantamab mafodotin, który stanowił jeden ze schematów terapii standardowych stosowanych w badaniu

⁷ Blenrep (belantamab mafodotin) https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-blenrep-belantamab-mafodotin-non-renewal-conditional-marketing-authorisation-european-union_en.pdf [dostęp: 08.10.2024].

LocoMMotion, na którym oparto AKL wnioskodawcy. W związku z tym, analizy zawierają informacje o opcjach terapeutycznych, które są nieaktualne na dzień złożenia wniosku. Według wnioskodawcy lek ten pozostawiono w APD jako ewentualną opcję alternatywną w przypadku odnowienia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, a jego obecność jako ewentualnego komparatora nie wpływa na wnioski z przeprowadzonych analiz.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Do momentu ukończenia prac nad raportem nie otrzymano żadnych odpowiedzi.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18.09.2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r., obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w refundacji aptecznej: melfalan, prednizon, deksametazon;
- w ramach katalogu chemioterapii: bendamustyna, bleomycyna, bortezomib, cisplatyna, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, ifosfamid, karboplatyna, lenalidomid, melfalan, pegylowana doksorubicyna liposomalna, pleryksafor, winkrystyna;
- w ramach programu lekowego: daratumumab, elotuzumab, iksazomib, izatuksymab, karfilzomib, pomalidomid, teklistamab.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 7. Produkty lecznicze refundowane we wskazaniu ICD-10: C90 Szpiczak mnogi i nowotwory z komórek plazmatycznych

Substancja czynna	Wskazanie	Poziom odpłatności
refundacja apteczna		
melfalan	nowotwory złośliwe	bezpłatny do limitu
prednizon	nowotwory złośliwe	bezpłatny do limitu
deksametazon	leczenie objawowego szpiczaka mnogiego w połączeniu z innymi lekami	ryczałt
katalog chemioterapii		
bendamustyna	C90, C90.0: w drugiej i następnych liniach leczenia	bezpłatny
bleomycyna	C90, C90.0	
bortezomib	C90, C90.0: zgodnie z aktualnymi zaleceniami Polskiej Grupy Szpiczakowej	
cisplatyna	C90, C90.0	
cyklofosfamid	C90, C90.0	
cytarabina	C90, C90.0	
dakarbazyna	C90, C90.0	
doksorubicyna	C90, C90.0	
epirubicyna	C90, C90.0	
etopozyd	C90, C90.0	
ifosfamid	C90, C90.0	
karboplatyna	C90	
lenalidomid	C90.0: leczenie w skojarzeniu z deksametazonem dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia	
melfalan	C90, C90.0	
pegylowana doksorubicyna liposomalna	C90, C90.0	
pleryksafor	C90.0	
winkrystyna	C90, C90.0	

Substancja czynna	Wskazanie	Poziom odpłatności
program lekowy B.54		
daratumumab	oporny lub nawrotowy szpiczak plazmocytowy, uprzednio jedna, dwie lub trzy linie leczenia szpiczaka plazmocyтового	bezpłatny
elotuzumab	oporny lub nawrotowy szpiczak plazmocytowy, uprzednio co najmniej dwie linie leczenia szpiczaka plazmocyтового, w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu	
iksazomib	oporny lub nawrotowy szpiczak plazmocytowy, uprzednio co najmniej jedna linia leczenia szpiczaka plazmocyтового, obecność aberracji cytogenetycznych z grupy wysokiego ryzyka, tj.: delecji w chromosomie 17 – del(17p), lub translokacji t(4;14), lub translokacji t(14;16)	
izatuksymab	oporny lub nawrotowy szpiczak plazmocytowy, uprzednio co najmniej dwie linie leczenia szpiczaka plazmocyτικού, w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu	
karfilzomib	oporny lub nawrotowy szpiczak plazmocytowy, uprzednio jedna, dwie lub trzy linie leczenia szpiczaka plazmocyτικού	
pomalidomid	oporny lub nawrotowy szpiczak plazmocytowy, uprzednio co najmniej dwie linie leczenia szpiczaka plazmocyτικού, w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu	
teklitamab	nawrotowy i oporny na leczenie szpiczakiem mnogi, uprzednio co najmniej trzy linie leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało monoklonalne anty-CD38, z progresją w trakcie lub po ostatniej linii leczenia	

Źródło: Opracowanie własne na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 18.09.2024 <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> [dostęp: 07.10.2024].

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

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

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>Koszyk terapii (SoC) składający się z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PVd – pomalidomid + bortezomib + deksametazon; • DVd – daratumumab + bortezomib + deksametazon; • DRd – daratumumab + lenalidomid + deksametazon; • Kd – karfilzomib + deksametazon; • KRd – karfilzomib + lenalidomid + deksametazon; • IRd – iksazomib + lenalidomid + deksametazon; • Pd – pomalidomid + deksametazon; • EloPd – elotuzumab + pomalidomid + deksametazon; • IsaPd – izatuksymab + pomalidomid i deksametazon; • Rd – lenalidomid + deksametazon; • Vd – bortezomib + deksametazon; • DT-PACE – deksametazon + talidomid + cisplatyna + doksorubicyna + cyklofosfamid + etopozyd; • schematy oparte na bendamustynie (bendamustyna w monoterapii, bendamustyna + prednizon); • schematy oparte na cyklofosfamidzie (cyklofosfamid + talidomid + deksametazon, cyklofosfamid + deksametazon, cyklofosfamid + deksametazon + bortezomid); • MP – melfalan + prednizon. 	<p>Dla elrantamabu (ELR) w monoterapii w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocyτικού u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anty-CD38, z progresją w trakcie lub po ostatniej linii leczenia, 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. ██████████) ekspertów klinicznych zajmujących się na co dzień leczeniem szpiczaka mnogiego).</p>	<p>Uwagi analityków Agencji dotyczące wyboru komparatora przedstawiono pod tabelą. Podmiot odpowiedzialny spełnił wymogi art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze ustawy o refundacji.</p>

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
teklistamab	W trakcie prac nad odpowiedzią na minimalne wymagania została opublikowana lista leków refundowanych obowiązująca od 1 października 2024 r., 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.	Wybór zasadny Wybrana terapia jest finansowana ze środków publicznych w Polsce. Podmiot odpowiedzialny spełnił wymogi art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze ustawy o refundacji.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie APD wnioskodawcy.

Wnioskodawca przedstawił komparator w postaci koszyka terapii (SoC), a nie jako poszczególne schematy leczenia. Ponadto w analizie klinicznej wyszukiwanie dowodów naukowych w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa ograniczono do koszyka terapii (SoC), co wykluczyło możliwość odnalezienia dowodów dotyczących efektywności poszczególnych schematów terapeutycznych, refundowanych w Polsce m.in. w programie lekowym B.54. Co więcej, oszacowania dotyczące koszyka terapii (SoC) zostały oparte na opinii ekspertów klinicznych, natomiast wnioskodawca nie wskazał źródeł i treści opinii ekspertów.

W opinii analityków Agencji zawarty w uzupełnieniu analiz wnioskodawcy teklistamab jako komparator jest zasadnym wyborem.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

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

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy (wiek 18 lat i powyżej) z nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocytozy, u których zastosowano wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anti-CD38, z progresją w trakcie lub po ostatniej linii leczenia (włączano również badania dla RRMM z potrójną opornością, tj. TCR).	<ul style="list-style-type: none"> badania dedykowane specyficznym podgrupom (np. osoby starsze); badania, w których liczebność populacji całkowitej lub chorych leczonych elranatamabem była mniejsza niż 50; badania przeprowadzone jedynie w populacji chorych rasy innej niż kaukaska. 	Kryterium wykluczenia dotyczące badań dedykowanych specyficznym podgrupom określonych stwierdzeniem „osoby starsze” nie zostało dostatecznie sprecyzowane. Ponadto należy zwrócić uwagę na fakt, iż szczyt zachorowań na MM przypada na 7. dekadę życia, a więc dotyczy głównie osób starszych.
Interwencja	Elranatamab w monoterapii w dawkowaniu zgodnym z obowiązującą Charakterystyką Produktu Leczniczego.	<ul style="list-style-type: none"> badania oceniające stosowanie elranatamabu w niewłaściwej dawce czy schemacie; badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia elranatamabem. 	–
Komparatory	Koszyk terapii stosowanych w leczeniu TCE/TCR (odpowiadający warunkom polskim, a w razie braku takich badań jak najbardziej zbliżony do warunków polskich).	–	Kryterium włączenia ograniczone było jedynie do komparatora, którym był koszyk różnych terapii, uniemożliwiający włączenie do przeglądu systematycznego poszczególnych schematów terapeutycznych, stosowanych w leczeniu RRMM.
Punkty końcowe	<p>W ramach oceny skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite; przeżycie wolne od progresji; odsetek odpowiedzi na leczenie (wraz z odsetkami różnych typów odpowiedzi na leczenie); czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie; czas trwania odpowiedzi na leczenie; wyniki zgłaszane przez pacjenta, dotyczące jakości życia i objawów choroby. <p>W ramach oceny bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> zgony; zdarzenia niepożądane łącznie (w tym stopnia 3./4.); hematologiczne zdarzenia niepożądane (w tym stopnia 3./4.); 	<ul style="list-style-type: none"> badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia; badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych. 	–

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> niehematologiczne zdarzenia niepożądane (w tym stopnia 3./4.); zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (m.in. zakażenia, CRS, ICANS; w tym stopnia 3./4.). 		
Typ badań	<p>Elranatamab:</p> <ul style="list-style-type: none"> prospektywne, randomizowane badania z grupą kontrolną; interwencyjne nierandomizowane lub jednoramienne (w przypadku braku badań RCT); opracowania z cechami przeglądu systematycznego; tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej, oraz raporty HTA/opracowania oceniające raporty HTA, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo (lub efektywność praktyczną) elranatamabu w monoterapii w docelowej populacji, zgodnie z kryteriami włączenia dla badań pierwotnych. <p>Koszyk terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> badania obserwacyjne (chyba że w badaniach interwencyjnych nie zawężano koszyka do wybranych kilku terapii) dotyczące populacji polskiej lub europejskiej. 	<ul style="list-style-type: none"> poglądowy i przeglądowy charakter publikacji; badania, dla których wyniki dostępne są jedynie w postaci doniesień konferencyjnych a nie pełnotekstowej publikacji. 	–
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w języku polskim lub angielskim. 	<ul style="list-style-type: none"> brak publikacji pełnotekstowej. 	–

RRMM – oporny lub/i nawrotowy szpiczak mnogi (ang. *refractory or/and relapsed multiple myeloma*);

TCE – choroba z ekspozycją na trzy klasy leków (ang. *triple-class exposed*);

TCR – choroba oporna na trzy klasy leków (ang. *triple-class refractory*).

Źródło: Opracowanie własne na podstawie AKL wnioskodawcy.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w bazach Medline, Embase, Cochrane Library i Centre for Reviews and Dissemination. Jako datę wyszukiwania podano 16 kwietnia 2024 r. (ostatnia data aktualizacji). Dodatkowo przeszukano rejestry badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu), w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie odnalezienia badań dotyczących elranatamabu. W ramach uzupełnienia analiz wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie dla nowo refundowanego w Polsce produktu leczniczego Tecvayli (teklistamab), jako dodatkowego komparatora. Wnioskodawca poszukiwał badań dla teklistamabu opublikowanych po dacie 30.10.2023 r. ze względu na przegląd systematyczny przedstawiony w AWA Tecvayli, który został przeprowadzony tego dnia.

W opinii analityków Agencji zastrzeżenie budzić może strategia wyszukiwania, przedstawiona w rozdziale 3.3 AKL wnioskodawcy, mająca na celu odnalezienie badań dla komparatora, ze względu na wybór w strategii haseł, ograniczających wyszukiwanie dowodów naukowych tylko dla koszyka terapii jako całości, bez próby odnalezienia badań dla poszczególnych opcji terapeutycznych oraz z uwagi na poszukiwanie dowodów wyłącznie dla efektywności praktycznej (nie szukano dowodów na efektywność eksperymentalną). Kryteria włączenia badań dotyczących koszyka terapii, nie zostały sprecyzowane pod kątem poszukiwania wyłącznie dowodów efektywności praktycznej.

Wnioskodawca w ramach uzupełnienia analiz ustosunkował się do zastrzeżenia Agencji. Wnioskodawca wskazał, że w strategii wyszukiwania uwzględnił zarówno hasło dotyczące „RWE” jak i „control arm”, w związku z czym „strategia wyszukiwania badań dla komparatora (koszyka terapii) nie była ograniczona do rodzaju badania”. Jednak w opinii analityków Agencji użycie operatora „AND” zamiast „OR” spowodowało wyszukanie badań spełniających jednocześnie oba kryteria, skutkując tym, że wybrana przez wnioskodawcę strategia skupiała się na wyszukiwaniu badań RWE.

Dodatkowo w ramach uzupełnienia analiz wnioskodawca przeprowadził nowy przegląd dowodów naukowych dla koszyka terapii. Wnioskodawca w zaktualizowanej strategii wyszukiwał badań dla poszczególnych opcji terapeutycznych, przy jednoczesnym założeniu, że komparator dla elranatamabu stanowi koszyk terapii. Zgodnie z wcześniejszymi założeniami, niedopasowanymi do zaktualizowanej strategii, wnioskodawca wykluczył na etapie przeglądania abstraktów badania interwencyjne, które dotyczyły konkretnych schematów stosowanych w leczeniu MM.

Nowa strategia wyszukiwania dla koszyka terapii została również ograniczona do dowodów naukowych opublikowanych po 30.10.2023 r., ze względu na przeprowadzenie tego dnia przeglądu systematycznego przez wnioskodawcę w analizie klinicznej, w ramach wniosku refundacyjnego dotyczącego produktu leczniczego Tecvayli (Analiza kliniczna do zlecenia 101/2023). W opinii analityków Agencji zastosowanie ww. daty dla powyższego przeszukiwania jest bezpodstawne, gdyż wnioskodawca w uzupełnieniu analiz zastosował inną strategię wyszukiwania niż ta przedstawiona w AKL do zlecenia 101/2023.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazie Medline (via Pubmed) z zastosowaniem haseł wnioskodawcy dotyczących ocenianej interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 15.10.2024 r.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli badanie Tomasson 2024⁸, będące doniesieniem najbardziej aktualnych wyników z badania MagnetisMM-3 i które zostało opublikowane po dacie złożenia wniosku przez wnioskodawcę (24.07.2024 r.) oraz badania Costa 2024⁹, Mol 2024a¹⁰, które zostały opublikowane przed datą złożenia wniosku (28.02.2024 r. oraz 24.01.2024 r.) i przedstawiają porównanie pośrednie elranatamabu z koszykiem terapii dla populacji docelowej. Publikacja Tomasson 2024 została odnaleziona przez wnioskodawcę w ramach uzupełnienia analiz względem wymagań minimalnych. Badania Costa 2024 i Mol 2024a zostały przez wnioskodawcę odnalezione w ramach przeglądu systematycznego, jednakże zostały wykluczone. Wnioskodawca jako przyczynę wykluczenia badania Costa 2024 podał niewłaściwą populację dla koszyka terapii w badaniu (niedotycząca populacji europejskiej), jednakże w kryteriach wykluczenia wnioskodawca podał kryterium: „badania przeprowadzone jedynie w populacji chorych rasy innej niż kaukaska”, podczas gdy w badaniu Costa 2024 dla koszyka terapii 73,2% uczestników było rasy białej. Zdaniem analityków Agencji badanie zostało niesłusznie wykluczone na podstawie tego kryterium. Badanie Mol 2024a zostało przez wnioskodawcę wykluczone ze względu na brak informacji o przeszukiwaniu baz danych (wnioskodawca włączył jedynie badania o cechach przeglądu systematycznego tj. z przedstawieniem przeszukiwania baz danych). Analitycy Agencji odnaleźli również badanie Mol 2024¹¹, przedstawiające porównanie elranatamabu z teclistamabem, na którą wnioskodawca powołał się w ramach uzupełnienia analiz względem wymagań minimalnych.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- 1 badanie pierwotne, jednoramienne, opisujące efektywność kliniczną – MagnetisMM-3 (Lesokhin 2023, Mohty 2024, Tomasson 2024, 1 plakat konferencyjny oraz 19 doniesień konferencyjnych);
- 1 badanie pierwotne, jednoramienne, opisujące efektywność kliniczną – MajesTEC-1 (Martin 2024, Cortes-Selva 2024, Nooka 2024, Miao 2023 oraz 12 doniesień konferencyjnych);

⁸ Tomasson M. et al., Long-term survival and safety of elranatamab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: Update from the MagnetisMM-3 study, HemaSphere. 2024; 8:e136 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hem3.136> [dostęp: 15.10.2024].

⁹ Costa et al, Elranatamab efficacy in MagnetisMM-3 compared with real-world control arms in triple-class refractory multiple myeloma, Future Oncology (2024) 20(17), 1175–1189 <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.2217/fon-2023-0995> [dostęp: 15.10.2024].

¹⁰ Mol I. et al., A matching-adjusted indirect comparison of the efficacy of elranatamab versus physician's choice of treatment in patients with triple-class exposed/refractory multiple myeloma, Current Medical Research and Opinion 2024, 40(2): 199–207 <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03007995.2023.2277850> [dostęp: 15.10.2024].

¹¹ 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, Leukemia & Lymphoma 2024, 65(5): 660–668 <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10428194.2024.2313628#abstract> [dostęp: 15.10.2024].

Ze względu na brak odnalezienia badań bezpośrednio porównujących elranatamab z koszykiem terapii oraz teklistamabem, wnioskodawca podjął decyzję o przeprowadzeniu porównania z dopasowaniem populacji (ang. *matching-adjusted indirect treatment comparison*, MAIC). W związku z tym, wnioskodawca włączył do AKL także:

- 1 badanie pierwotne do porównania pośredniego – LocoMMotion (EUROPE + US) (Mateos 2022, Mateos 2024 oraz 10 doniesień konferencyjnych);
- 1 badanie pierwotne do porównania pośredniego z MajesTEC-1 (Mol 2024).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 10. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>MagnetisMM-3 Lesokhin 2023 Mohty 2024</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Pfizer Europe MA EEIG</p>	<ul style="list-style-type: none"> • badanie fazy II; • jednoramienne; • wieloośrodkowe (47 ośrodków w 10 krajach: Australia, Belgia, Kanada, Francja, Niemcy, Japonia, Polska, Hiszpania, USA, Wielka Brytania). <p><u>Interwencja:</u> elranatamab podawany podskórnie raz na tydzień w dawce 76 mg, począwszy od dnia 8. cyklu 1. z 2-stopniową dawką początkową 12 mg (cykl 1. dzień 1.) i 32 mg (cykl 1. dzień 4.).</p> <p><u>Komparator:</u> nie dotyczy.</p> <p><u>Czas obserwacji (mediana):</u> 14,7 (zakres: 0,2; 25,1) miesiąca.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • osoby w wieku ≥ 18 lat; • wcześniejsza diagnoza szpiczaka mnogiego i choroba mierzalna zgodnie z kryteriami IMWG; • choroba oporna (definiowana jako progresja choroby w trakcie leczenia lub w ciągu 60 dni od ostatniej dawki w dowolnej linii, niezależnie od odpowiedzi) na co najmniej jeden inhibitor proteasomu, jeden lek immunomodulujący i jedno przeciwciało anty-CD38; • nawrót choroby lub oporność na ostatni schemat leczenia przeciwszpiczakowego; • pacjenci kwalifikujący się do kohorty A nie mogli wcześniej otrzymać terapii ukierunkowanej na BCMA, podczas gdy pacjenci kwalifikujący się do kohorty B musieli wcześniej otrzymać terapię ADC lub CAR-T ukierunkowaną na BCMA, zatwierdzoną lub w trakcie badań; • stan sprawności ECOG ≤ 2; • odpowiednia czynność szpiku kostnego, wątroby, nerek, frakcja wyrzutowa lewej komory $\geq 40\%$; • ostre skutki jakiegokolwiek wcześniejszej terapii musiały ustąpić do poziomu wyjściowego lub stopnia NCI CTCAE ≤ 1. <p><u>Liczba pacjentów:</u> kohorta A: 123; kohorta B: 64.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>, ORR) wg BICR zgodnie z IMWG. <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR na podstawie wyjściowego statusu postaci pozaszpiczkowej choroby wg BICR; • ORR wg badacza; • odsetek całkowitej odpowiedzi (ang. <i>complete response rate</i>, CRR); • czas do uzyskania odpowiedzi (ang. <i>time to response</i>, TTR); • czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>, DOR); • czas trwania odpowiedzi całkowitej lub lepszej (ang. <i>duration of CR or better</i>, DOCR); • odsetek ujemnego wyniku w zakresie minimalnej choroby resztkowej (ang. <i>minimal residual disease</i>, MRD); • przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS); • przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS); • wyniki zgłaszane przez pacjenta (ang. <i>patient-reported outcomes</i>, PRO); • bezpieczeństwo.
<p>LocoMMotion Mateos 2022 Mateos 2024</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Janssen Scientific and Medical Affairs</p>	<ul style="list-style-type: none"> • prospektywne; • nieinterwencyjne; • obserwacyjne kohortowe; • wieloośrodkowe (76 ośrodków, w tym 63 w Europie (Belgia, Francja, Niemcy, Włochy, Holandia, Polska, Rosja, Hiszpania i Wielka Brytania) oraz 13 w Stanach Zjednoczonych). <p><u>Skład koszyka terapii (SoC):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • glukokortykoidy 88,7%; • PI 53,6% (karfilzomib 25,4%, bortezomib 19,4%, icksazomib 8,9%); 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat; • udokumentowane rozpoznanie MM zgodnie z kryteriami Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka (IMWG); • choroba mierzalna, oceniana na podstawie białka M ($\geq 1,0$ g/dl [surowica] lub ≥ 200 mg/24 h [mocz]) lub wolnego łańcucha lekkiego w surowicy (≥ 10 mg/dl i nieprawidłowa proporcja); • pacjenci z RRMM, którzy otrzymali ≥ 3 wcześniejsze linie terapii lub byli podwójnie oporni na PI i IMiD; 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) wg RRC. <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • rygorystyczna odpowiedź całkowita (ang. <i>stringent complete response</i>, sCR); • odpowiedź całkowita (CR); • bardzo dobra odpowiedź częściowa (ang. <i>very good partial response</i>, VGPR); • czas trwania odpowiedzi (DOR); • przeżycie wolne od progresji (PFS); • przeżycie całkowite (OS);

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> IMiD 47,2% (pomalidomid 29,8%, lenalidomid 14,5%, talidomid 2,8%); czynnik alkilujący 43,1% (cyklofosfamid 31,9%, bendamustyna 6,5%, melfalan 6,0%); MoabCD38 9,7% (daratumumab 9,3%, isatuksymab 0,4%), antracykliny 7,3%; inhibitory topoizomerazy 6,5%; inne antyneoplastyczne leki 6,0%; inhibitory deacetylazy histonowej 4,8 %; przeciwciała monoklonalne anty-SLAMF7 3,6%; koniugat przeciwciało-lek ukierunkowany na BCMA 2,8%; inhibitor Bcl-2 2,4%; autologiczny przeszczep komórek macierzystych 2,4%; inhibitor mitotyczny 0,8%; selektywny inhibitor eksportu jądrowego 0,8%. 	<ul style="list-style-type: none"> otrzymali PI, IMiD i CD38Moab i udokumentowali postęp choroby w trakcie lub po ostatniej linii; status sprawności wg ECOG równy 0 lub 1. <p><u>Liczba pacjentów:</u> 248.</p>	<ul style="list-style-type: none"> wyniki zgłaszane przez pacjenta (PRO); bezpieczeństwo.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie AKL wnioskodawcy.

Szczegółowy opis badań MagnetisMM-3 i LocoMMotion znajduje się w rozdziale 4.2 AKL wnioskodawcy.

Ponadto w ramach uzupełnienia analiz wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny w celu aktualizacji dowodów naukowych służących do przeprowadzenia porównania elranatamabu do teklistamabu. W poniższej tabeli przedstawiono skrótową charakterystykę badania rejestracyjnego dla produktu leczniczego Tecvayli (MajesTEC-1).

Tabela 11. Skrótowa charakterystyka wybranego badania włączonego w ramach uzupełnienia analiz wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>MajesTEC-1 <u>Źródło finansowania:</u> Janssen Research and Development</p>	<ul style="list-style-type: none"> wieloośrodkowe; I/II fazy; jednoramienne; <p><u>Interwencja:</u> teklistamab podawany podskórnie raz w tygodniu w dawce 1,5 mg/kg, którą poprzedzono dawkami wstępnymi wynoszącymi 0,06 i 0,3 mg/kg. Pacjenci, którzy mieli pełną odpowiedź (CR) lub lepszą przez co najmniej 6 miesięcy, kwalifikowali się do zmniejszenia częstości dawkowania do 1,5 mg/ kg podskórnie co dwa tygodnie.</p> <p><u>Komparator:</u> nie dotyczy.</p> <p><u>Czas obserwacji:</u> W ramach badania przeprowadzono 5 analiz dla fazy I/II:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1 Analiza (IA1) mediana: 7,8 mies.; 2 Analiza (IA2) mediana: 8,2 mies.; 3 Analiza (IA3) mediana: ~9 mies.; 4 Analiza (IA4) mediana: 14,1 mies.; 5 Analiza (IA5): mediana: 22/23 mies. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat; udokumentowane wstępne rozpoznanie szpiczaka mnogiego zgodnie z kryteriami diagnostycznymi IMWG; nawrotowy lub oporny na leczenie mierzalny szpiczak plazmocytowy po wcześniejszym ≥ 3 liniami terapii przeciwszpiczakowej. Wcześniejsze linie terapii muszą obejmować inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący w dowolnej kolejności w trakcie leczenia udokumentowane dowody na progresję choroby określenie przez badacza na podstawie kryteriów IMWG 2016 w trakcie w ciągu 12 miesięcy od ostatniej linii terapii wynik w skali ECOG 0 lub 1. <p><u>Liczba pacjentów:</u> 165 (Faza I: 40; Faza II: 125).</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> I faza: bezpieczeństwo terapii II faza: odsetek ORR (co najmniej częściowa odpowiedź na leczenie, ocenionymi przez niezależną komisję weryfikacyjną). <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> rygorystyczna odpowiedź całkowita na leczenie (sCR); bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepsza (odsetek pacjentów z VGPR, CR, sCR), odpowiedź całkowita lub lepsza (odsetek pacjentów z CR, sCR); czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR); czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR); przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); przeżycie całkowite (OS); czas do następnego leczenia (TTNT); minimalna choroba resztkowa (MRD); bezpieczeństwo; jakość życia pacjentów.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie AWA Tecvayli.

Wnioskodawca wskazał, iż „charakterystyka badania MajesTEC-1 i opis jego wyników znajduje się w AKL dla teklistambu w ramach zlecenia nr 101/2023”.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny wiarygodności oraz jakości metodologicznej badania jednoramiennego MagnetisMM-3 dla elranatamabu i obserwacyjnego badania LocoMMotion dla koszyka terapii zgodnie ze skalą NICE do oceny badań bez grupy kontrolnej.

Wiarygodność badania MagnetisMM-3 oceniono na 7 w 8-punktowej skali NICE. Punkt odjęto za brak informacji o włączeniu pacjentów w sposób konsekwentny. Badanie LocoMMotion oceniono na 6 punktów ze względu na brak informacji o włączeniu pacjentów w sposób konsekwentny oraz brak postawionej hipotezy.

W ramach uzupełnienia analiz, wnioskodawca uwzględnił w przeglądzie badanie MajesTEC-1 dla teklistamabu. Wnioskodawca nie dokonał oceny wiarygodności tego badania, powołując się na przedstawioną charakterystykę badania w AWA Tecvayli. W AWA Tecvayli badanie MajesTEC-1 zostało przez wnioskodawcę ocenione na 7 w 8-punktowej skali NICE. Punkt odjęto za brak informacji o włączeniu pacjentów w sposób konsekwentny.

Analitycy Agencji zweryfikowali ocenę badań przeprowadzoną przez wnioskodawcę. Nie stwierdzono rozbieżności w ocenie.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

Ograniczenia wskazane w rozdziale 10 AKL:

- „głównym ograniczeniem włączonych badań pierwotnych jest ich metodyka – nie są to badania pierwotne z najwyższego poziomu wiarygodności, tj. poprawnie zaprojektowane kontrolowane próby kliniczne z randomizacją (ang. randomised controlled trial, RCT)”;
- „badanie MagnetisMM-3 jest prowadzonym metodą otwartej próby, nierandomizowanym, wielośrodkowym badaniem klinicznym fazy II i dotyczy oceny jedynie elranatamabu, bez porównania z inną terapią”;
- „chorzy w badaniu LocoMMotion otrzymali wcześniej mniej linii leczenia (mediana [zakres] LOT wyniosły: 5 [2- 22] w badaniu MagnetisMM-3 i 4,0 [2–13] w badaniu LocoMMotion) i mniejszy ich odsetek miał oporność na pięć leków (tj. 2 PI, 2 IMiD, 1 MoabCD38) — niecałe 20% w porównaniu do ponad 40% w badaniu MagnetisMM-3”;
- „badanie MagnetisMM-3 jest w toku — mediana okresu obserwacji w publikacji głównej Lesokhin 2023 (i Mohty 2024) wyniosła 14,7 miesiąca (zakres: 0,2–25,1 miesiąca), a w plakacie konferencyjnym udostępnionym przez wnioskodawcę dostępne są wyniki z przedłużonej obserwacji wynoszącej 17,6 miesiąca (zakres 0,2–31,1 mies.)”;
- „w publikacji pełnotekstowej do badania MagnetisMM-3 nie osiągnięto median dla PFS i OS — mediany dla tych punktów końcowych osiągnięto jednakże dla dłuższego okresu obserwacji, z którego wyniki dostępne są w postaci doniesienia konferencyjnego. Pomimo osiągnięcia wspomnianych median, wciąż nie osiągnięto dojrzałości danych w odniesieniu do OS, ponieważ ponad 50% pacjentów nadal podlega cenzurze (Tomasson 2023). W przypadku czasu trwania odpowiedzi (w tym czasu trwania odpowiedzi całkowitej) nie osiągnięto median nawet w dłuższym okresie obserwacji w badaniu MagnetisMM-3 (dane niedojrzałe, ponieważ >50% pacjentów oceniano przed 18 miesiącem; Tomasson 2023)”;
- „wyniki liczbowe dotyczące bezpieczeństwa są dostępne głównie dla krótszego okresu obserwacji w badaniu LocoMMotion (w abstrakcie Moreau 2023 dotyczącym 2-letniego okresu obserwacji dostępne są wyniki jedynie dla kilku zbiorczych punktów końcowych oceny bezpieczeństwa), podczas gdy w badaniu MagnetisMM-3 wyniki oceny bezpieczeństwa są szczegółowo opisane zarówno dla krótszego jak i dłuższego okresu obserwacji”.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- dane dotyczące przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego nie są jeszcze dojrzałe (badanie MagnetisMM-3 MajesTEC-1 są w toku);
- badanie MajesTEC-1 jest badaniem z eskalacją dawki, w związku z czym liczba pacjentów w poszczególnych kohortach dawkowania była niewielka (z wyjątkiem pacjentów leczonych zalecaną dawką teklistamabu w fazie 2);
- badanie MagnetisMM-3 jest badaniem otwartym – brak zaślepienia nie powinien mieć istotnego wpływu podczas oceny punktów końcowych, tj. przeżycie całkowite, natomiast może mieć wpływ na punkty końcowe raportowane przez pacjentów (jakość życia) czy ocenę bezpieczeństwa;

- w badaniach włączonych do przeglądu zastosowano inne kryterium włączenia dotyczące wyniku w skali ECOG: w badaniu MagnetisMM-3 włączono pacjentów z ECOG 0–2, a w badaniach LocoMMotion i MajesTEC-1 z ECOG 0 lub 1;
- publikacje z badania MagnetisMM-3 przedstawiają wyniki tylko dla jednej z kohorty pacjentów (kohorta A), podczas gdy wyniki dla drugiej kohorty zostały omówione tylko w EPAR (wyniki niedojrzałe). Kohorta B obejmowała pacjentów, którzy byli już wcześniej poddani innej terapii anty BCMA. W Polsce od dnia 01.10.2024 r., w ramach programu lekowego B.54, refundowany jest produkt leczniczy Tecvayli, którego substancją czynną jest teklistamab – przeciwciało bispecyficzne przeciwko BCMA;
- w analizach wnioskodawcy, najnowsze wyniki dla obu badań oparto na doniesieniach konferencyjnych, które nie są wystarczająco wiarygodnymi dowodami. W ramach uzupełnienia analiz wnioskodawca odpowiedział na uwagę Agencji dotyczącą doniesień konferencyjnych. Odpowiedź wnioskodawcy nie uwzględniała jednak dokumentów Tomasson 2023 i Moreau 2023, dla których brak jest publikacji pełnotekstowych (po dacie złożenia wniosku została opublikowana publikacja pełnotekstowa Tomasson 2024, która przedstawia najnowsze wyniki z badania MagnetisMM-3, wnioskodawca uwzględnił ją w uzupełnieniu, jednak nie jest to publikacja pełnotekstowa doniesienia Tomasson 2023).
- w badaniu LocoMMotion, w ramach koszyka terapii pacjenci otrzymywali różne schematy leczenia, w tym również terapie, które nie są refundowane, a zatem powszechnie dostępne w Polsce, np. terapia CAR-T czy belantamab mafodotin (który został wycofany z obrotu na terenie UE, w lutym 2024 r.). Wnioskodawca w ramach uzupełnienia analiz odpowiedział, że belantamab mafodotin nie wpływa na wyniki analizy, ze względu na niewielki udział w badaniu LocoMMotion (1,6% stosowanych terapii).

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „*głównym ograniczeniem analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących analizowaną interwencję z wybranym komparatorem i w związku z tym potrzeba przeprowadzenia porównania pośredniego*”;
- „*nie odnaleziono badań dotyczących efektywności praktycznej dla ELR ani opracowań wtórnych dotyczących oceny skuteczności i/lub bezpieczeństwa (albo efektywności praktycznej) elranatamabu w monoterapii, spełniających kryteria włączenia do analizy*”.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- wyszukiwanie ograniczono do koszyka terapii (SoC), co wykluczyło możliwość odnalezienia dowodów dotyczących efektywności poszczególnych schematów terapeutycznych, refundowanych w Polsce m.in. w programie lekowym B.54;
- w ramach uzupełnienia analiz wnioskodawca przeprowadził nowy przegląd dowodów naukowych dla koszyka terapii. Wnioskodawca w zaktualizowanej strategii wyszukiwał badań dla poszczególnych opcji terapeutycznych, przy jednoczesnym założeniu, że komparator dla elranatamabu stanowi koszyk terapii. Zgodnie z wcześniejszymi założeniami, niedopasowanymi do zaktualizowanej strategii wnioskodawca wykluczył na etapie przeglądania abstraktów badania interwencyjne, które dotyczyły konkretnych schematów stosowanych w leczeniu MM;
- zaktualizowana strategia wyszukiwania dla koszyka terapii została ograniczona do dowodów naukowych opublikowanych po 30.10.2023 r., ze względu na przeprowadzenie tego dnia przeglądu systematycznego w analizie klinicznej, w ramach wniosku refundacyjnego dotyczącego produktu leczniczego Tecvayli (Analiza kliniczna do zlecenia 101/2023). W opinii analityków Agencji zastosowanie ww. daty dla powyższego przeszukiwania jest bezpodstawne, gdyż wnioskodawca w uzupełnieniu analiz zastosował inną strategię wyszukiwania niż ta przedstawiona w AKL do zlecenia 101/2023;
- 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;
- w analizowanym przypadku wnioskodawca wykorzystał metodę MAIC, która może być m.in. stosowana do badań jednoramiennych lub bez wspólnego komparatora i jest często jedynym sposobem dostosowania różnic między próbami w takich sytuacjach jak chociażby choroby nowotworowe o złym rokowaniu czy choroby rzadkie. Jednak brak wspólnego ramienia referencyjnego jest istotnym ograniczeniem, gdyż walidacja dopasowania czy zastosowanie względnych miar efektu nie będą możliwe. Porównania pośrednie wiążą się z niższą wiarygodnością uzyskanych wyników, z uwagi na metodykę oraz heterogeniczność uwzględnionych prób klinicznych;

- wyniki porównania elranatamabu z koszykiem terapii przedstawiono na podstawie porównania pośredniego z uwzględnieniem badań pierwotnych w oparciu o [redacted], do którego analitycy Agencji nie posiadają dostępu, w związku z czym nie ma możliwości zweryfikowania przedstawionych danych.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Skuteczność elranatamabu na podstawie badania MagnetisMM-3

Mediana okresu obserwacji w badaniu MagnetisMM-3 (na podstawie publikacji Lesokhin 2023) wyniosła 14,7 (zakres: 0,2; 25,1) miesiąca (data odcięcia: 14.03.2023 r.).

Przeżycie całkowite (OS)

W badaniu MagnetisMM-3 mediana OS nie została osiągnięta w momencie odcięcia danych, tj. 16.04.2023 r. Prawdopodobieństwo OS w 15. miesiącu w kohorcie A wyniosło 56,7%. Wśród pacjentów z odpowiedzią całkowitą lub lepszą (\geq CR) prawdopodobieństwo OS w 15. miesiącu było równe 92,6%.

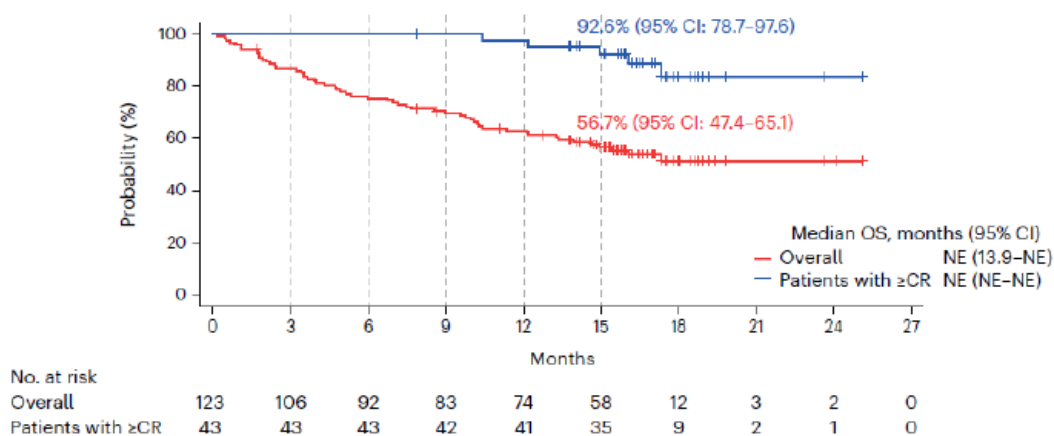
Według EPAR Elrexfio mediana OS również nie została osiągnięta, a OS w 15. miesiącu wyniósł 56,3%.

Tabela 12. Zestawienie wyników OS w badaniu MagnetisMM-3 na podstawie danych z publikacji Lesokhin 2023 i EPAR Elrexfio

Przeżycie całkowite	Elranatamab (N=123)	
	Lesokhin 2023	EPAR Elrexfio
Mediana (95%CI) [miesiące]	NE (13,9; NE)	NE (13,4; NE)
OS w 15. miesiącu [%]	56,7 (47,4; 65,1)	56,3 (47,0; 64,6)

NE – nie do oszacowania (ang. *not estimated*).

Źródło: Opracowanie własne na podstawie AKL wnioskodawcy



Rysunek 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS w badaniu MagnetisMM-3 na podstawie Lesokhin 2023 (data odcięcia: 16.04.2023 r.)

Źródło: AKL wnioskodawcy.

Przeżycie wolne od progresji (PFS)

W momencie daty odcięcia (16.04.2023 r.) mediana PFS nie została osiągnięta. 70 (56,9%) pacjentów poddano cenzurowaniu. Zgodnie z informacjami zawartymi w AKL wnioskodawcy pacjentów cenzurowano przy ostatniej ważnej ocenie przed rozpoczęciem leczenia nowym lekiem przeciwnowotworowym lub dwiema kolejnymi

nieudanymi ocenami skuteczności przed zdarzeniem. Pacjenci, o których nie wiadomo, że zmarli, zostali ocenzeni w dniu ostatniego kontaktu. Prawdopodobieństwo PFS w 15. miesiącu wśród pacjentów w kohorcie A wyniosło 50,9%, a wśród pacjentów z odpowiedzią całkowitą lub lepszą (\geq CR) – 89,5%.

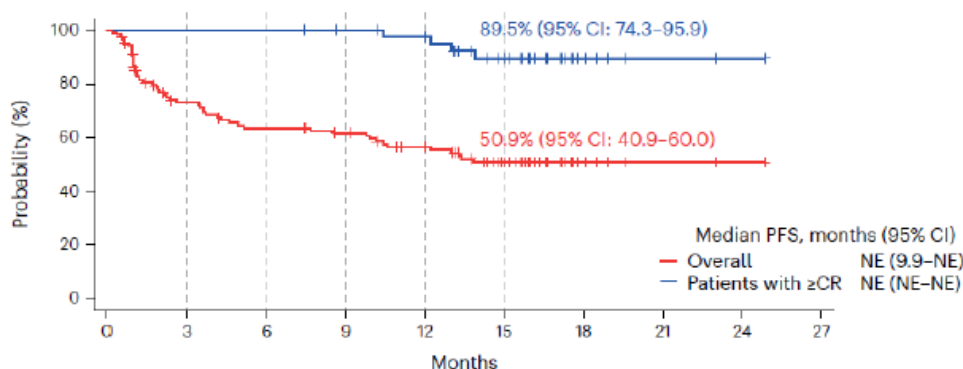
Zgodnie z danymi pozyskanymi z EPAR Elrexio mediana PFS również nie została osiągnięta, a prawdopodobieństwo PFS w 15. miesiącu było równe 50,2%.

Tabela 13. Zestawienie wyników PFS w badaniu MagnetisMM-3 na podstawie danych z publikacji Lesokhin 2023 i EPAR Elrexio

Przeżycie wolne od progresji	Elranatamab (N=123)	
	Lesokhin 2023	EPAR Elrexio
Mediana (95%CI) [miesiące]	NE (9,9; NE)	NE (9,8; NE)
PFS w 15. miesiącu [%]	50,9 (40,9; 60,0)	50,2 (40,2; 59,3)

NE – nie do oszacowania (ang. *not estimated*).

Źródło: Opracowanie własne na podstawie AKL wnioskodawcy.



No. at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Overall	123	78	67	62	52	37	6	2	1	0
Patients with \geq CR	43	43	43	41	38	29	6	2	1	0

Rysunek 2. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS w badaniu MagnetisMM-3 na podstawie Lesokhin 2023 (data odcięcia: 16.04.2023 r.)

Źródło: AKL wnioskodawcy.

W AKL wnioskodawcy nie przedstawiono wykresu Kaplana-Meiera z EPAR Elrexio.

Jakość życia – wyniki zgłaszane przez pacjentów (PROs)

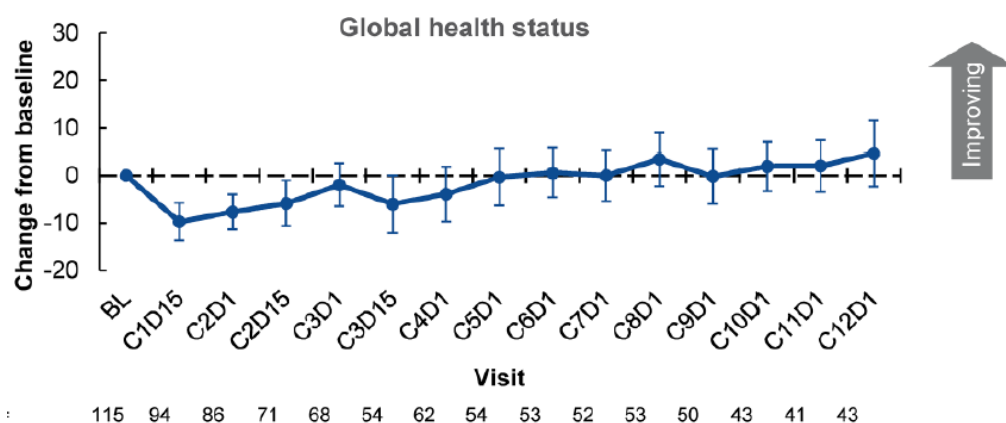
Zgodnie z informacjami zawartymi w analizie klinicznej wnioskodawcy PROs stanowiły eksploracyjny punkt końcowy w badaniu MagnetisMM-3. Wyniki zostały opisane na podstawie publikacji Mohty 2024.

Wszystkie pomiary PRO były przeprowadzane elektronicznie dnia 1. i 15. pierwszych trzech cykli oraz 1. dnia każdego kolejnego cyklu do cyklu 12. Jakość życia pacjentów oceniano za pomocą kwestionariuszy: EORTC QLQ-C30, QLQ-MY20 specyficznego dla szpiczaka oraz EQ-5D. Dane zbierane były przez okres około 15 miesięcy po przyjęciu początkowej dawki przez ostatniego pacjenta w badaniu MagnetisMM-3 (data odcięcia danych: 14.03.2023 r.).

W AKL przedstawiono dodatkowo dane dla skali ogólnego wrażenia zmiany w ocenie pacjenta (ang. *The Patient Global Impression of Change*, PGIC).

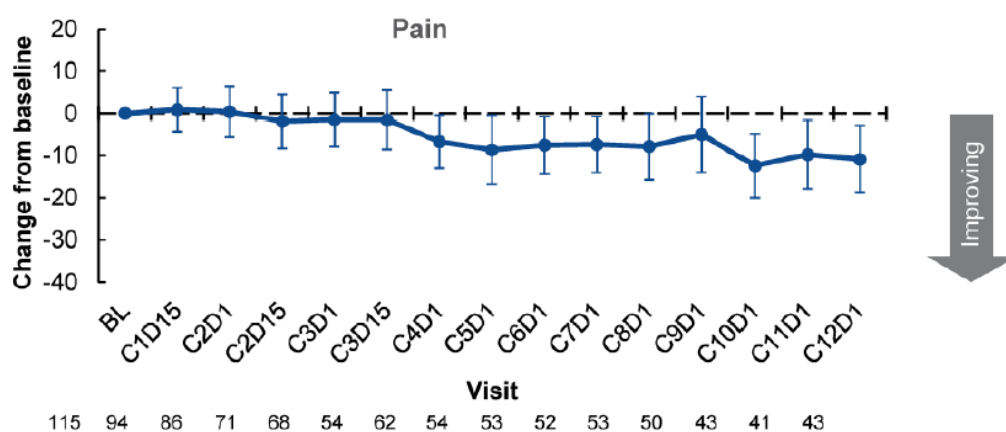
Kwestionariusz EORTC QLQ-C30

Odpowiedzi udzielane przez pacjentów w kwestionariuszu QLQ-C30 wskazywały na pogorszenie średniego wyniku oceny ogólnego stanu zdrowia w odniesieniu do wartości początkowych, trwające do dnia 15. cyklu 2. Średnia zmiana szacowana metodą najmniejszych kwadratów wyniosła -5,9 (95%CI: -10,7; -1,4). Poprawa do poziomów początkowych nastąpiła w 1. dniu trzeciego cyklu i utrzymywała się do cyklu 12. Zaobserwowano również zmniejszenie odczuwania bólu: -6,7 (95%CI: -13,0; -0,4), od pierwszego dnia cyklu czwartego, które utrzymywało się do cyklu 12.



Rysunek 3. Średnia zmiana oceny ogólnego stanu zdrowia w stosunku do wartości wyjściowych w badaniu MagnetisMM-3

Źródło: AKL wnioskodawcy.

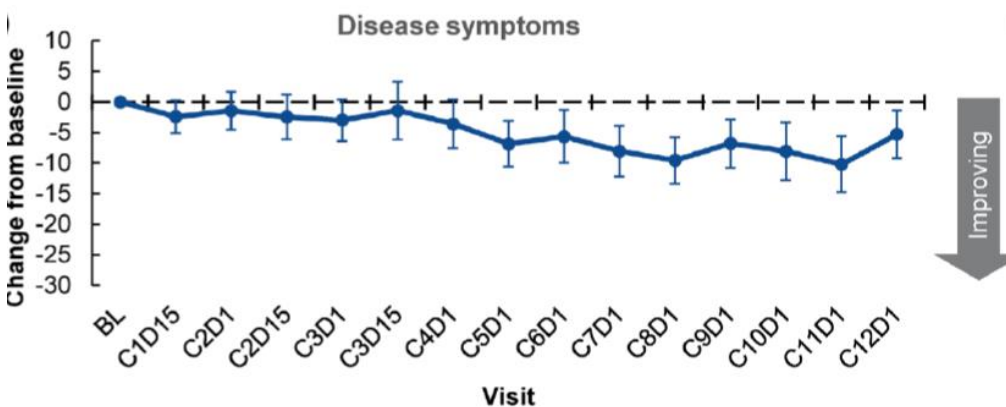


Rysunek 4. Średnia zmiana oceny bólu w stosunku do wartości wyjściowych w badaniu MagnetisMM-3

Źródło: AKL wnioskodawcy.

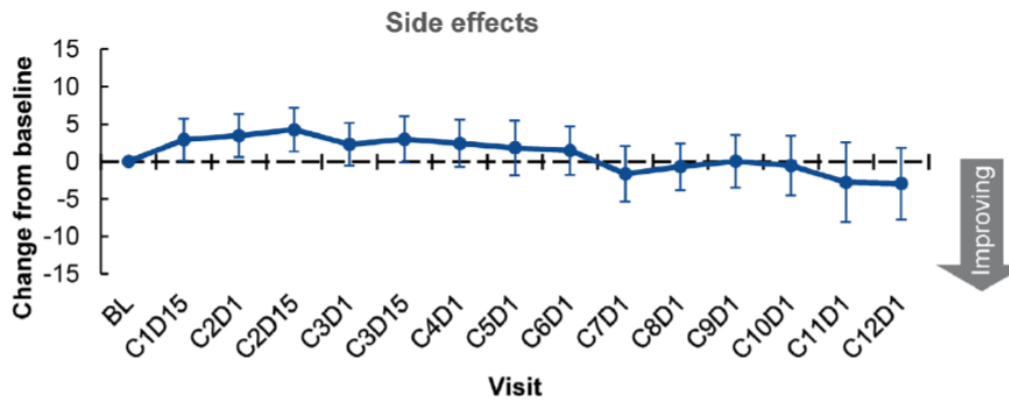
Kwestionariusz EORTC QLQ-MY20

W badaniu MagnetisMM-3 potwierdzono zmniejszenie objawów choroby po zastosowaniu elranatamabu, począwszy od cyklu 5 i utrzymujące się do cyklu 12. W zakresie skutków ubocznych wyniki wskazywały na pogorszenie w stosunku do wartości wyjściowych: 4,3 (95%CI: 1,4; 7,2) trwające do dnia 15. cyklu 2. Wyrównanie od wartości początkowych nastąpiło w cyklu 3. Następnie średnie wyniki utrzymywały się na podobnym poziomie do cyklu 12.



Rysunek 5. Średnia zmiana oceny objawów choroby w stosunku do wartości wyjściowych w badaniu MagnetisMM-3

Źródło: AKL wnioskodawcy.

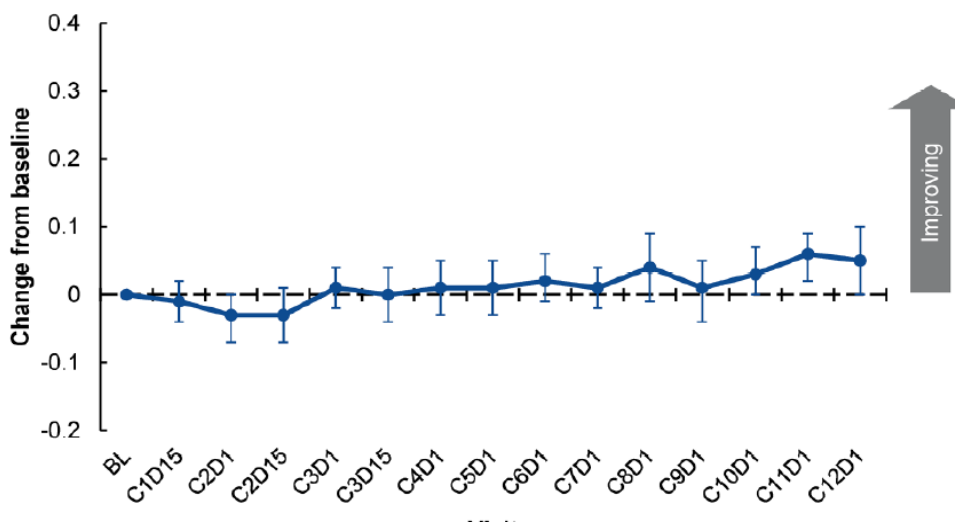


Rysunek 6. Średnia zmiana oceny efektów ubocznych w stosunku do wartości wyjściowych w badaniu MagnetisMM-3

Źródło: AKL wnioskodawcy.

Kwestionariusz EQ-5D

W badaniu MagnetisMM-3 ogólna ocena jakości życia (ang. *quality of life*, QoL), pozostawała na poziomie wartości początkowych do cyklu 11. Następnie zaobserwowano niewielką poprawę, która utrzymywała się do cyklu 12.



Rysunek 7. Średnia zmiana jakości życia (EQ-5D) w stosunku do wartości początkowych w badaniu MagnetisMM-3

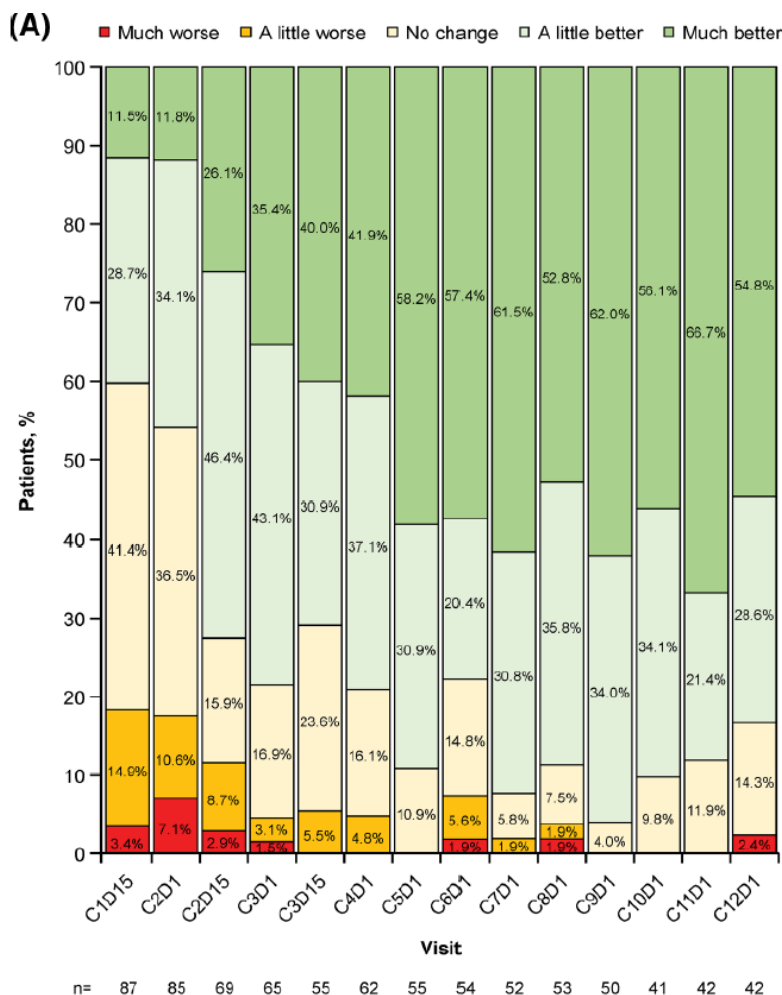
Źródło: AKL wnioskodawcy.

Skala ogólnego wrażenia zmiany w ocenie pacjenta (PGIC)

Odsetki pacjentów, którzy określili wrażenie zmiany jako „znacznie lepiej” wynosiły od 11,5% (cykl 1. dzień 15.) do 66,7% (cykl 11.), a „trochę lepiej” od 20,4% (cykl 6.) do 46,4% (cykl 2. dzień 15.).

Wrażenie „znacznego pogorszenia” zostało potwierdzone podczas siedmiu wizyt u:

- 3,4% w cyklu 1., dniu 15.;
- 7,1% w cyklu 2., dniu 1.;
- 2,9% w cyklu 2., dniu 15.;
- 1,5% w cyklu 3.;
- 1,9% w cyklach 6. i 8.;
- 2,4% w cyklu 12.



Rysunek 8. Wrażenie zmian w chorobie po zastosowaniu elranatamabu na kolejnych wizytach w badaniu MagnetisMM-3

Źródło: AKL wnioskodawcy.

Odpowiedź na leczenie

Tabela 14. Zestawienie wyników dotyczących odpowiedzi na leczenie w badaniu MagnetisMM-3 na podstawie danych z publikacji Lesokhin 2023 i EPAR Elrexfio, zgodnie z BICR

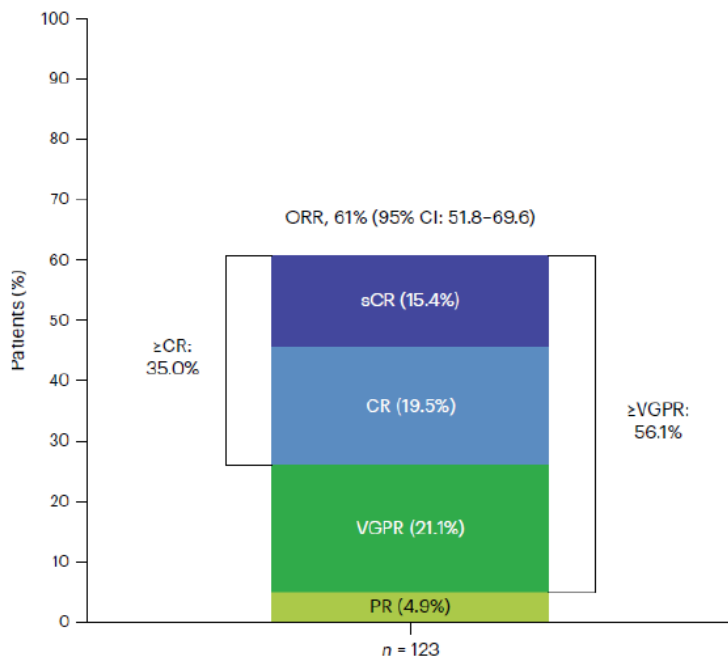
Odpowiedź na leczenie n (%)	Elranatamab (N=123)	
	Lesokhin 2023	EPAR Elrexfio
Potwierdzona rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR)	19 (15,4)	19 (15,4)
Odpowiedź całkowita (CR)	24 (19,5)	25 (20,3)
Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR)	26 (21,1)	25 (20,3)
Odpowiedź częściowa (PR)	6 (4,9)	6 (4,9)
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR: sCR + Cr + VGPR + PR)	75 (61,0)	75 (61,0)
Odsetek odpowiedzi całkowitych (sCR + CR)	43 (35,0)	44 (35,8)
Odsetek VGPR lub lepszych (sCR + CR+ VGPR)	69 (56,1)	69 (56,1)

bd – brak danych.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie AKL wnioskodawcy.

Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu MagnetisMM-3, jakim był odsetek potwierdzonych obiektywnych odpowiedzi (sCR+CR+VGPR+PR - tj. odpowiedź częściowa lub lepsza zgodnie z kryteriami IMWG) wyniósł 61,0% (75/123 pacjentów niezależnie od daty odcięcia danych).

Odsetek odpowiedzi całkowitych (sCR+CR) wyniósł $\geq 35,0\%$ (20% CR i 15% sCR; 35,0% dla daty odcięcia z publikacji Lesokhin 2023, 35,8% wg EPAR Elrexio). Bardzo dobrą odpowiedź częściową (VGPR) raportowano u ok. 20% chorych (21,1% w publikacji Lesokhin 2023 i 20,3% w EPAR Elrexio), z kolei odpowiedź częściową (PR) raportowano u 4,9% zarówno w publikacji jak i w dokumencie EMA.



Rysunek 9. Wyniki odpowiedzi na leczenie w badaniu MagnetisMM-3 na podstawie publikacji Lesokhin 2023, wg BICR
Źródło: AKL wnioskodawcy.

Czas trwania odpowiedzi (DOR) i czas trwania odpowiedzi całkowitej (DOCR)

Odpowiedź obiektywną na leczenie potwierdzono u 75 pacjentów w badaniu MagnetisMM-3. Mediany czasu trwania odpowiedzi (DOR) oraz czasu trwania odpowiedzi całkowitej (DOCR) nie zostały osiągnięte na dzień odcięcia danych, tj. 16.04.2023 r.

W analizie wnioskodawcy na podstawie Lesokhin 2023, przedstawiono prawdopodobieństwo DOR jedynie po 15. miesiącu (brak danych po 6., 9., 12., i 18. miesiącu), które wyniosło 71,5%. Wśród pacjentów z odpowiedzią całkowitą lub lepszą, DOR po 15. miesiącu był równy 89,2%. Prawdopodobieństwo DOCR oszacowane zostało jedynie po miesiącu 9. i wyniosło 89,0%.

Prawdopodobieństwo DOR na podstawie EPAR Elrexio w miesiącach 6., 9., 12., i 15. było równe odpowiednio: 89,1%, 80,7%, 74,3% oraz 70,8%. Zgodnie z AKL wnioskodawcy w EPAR nie ma danych dotyczących DOR po 18. miesiącu, a także DOCR po 9. i 15. miesiącu.

Tabela 15. Zestawienie wyników DOR i DOCR w badaniu MagnetisMM-3 na podstawie danych z publikacji Lesokhin 2023 i EPAR Elrexio

Punkt końcowy	Elranatamab (N=75)	
	Lesokhin 2023	EPAR Elrexio
Czas trwania odpowiedzi (DOR)		
Mediana (95%CI) [miesiące]	NR (NE, NE)	NE (NE, NE)
DOR po 6. miesiącu [%]	bd	89,1 (79,5; 94,4)
DOR po 9. miesiącu [%]	bd	80,7 (69,5; 88,1)
DOR po 12. miesiącu [%]	bd	74,3 (62,3; 83,0)
DOR po 15. miesiącu [%]	71,5 (58,8; 80,9)	70,8 (58,2; 80,2)
DOR po 18. miesiącu [%]	bd	bd

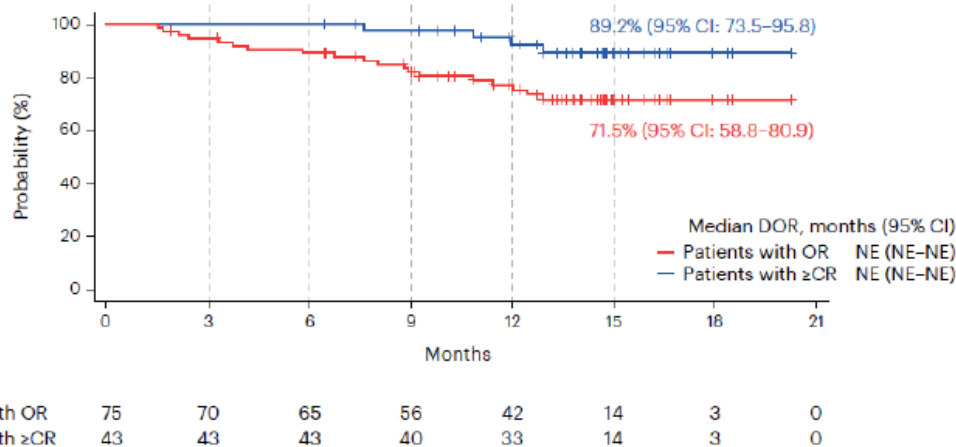
Punkt końcowy	Elranatamab (N=75)	
	Lesokhin 2023	EPAR Elrexfio
Czas trwania odpowiedzi całkowitej (DOCR)		
Mediana (95%CI) [miesiące]	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
DOCR po 9. miesiącu [%]	89,0% (69,6; 96,4)	bd
DOCR po 15. miesiącu [%]	bd	bd

NE – nie do oszacowania (ang. *not estimated*);

NR – nieosiągnięta (ang. *not reached*);

bd – brak danych.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie AKL wnioskodawcy.



Rysunek 10. Krzywa Kaplana-Meiera dla DOR w badaniu MagnetisMM-3 na podstawie Lesokhin 2023 (data odcięcia: 16.04.2023 r.)

Źródło: AKL wnioskodawcy.

Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR)

Mediana czasu do pierwszej odpowiedzi (TTR) po zastosowaniu elranatamabu w badaniu MagnetisMM-3 wyniosła 1,2 (zakres: 0,9; 7,4) miesiąca (Lesokhin 2023). Mediana czasu do odpowiedzi całkowitej (CR) była równa 6,1 (zakres: 1,2; 14,3) miesiąca.

W EPAR Elrexfio mediana TTR w badaniu MagnetisMM-3 była równa 1,22 miesiąca. Zgodnie z AKL w EPAR nie ma informacji o medianie czasu do CR po zastosowaniu elranatamabu.

Odsetek ujemnego wyniku w zakresie minimalnej choroby resztkowej (MRD)

Ujemny wynik w zakresie MRD potwierdzono u 26 z 29 (89,7%) uczestników badania MagnetisMM-3, którzy osiągnęli CR i sCR.

Skuteczność koszyka terapii (SoC) na podstawie badania LocoMMotion

Mediana okresu obserwacji w badaniu LocoMMotion (na podstawie publikacji Mateos 2022) wyniosła 11,01 (zakres: 0,1; 19,2) miesiąca (data odcięcia: 21.05.2021 r.). Dodatkowo w publikacji Mateos 2024 zawarto wyniki dla mediany obserwacji równej 26,4 (zakres: 25,0; 28,1) miesiąca.

Przeżycie całkowite (OS)

Mediana OS po leczeniu opcjami terapeutycznymi zawartymi w koszyku terapii (SoC) wyniosła 12,4 miesiąca. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w 12. miesiącu było równe 51,8%.

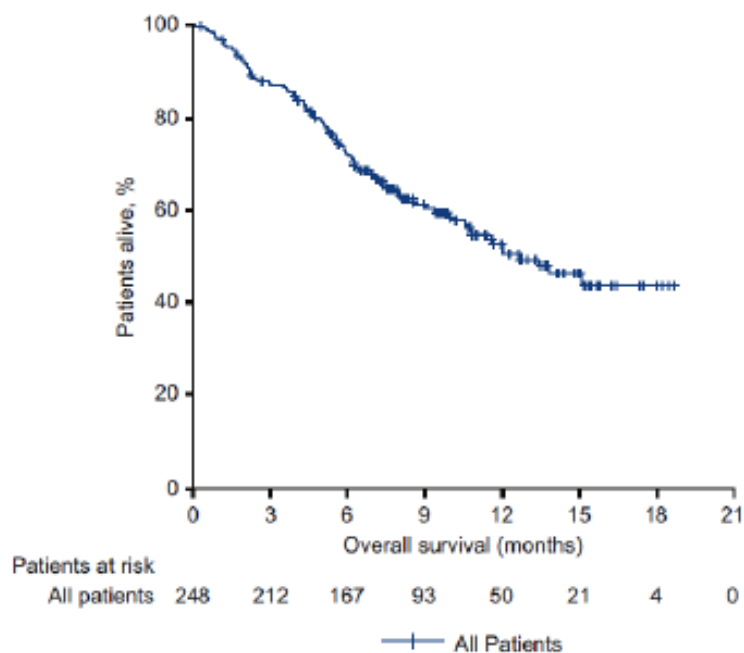
W publikacji Mateos 2024 mediana OS wyniosła 13,8 miesiąca. Prawdopodobieństwo OS w 12. miesiącu było równe 53,4%, a w 24. miesiącu – 33,7%.

Tabela 16. Zestawienie wyników OS w badaniu LocoMMotion na podstawie danych z publikacji Mateos 2022 i 2024

Przeżycie całkowite (OS)	Koszyk terapii SoC (N=248)	
	Mateos 2022	Mateos 2024
Mediana OS (95%CI) [miesiące]	12,4 (10,28; NE)	13,8 (10,8; 17,0)
OS w 12. miesiącu [%]	51,8 (44,1; 58,8)	53,4 (46,7; 59,6)
OS w 24. miesiącu [%]	–	33,7 (27,3; 40,2)

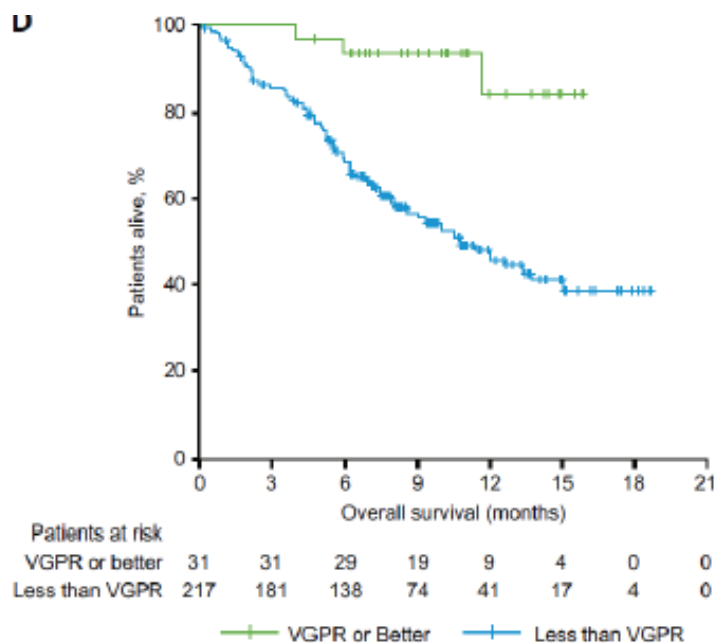
NE – nie do oszacowania (ang. *not estimated*).

Źródło: Opracowanie własne na podstawie AKL wnioskodawcy.



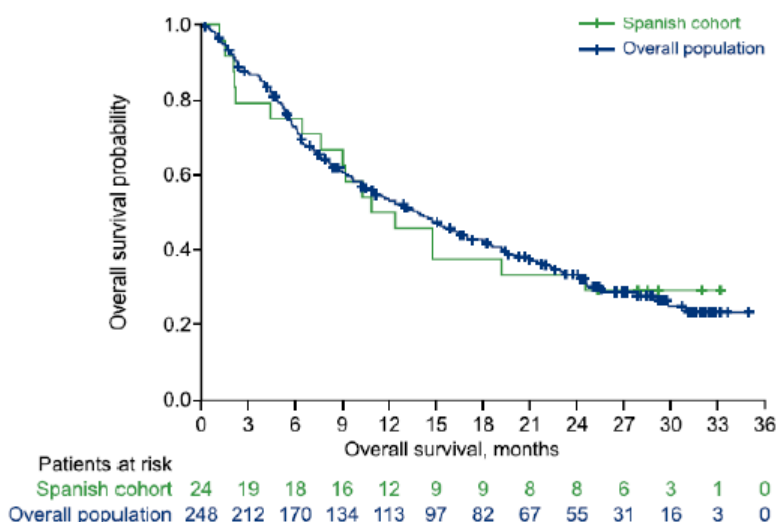
Rysunek 11. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS w badaniu LocoMMotion (Mateos 2022), wszyscy pacjenci

Źródło: AKL wnioskodawcy.



Rysunek 12. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS w badaniu LocoMMotion (Mateos 2022), pacjenci z odpowiedzią VGPR lub lepszą i pacjenci z odpowiedzią mniejszą niż VGPR

Źródło: AKL wnioskodawcy.



Rysunek 13. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS w badaniu LocoMMotion (Mateos 2024)

Źródło: AKL wnioskodawcy.

Przeżycie wolne od progresji (PFS)

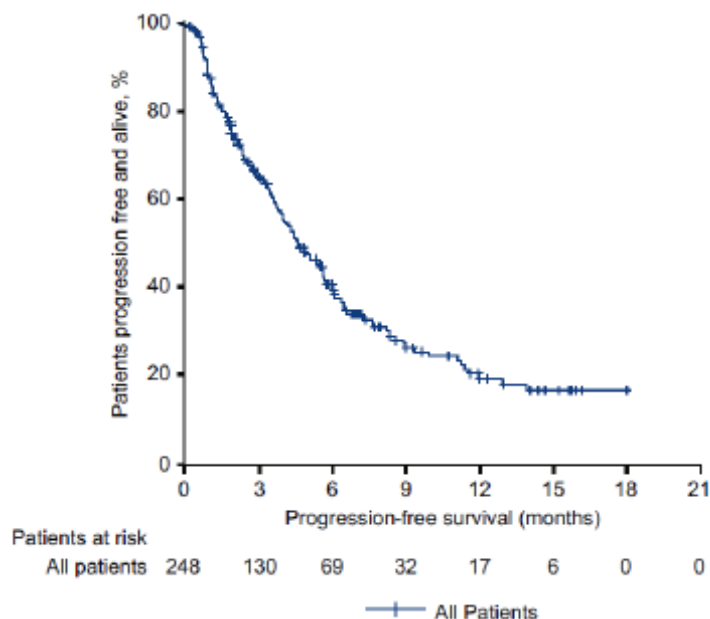
Mediana PFS w wyniku zastosowania koszyka terapii wyniosła 4,6 miesiąca. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji w 12. miesiącu wyniosło ok. 20% (19,9% – Mateos 2022; 21,0% – Mateos 2024). Prawdopodobieństwo PFS w 24. miesiącu było równe 10,5% (Mateos 2024).

Zgodnie z informacjami zawartymi w AKL wśród pacjentów, którzy nie osiągnęli VGPR, mediana PFS była równa 3,9 (3,4; 4,6) miesiąca. Wśród leczonych, u których potwierdzono VGPR mediana PFS nie została osiągnięta (95%CI: 8,54; NE). Dodatkowo przedstawiono wyniki w zależności od oporności na leczenie w trzech klasach leków. Mediana PFS wśród pacjentów, którzy na początku badania wykazywali oporność (n=183), była równa 3,9 (3,4; 4,6) miesiąca. U pacjentów, którzy nie wykazywali oporności na leczenie w trzech klasach (n=65), mediana PFS wyniosła 8,2 (5,7; 12,0) miesiąca.

Tabela 17. Zestawienie wyników PFS w badaniu LocoMMotion na podstawie danych z publikacji Mateos 2022

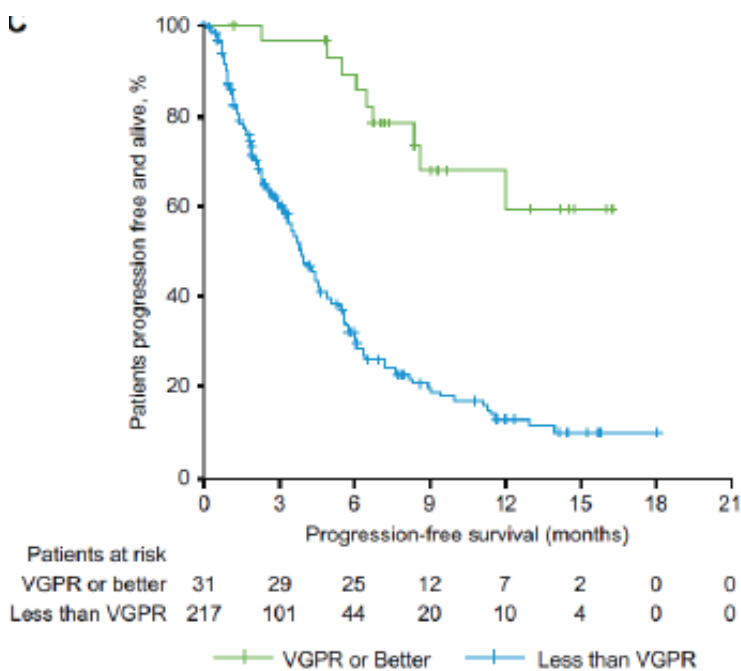
Przeżycie wolne od progresji (PFS)	Koszyk terapii SoC (N=248)	
	Mateos 2022	Mateos 2024
Mediana (95%CI) [miesiące]	4,6 (3,9; 5,6)	
PFS w 12. miesiącu [%]	19,9 (13,6; 27,0)	21,0 (15,3; 27,3)
PFS w 24. miesiącu [%]	–	10,5 (6,1; 16,3)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie AKL wnioskodawcy.



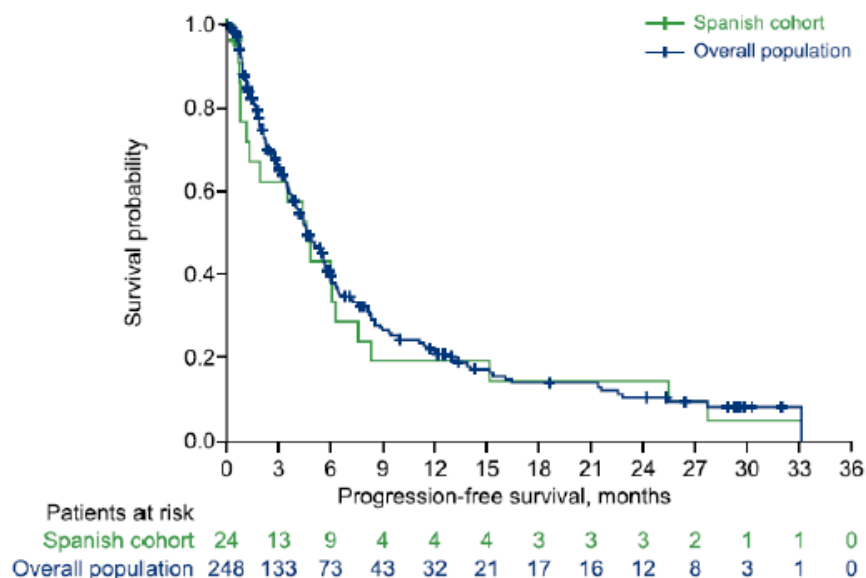
Rysunek 14. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS w badaniu LocoMMotion (Mateos 2022), wszyscy pacjenci

Źródło: AKL wnioskodawcy.



Rysunek 15. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS w badaniu LocoMMotion (Mateos 2022), pacjenci z odpowiedzią VGPR lub lepszą i pacjenci z odpowiedzią mniejszą niż VGPR

Źródło: AKL wnioskodawcy.



Rysunek 16. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS w badaniu LocoMMotion (Mateos 2024)

Źródło: AKL wnioskodawcy.

Jakość życia – wyniki zgłaszane przez pacjentów (PROs)

Kwestionariusz EORTC QLQ-C30

W badaniu LocoMMotion, ocena ogólnego stanu zdrowia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 poprawiła się średnio o 1,9 (95%CI: -1,4; 5,5) w porównaniu do wartości wyjściowych (mediana obserwacji ok. 11 miesięcy). Zgodnie z informacjami zawartymi w AKL wnioskodawcy jest to różnica nieistotna statystycznie. Większość pacjentów nie osiągnęła znaczącej poprawy w wynikach PROs, zgodnie z minimalnie istotną różnicą wynoszącą 10 punktów w średnim wyniku.

Poniższa tabela obrazuje średnie zmiany (metoda najmniejszych kwadratów) w porównaniu do wartości początkowych wśród pacjentów leczonych SoC w badaniu LocoMMotion.

Tabela 18. Średnie zmiany w porównaniu do wartości początkowych wśród pacjentów leczonych SoC w badaniu LocoMMotion (mediana obserwacji ok. 11 miesięcy)

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

Źródło: Opracowanie własne na podstawie AKL wnioskodawcy.

Poza oceną ogólnego stanu zdrowia poprawę zaobserwowano w zakresie funkcjonowania fizycznego – średnio o 2,5 (95%CI: -0,5; 5,5), myślenia o chorobie – średnio o 9,4 (95%CI: -4,9; 13,9), obawę o śmierć – średnio o 6,1 (95%CI: 1,9; 10,3), obawę o zdrowie – średnio o 7,9 (95%CI: 3,5; 12,4), a także w ocenie w skali VAS – średnio o 2,4 (95%CI: -0,2; 5,1).

Przy medianie obserwacji wynoszącej ok. 26 miesięcy, ogólna ocena stanu zdrowia uległa poprawie o średnio 2,2 (95%CI: -0,7; 5,1). U 46,7% pacjentów potwierdzono istotną poprawę z zakresu ogólnego stanu zdrowia. Ponadto zaobserwowano niewielką zmianę w ocenie funkcjonowania fizycznego średnio o 0,6 (95%CI: -2,3; 3,5). W zakresie skal symptomatycznych lepsze wyniki potwierdzono jedynie w przypadku duszności (średnio o 2,1),

biegunki (średnio o 5,8) oraz trudności finansowych (średnio o 3,7). Zgodnie z AKL wnioskodawcy większość pacjentów nie osiągnęła znaczącej poprawy w wynikach PROs (minimalna istotna różnica – 10 punktów w średnim wyniku), z wyjątkiem oceny zmęczenia. Odsetki pacjentów z istotną poprawą z zakresu skal funkcjonalnych były równe od 37,9% do 48,6%, a symptomatycznych od 17,6% do 58,6%.

Tabela 19. Średnie zmiany (metoda najmniejszych kwadratów) w porównaniu do wartości początkowych wśród pacjentów leczonych SoC w badaniu LocoMMotion (mediana obserwacji ok. 26 mies.)

Punkt końcowy	Koszyk terapii (SoC) N=210	Pacjenci z istotną poprawą n (%)
Ogólny stan zdrowia	2,2 (-0,7; 5,1)	98 (46,7)
Skale funkcjonalne		
Funkcjonowanie emocjonalne	0,6 (-2,3; 3,5)	87 (41,4)
Funkcjonowanie poznawcze	-1,9 (-4,8; 1,0)	79 (37,9)
Funkcjonowanie fizyczne	-0,7 (-3,4; 2,0)	89 (42,4)
Funkcjonowanie w roli	-2,9 (-7,2; 1,3)	96 (45,7)
Funkcjonowanie społeczne	-0,8 (4,7; 3,0)	102 (48,6)
Skale symptomatyczne		
Zmęczenie	-0,9 (-4,0; 2,2)	123 (58,6)
Zaparcia	-2,8 (6,3; 0,6)	88 (41,9)
Skala bólu	-0,9 (-4,8; 2,9)	98 (46,7)
Bezsenna noc	-0,8 (4,9; 3,4)	93 (44,3)
Duszności	2,1 (-1,8; 6,0)	63 (30,1)
Utrata apetytu	-4,0 (-7,7; -0,4)	60 (28,6)
Biegunka	5,8 (2,1; 9,4)	48 (22,9)
Nudności i wymioty	-0,7 (-2,7; 1,3)	48 (23,0)
Trudności finansowe	3,7 (0,6; 6,8)	37 (17,6)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie AKL wnioskodawcy.

Kwestionariusz EORTC QLQ-MY20

Tabela 20. Średnie zmiany (metoda najmniejszych kwadratów) w porównaniu do wartości początkowych wśród pacjentów leczonych SoC w badaniu LocoMMotion (mediana obserwacji ok. 26 mies.) – kwestionariusz QLQ-MY20

Punkt końcowy	Koszyk terapii (SoC) N=210	Pacjenci z istotną poprawą n (%)
Perspektywa na przyszłość	8,7 (5,6; 11,7)	134 (63,8)
Myślenie o chorobie	10,9 (6,9; 14,9)	100 (47,6)
Martwienie się o śmierć	4,4 (0,8; 8,0)	66 (31,4)
Martwienie się o zdrowie	10,6 (6,7; 14,5)	103 (49,0)
Niepokój lub pobudzenie	-3,2 (-6,8; 0,5)	85 (40,5)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie AKL wnioskodawcy.

Pogorszenie średnich ocen w stosunku do wartości początkowych zaobserwowano jedynie w przypadku niepokoju lub pobudzenia (o -3,2 (95%CI: -6,8; -0,5)). W pozostałych domenach kwestionariusza EORTC QLQ-MY20 potwierdzono poprawę średnich wyników, w tym w dwóch o ponad 10 punktów – w zakresie myślenia o chorobie (o 10,9) i martwienia się o zdrowie (o 10,6). Odsetki pacjentów, u których wystąpiła istotna poprawa wyniosły od 31,4% do 63,8%.

Kwestionariusz EQ-5D

W zakresie kwestionariusza EQ-5D-5L (przy medianie obserwacji ok. 26 mies.) potwierdzono poprawę oceny jakości życia wśród pacjentów leczonych SoC o średnio 1,6 (95%CI: -0,7; 4,0), jednakże indeks użyteczności uległ pogorszeniu o -0,01 (95%CI: -0,03; 0,01).

Odpowiedź na leczenie

Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu LocoMMotion, jakim była ogólna odpowiedź na leczenie (tj. odpowiedź częściowa lub lepsza zgodnie z kryteriami IMWG) wyniósł 29,8% dla daty odcięcia z publikacji

pełnotekstowej Mateos 2022 oraz 31,9% dla daty odcięcia z publikacji pełnotekstowej Mateos 2024. Dodatkowo odsetek odpowiedzi całkowitych (sCR+CR) wyniósł <1%, a VGPR zaraportowano jedynie u 12,1% oraz 12,9% chorych odpowiednio dla publikacji Mateos 2022 oraz 2024. Z kolei odpowiedź częściową (PR) raportowano u 17,3% i 18,5% w badaniu LocoMMotion (Mateos 2022 i Mateos 2024). Natomiast odsetek odpowiedzi VGPR lub lepszych (sCR+CR+VGPR) wyniósł 13,3% (Mateos 2024). Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Zestawienie wyników dotyczących odpowiedzi na leczenie w badaniu LocoMMotion na podstawie danych z publikacji Mateos 2022 oraz Mateos 2024, zgodnie z BICR

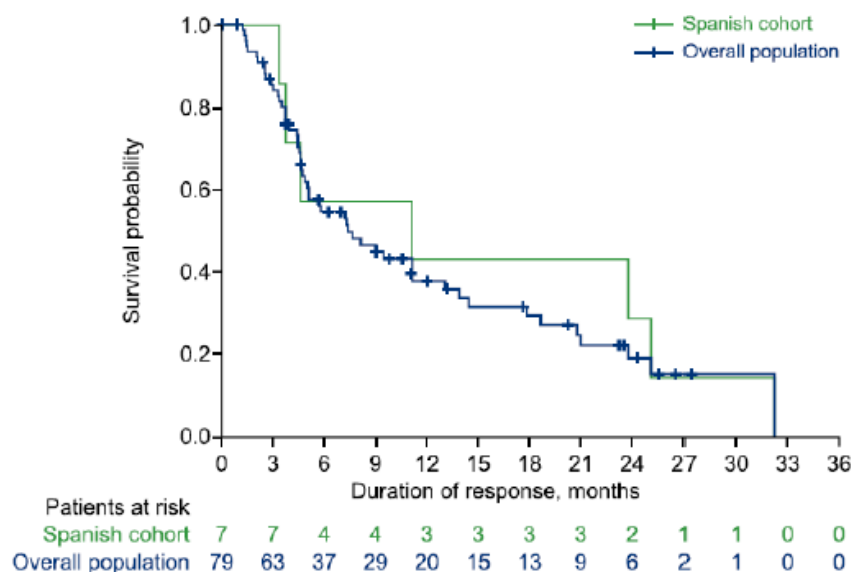
Odpowiedź na leczenie n (%)	Koszyk terapii (N=248)	
	Mateos 2022	Mateos 2024
Potwierdzona rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR)	0 (0)	0 (0)
Odpowiedź całkowita (CR)	1 (0,4)	1 (0,4)
Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR)	30 (12,1)	32 (12,9)
Odpowiedź częściowa (PR)	43 (17,3)	46 (18,5)
Ogólna odpowiedź na leczenie	74 (29,8)	79 (31,9)
Odsetek odpowiedzi całkowitych (sCR + CR)	bd	1 (0,4)
Odsetek VGPR lub lepszych (sCR + CR+ VGPR)	bd	33 (13,3)

bd – brak danych.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie AKL wnioskodawcy.

Czas trwania odpowiedzi (DOR)

Mediana czasu trwania odpowiedzi wśród leczonych SoC wyniosła 7,4 (4,7; 12,5) miesiąca (publikacja Mateos 2022 i Mateos 2024).



Rysunek 17. Krzywa Kaplana-Meiera dla DOR w badaniu LocoMMotion na podstawie publikacji Mateos 2024

Źródło: AKL wnioskodawcy.

Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) i czas do uzyskania najlepszej odpowiedzi

Mediana czasu do pierwszej odpowiedzi (TTR) po leczeniu SoC w badaniu LocoMMotion wyniosła 1,9 (zakres: 0,7; 9,5) miesiąca (publikacja Mateos 2022 i Mateos 2024). Mediana czasu do najlepszej odpowiedzi była równa 2,4 (zakres: 0,7; 12,2) miesiąca (publikacja Mateos 2022 i Mateos 2024).

Skuteczność teklistamabu na podstawie badania MajesTEC-1

Przeżycie całkowite (OS)

Mediana przeżycia całkowitego wśród osób leczonych teklistamabem wyniosła 21,9 miesiąca.

Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Mediana okresu obserwacji była równa 14,1 miesiąca.

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

Prawdopodobieństwo PFS w 12. miesiącu wyniosło 48%.

Jakość życia – wyniki zgłaszane przez pacjentów (PROs)

Kwestionariusz EORTC QLQ-C30

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

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

W 8. cyklu leczenia u pacjentów 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.

Kwestionariusz EQ-5D

Istotną statystycznie średnią zmianę względem wartości wyjściowej świadcząca o poprawie jakości życia u pacjentów leczonych teklistamabem wykazano również w zakresie oceny skalą EQ-5D-5L VAS. Istotne statystycznie zmiany względem wartości wyjściowych obserwowano od 4. cyklu leczenia.

Odpowiedź na leczenie

Ogólna odpowiedź na leczenie została potwierdzona u 63% pacjentów, a u 38% pacjentów odnotowano co najmniej rygorystyczną całkowitą odpowiedź na leczenie.

U prawie 60% pacjentów odpowiedź na leczenie utrzymywała się przez co najmniej 12 miesięcy.

Spośród pacjentów, którzy kwalifikowali się do zmniejszenia częstotliwości podawania teklistamabu (z podania raz w tygodniu na podanie raz na 2 tygodnie) 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.

Czas trwania odpowiedzi (DOR) i czas trwania odpowiedzi całkowitej (DOCR)

Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) wyniosła 21,6 miesiąca.

Mediana czasu trwania co najmniej całkowitej odpowiedzi (DOCR) była równa 26,7 miesiąca.

Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR)

Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) u pacjentów leczonych teklistamabem wyniosła 1,2 miesiąca.

Odsetek ujemnego wyniku w zakresie minimalnej choroby resztkowej (MRD)

Ujemny wynik w zakresie MRD na poziomie 10^{-5} (brak wykrywania komórek plazmatycznych) uzyskano u 27% pacjentów.

W grupie uzyskującej co najmniej całkowitą odpowiedź na leczenie, ujemny wynik MRD raportowano u niemal połowy pacjentów.

Porównanie metodą MAIC – elranatamab vs SoC

Szczegółowy opis metod statystycznych oraz oceny zgodności badań, na których oparto MAIC znajduje się w rozdziale 8.1 i 8.2 AKL wnioskodawcy.

Przeżycie całkowite (OS)

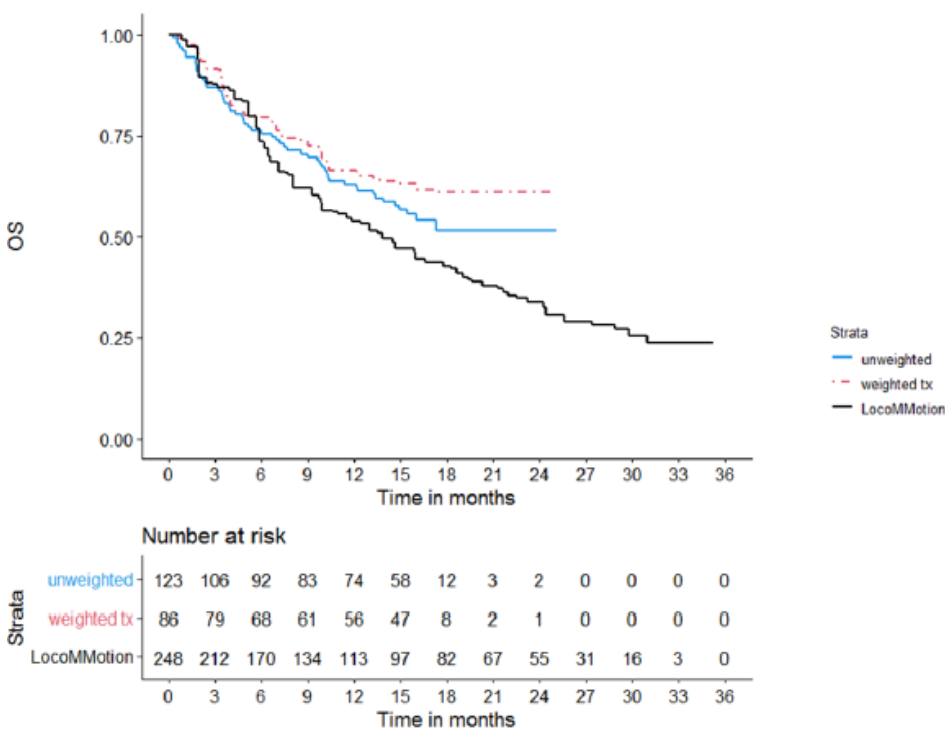
Elranatamab (kohorta A) vs SoC

Po przeprowadzonym porównaniu potwierdzono istotną statystycznie różnicę na korzyść elranatamabu, w stosunku do koszyka terapii w zakresie przeżycia całkowitego – HR = 0,6 (95%CI: 0,40; 0,94, p=0,01). Podobnie w przypadku analizy wrażliwości HR wynoszący 0,58 osiągnął istotność statystyczną (p=0,01) wskazującą na dłuższy OS po zastosowaniu ELR w porównaniu do SoC.

Tabela 22. Wyniki dla OS – porównanie bez korekty, MAIC i analiza wrażliwości (ELR vs SoC)

Scenariusz	Elranatamab (kohorta A) vs SoC			[Redacted]		
	Liczebność próby	HR (95%CI)	p	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Porównanie bez korekty	123	0,7 (0,5; 1,06)	0,1	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Scenariusz podstawowy (MAIC)	68	0,6 (0,40; 0,94)	0,01	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Analiza wrażliwości	[Redacted]	0,58 (0,38; 0,8)	0,01	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Źródło: Opracowanie własne na podstawie AKL wnioskodawcy.



Rysunek 18. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS (ELR vs SoC)

tx – leczenie elranatamabem.

Źródło: AKL wnioskodawcy.

Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Elranatamab (kohorta A) vs SoC

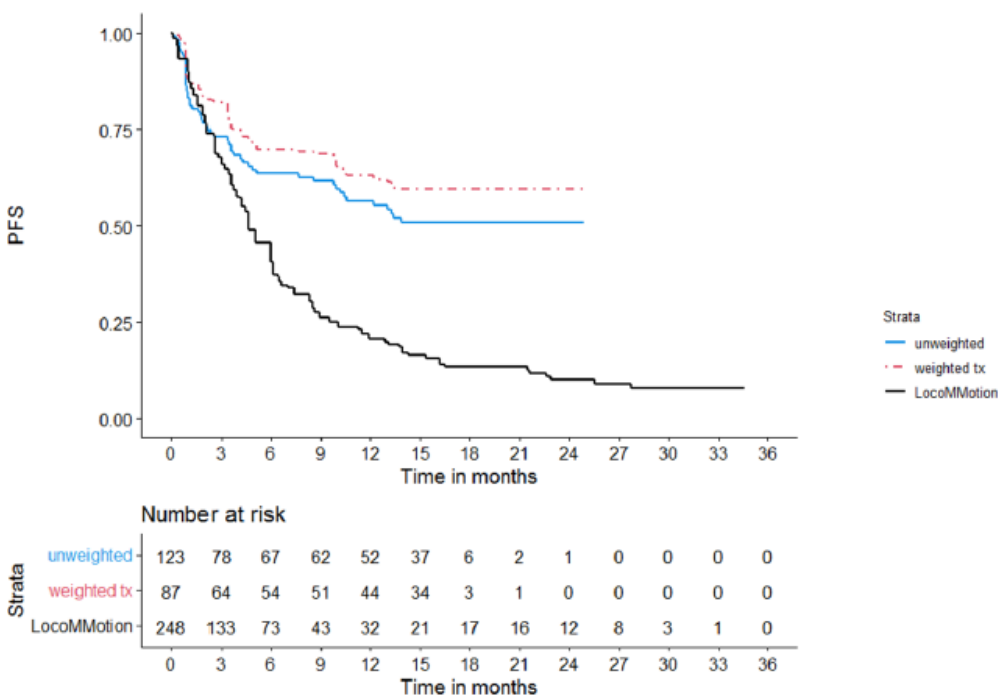
Po przeprowadzonym porównaniu potwierdzono istotną statystycznie różnicę na korzyść elranatamabu w stosunku do koszyka terapii w zakresie przeżycia wolnego od progresji – HR = 0,3 (95%CI: 0,20; 0,49).

$p=0,00$). Podobnie w przypadku analizy wrażliwości wynik HR wynoszący 0, [] osiągnął istotność statystyczną ($p=$ []) wskazującą na dłuższy PFS po zastosowaniu ELR w porównaniu do SoC.

Tabela 23. Wyniki dla PFS – porównanie bez korekty, MAIC i analiza wrażliwości (ELR vs SoC)

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

Źródło: Opracowanie własne na podstawie AKL wnioskodawcy.



Rysunek 19. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS (ELR vs SoC)

tx – leczenie elranatamabem.

Źródło: AKL wnioskodawcy.

Odpowiedź na leczenie

ORR

Różnice odsetków odpowiedzi obiektywnych wśród pacjentów leczonych elranatamabem i opcjami terapeutycznymi włączonymi do koszyka terapii wyniosły: 29,1, 37,5 oraz 38,5 punktu procentowego, odpowiednio dla: porównania bez korekty, MAIC i analizy wrażliwości. W przypadku każdego z porównań OR był większy niż 1, co wskazuje na istotne statystycznie zwiększenie szansy uzyskania odpowiedzi na leczenie w przypadku zastosowania ocenianej interwencji w porównaniu do koszyka terapii (SoC).

Tabela 24. Wyniki dla ORR – porównanie bez korekty, MAIC i analiza wrażliwości (ELR vs SoC)

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

Źródło: Opracowanie własne na podstawie AKL wnioskodawcy.

CRR

Zgodnie z danymi przedstawionymi przez wnioskodawcę, odsetek CRR w badaniu LocoMMotion był równy 0. Odsetek CRR w kohorcie A badania MagnetisMM-3 wyniósł 35%, a po zastosowaniu MAIC i w analizie wrażliwości po 43%. W związku ze znaczną różnicą odsetków CRR pomiędzy porównywanymi grupami, iloraz szans (OR) również wskazuje na istotne statystycznie zwiększenie szansy uzyskania odpowiedzi na leczenie w przypadku zastosowania ocenianej interwencji w porównaniu do koszyka terapii (SoC).

Tabela 25. Wyniki dla CRR – porównanie bez korekty, MAIC i analiza wrażliwości (ELR vs SoC)

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

Źródło: Opracowanie własne na podstawie AKL wnioskodawcy.

Porównanie metodą MAIC – elranatamab vs teklistamab

Przeżycie całkowite (OS)

Elranatamab (kohorta A) vs teklistamab

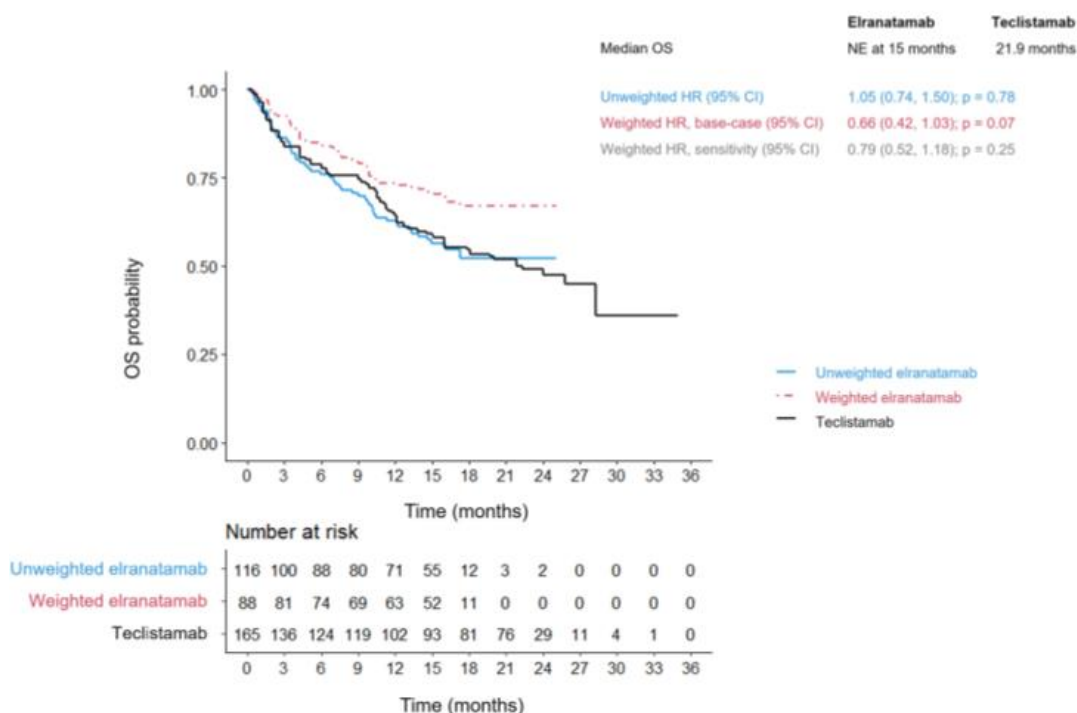
Według wnioskodawcy „stosowanie elranatamabu jest związane z liczbowo dłuższym OS niż w przypadku teklistamabu, o czym świadczy ważony HR dla OS wynoszący 0,66 [95%CI: 0,42; 1,03]. Wyniki analizy wrażliwości były podobne do wyników scenariusza podstawowego, z wynikami HR na korzyść elranatamabu”.

Jednakże żaden z wyników nie osiągnął istotności statystycznej. HR w scenariuszu podstawowym wyniósł 0,66 (95%CI: 0,42; 1,03, p=0,07), a w analizie wrażliwości 0,79 (95%CI: 0,52; 1,18, p=0,25). W związku z tym nie udowodniono istotnej statystycznie różnicy, związanej z przeżyciem całkowitym pomiędzy ocenianą technologią, tj. elranatamabem, a teklistamabem.

Tabela 26. Wyniki dla OS – porównanie bez korekty, MAIC i analiza wrażliwości (ELR vs TEC)

Scenariusz	Elranatamab (kohorta A) vs teklistamab	
	HR (95%CI)	p
Porównanie bez korekty	1,05 (0,74; 1,50)	0,78
Analiza podpowłokowa (MAIC)	0,66 (0,42; 1,03)	0,07
Analiza wrażliwości	0,79 (0,52; 1,18)	0,25

Źródło: Opracowanie własne na podstawie uzupełnienia analiz wnioskodawcy.



Rysunek 20. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS (ELR vs TEC)

Źródło: Uzupelnienie analiz wnioskodawcy.

Przeżycie wolne od progresji (PFS)

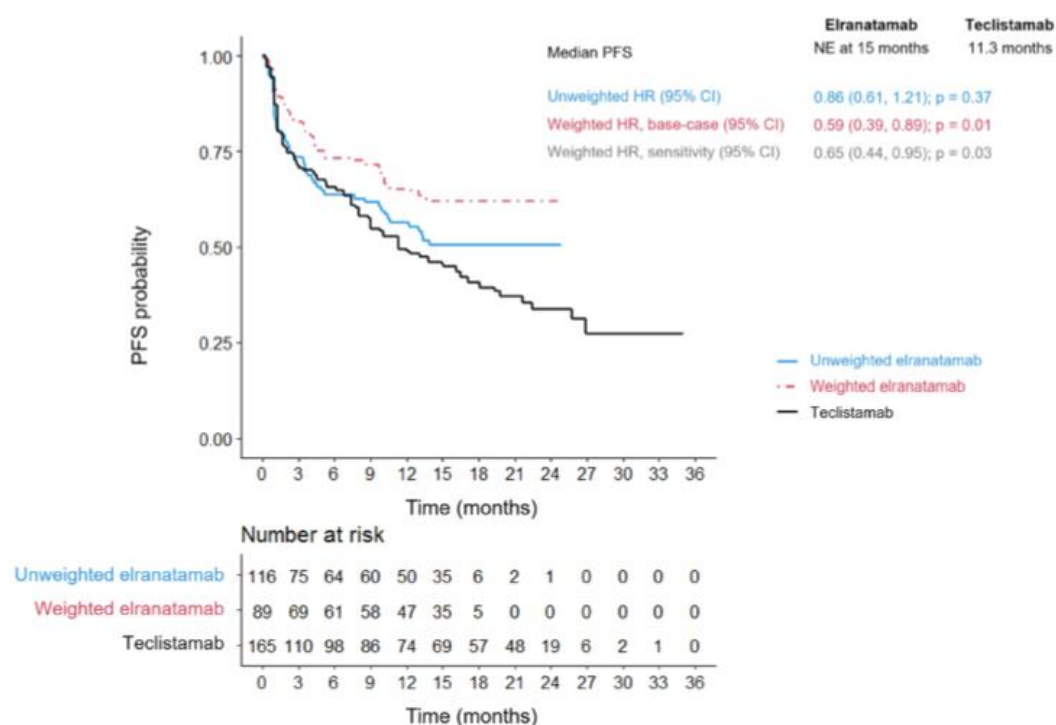
Elranatamab (kohorta A) vs teklistamab

Po przeprowadzonym porównaniu bez korekty HR dla OS nie osiągnął istotności statystycznej ($p=0,37$). W analizie podstawowej potwierdzono istotną statystycznie różnicę na korzyść elranatamabu w stosunku do teklistamabu, w zakresie przeżycia wolnego od progresji – HR równy 0,59 (95%CI: 0,30; 0,89; $p=0,01$). Podobnie w przypadku analizy wrażliwości wynik HR osiągnął istotność statystyczną i był równy 0,65 (95%CI: 0,44; 0,95; $p=0,03$).

Tabela 27. Wyniki dla PFS – porównanie bez korekty, MAIC i analiza wrażliwości (ELR vs TEC)

Scenariusz	Elranatamab (kohorta A) vs teklistamab	
	HR (95%CI)	p
Porównanie bez korekty	0,86 (0,61; 1,21)	0,37
Analiza podstawowa (MAIC)	0,59 (0,30; 0,89)	0,01
Analiza wrażliwości	0,65 (0,44; 0,95)	0,03

Źródło: Opracowanie własne na podstawie uzupełnienia analiz wnioskodawcy.



Rysunek 21. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS (ELR vs TEC)

Źródło: Uzupelnienie analiz wnioskodawcy.

Odpowiedź na leczenie

W przypadku analizy ORR i DOR, efektywna wielkość próby (ang. *effective sample size*, ESS) po dopasowaniu dla elranatamabu wynosiła 75 w scenariuszu podstawowym i 89 w analizie wrażliwości.

ORR

Różnice odsetków odpowiedzi obiektywnych wśród pacjentów leczonych elranatamabem i teklistamabem wyniosły: -0,96, 12,30 oraz 12,44 punktu procentowego, odpowiednio dla: porównania bez korekty, MAIC i analizy wrażliwości. OR był większy niż 1 w przypadku analizy podstawowej i analizy wrażliwości, co wskazuje na istotne statystycznie zwiększenie szansy uzyskania odpowiedzi na leczenie w przypadku zastosowania ocenianej interwencji w porównaniu do teklistamabu.

Tabela 28. Wyniki dla ORR – porównanie bez korekty, MAIC i analiza wrażliwości (ELR vs TEC)

Scenariusz	ORR			
	ORR ELR (%)	ORR TEC (%)	Różnica odsetków (95%CI)	OR (95%CI)
Porównanie naiwne (bez korekty)	62,1	63,0	-0,96 (-12,46; 10,54)	0,96 (0,59; 1,57)
Analiza podstawowa (MAIC)	75,3	63,0	12,30 (0,70; 23,90)	1,79 (1,01; 3,19)
Analiza wrażliwości	75,44	63,0	12,44 (1,28; 23,60)	1,80 (1,04; 3,14)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie uzupełnienia analiz wnioskodawcy.

CR lub lepsza

Odsetek odpowiedzi całkowitej lub lepszej w kohorcie A badania MagnetisMM-3 wyniósł 36,2%, a po zastosowaniu MAIC i w analizie wrażliwości odpowiednio 43,0% i 43,1%. Według wnioskodawcy odsetek CR lub lepszej z badania MajesTEC-1 był równy 39,4%, dla każdego z przedstawionych scenariuszy. Iloraz szans (OR) w przypadku analizy podstawowej i analizy wrażliwości wyniósł 1,16, jednakże dolne zakresy przedziału ufności osiągnęły wartość mniejszą niż 1. Oznacza to, że szansa wystąpienia zdarzenia w postaci CR lub lepszej jest zbliżona w przypadku zastosowania teklistamabu i elranatamabu.

Tabela 29. Wyniki dla CR lub lepszej – porównanie bez korekty, MAIC i analiza wrażliwości (ELR vs TEC)

Scenariusz	CR lub lepsza			
	CR lub lepsza ELR (%)	CR lub lepsza TEC (%)	Różnica odsetków (95%CI)	OR (95%CI)
Porównanie naiwne (bez korekty)	36,2	39,4	-3,19 (-14,68; 8,31)	0,87 (0,53; 1,43)
Analiza podstawowa (MAIC)	43,0	39,4	3,63 (-9,08; 16,33)	1,16 (0,69; 1,96)
Analiza wrażliwości	43,1	39,4	3,70 (-8,50; 15,89)	1,16 (0,70; 1,93)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie uzupełnienia analiz wnioskodawcy.

DOR

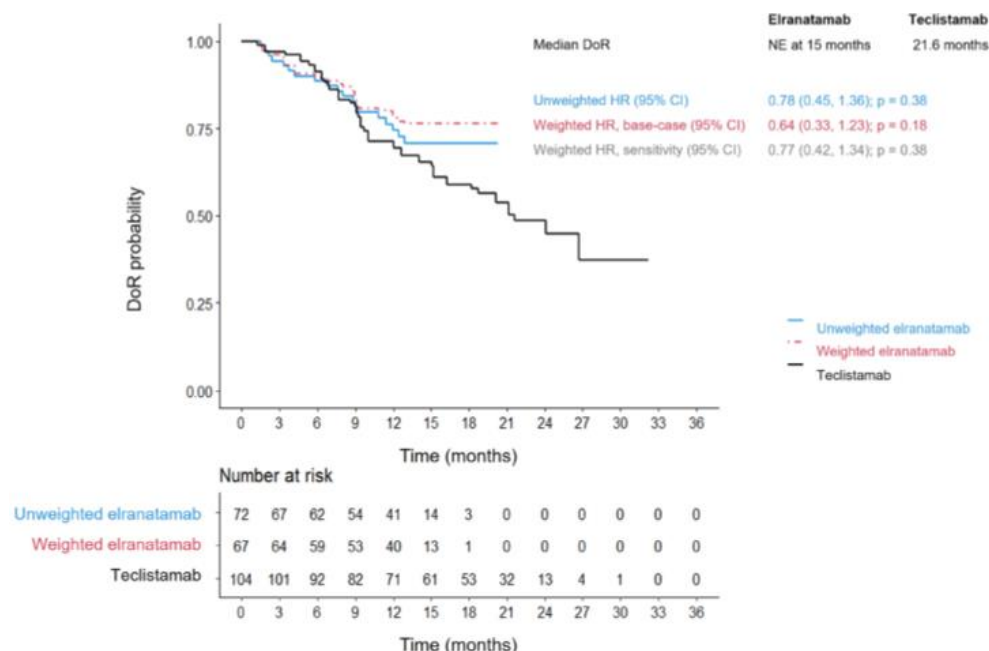
Według wnioskodawcy „w analizie MAIC u pacjentów leczonych elranatamabem zaobserwowano lepszy DOR (dłuższy czas trwania odpowiedzi) zarówno w scenariuszu podstawowym (HR=0,64 [95%CI: 0,33; 1,23], jak i w analizie wrażliwości (HR=0,77 [95%CI: 0,42; 1,340])”.

Należy jednak zwrócić uwagę, że po przeprowadzonym porównaniu bez korekty, analizie podstawowej (MAIC) oraz analizie wrażliwości, wyniki HR związane z DOR nie osiągnęły istotności statystycznej. W związku z tym nie udowodniono istotnej statystycznie różnicy w zakresie długości trwania odpowiedzi na leczenie po zastosowaniu elranatamabu w porównaniu teklistamabu.

Tabela 30. Wyniki dla DOR – porównanie bez korekty, MAIC i analiza wrażliwości (ELR vs TEC)

Scenariusz	Elranatamab (kohorta A) vs teklistamab		
	Liczebność próby ESS, n	HR (95%CI)	p
Porównanie bez korekty	116	0,78 (0,45; 1,36)	0,38
Analiza podstawowa (MAIC)	75	0,64 (0,33; 1,23)	0,18
Analiza wrażliwości	89	0,77 (0,42; 1,39)	0,38

Źródło: Opracowanie własne na podstawie uzupełnienia analiz wnioskodawcy.



Rysunek 22. Krzywa Kaplana-Meiera dla DOR (ELR vs TEC)

Źródło: Uzupełnienie analiz wnioskodawcy.

Wnioskodawca przeprowadził porównanie po korekcie o różnice w charakterystyce populacji, tj. dopasowaniu populacji (MAIC) w oparciu o wyniki skuteczności w badaniach MagnetisMM-3 (jednoramienne), LocoMMotion (obserwacyjne) oraz MajesTEC-1 (jednoramienne).

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment*, HTA) opublikowanymi przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji: „W przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne (badania bez grupy kontrolnej) można rozważyć wykorzystanie innych metod, takich jak: (...) porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (ang. *matching-adjusted indirect comparison*). (...) Interpretacja wyników jakichkolwiek porównań pośrednich powinna być bardzo ostrożna. W każdym przypadku przeprowadzania porównania pośredniego jego wyniki powinny być poddane wszechstronnej interpretacji wraz z opisem ograniczeń oraz analizą wrażliwości, przedstawiającą wyniki uwzględnienia i nieuwzględnienia badań najbardziej odbiegających metodycznie od pozostałych włączonych do porównania pośredniego”¹².

Należy zwrócić uwagę na fakt, iż wiarygodność wnioskowania w oparciu o wyniki porównań pośrednich jest znacznie ograniczona. Zestawienie wyników z wykorzystaniem metody MAIC, bez wspólnego ramienia referencyjnego, tym bardziej obniża wiarygodność porównania, co należy mieć na uwadze przy interpretacji wyników.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównanie opisowe badań MagnetisMM-3 i LocoMMotion

Zestawienie bezpieczeństwa z badań MagnetisMM-3 i LocoMMotion zostało opisane w rozdziale 6. AKL wnioskodawcy. Dodatkowo w ramach uzupełnienia analiz przedstawiono skrócony opis bezpieczeństwa z badania MajesTEC-1 (szczegółowa charakterystyka badania znajduje się w AWA Tecvayli).

Mediana okresu obserwacji w badaniu MagnetisMM-3 w publikacji głównej Lesokhin 2023 wyniosła 14,7 miesiąca – data odcięcia danych: 14 marca 2023 r. Wyjątek stanowiły zdarzenia niepożądane CRS i ICANS, dla których data odcięcia danych to 12 stycznia 2023 r. Na plakacie konferencyjnym udostępnionym przez wnioskodawcę przedstawione są wyniki z przedłużonej obserwacji wynoszącej 17,6 miesiąca – data odcięcia danych 11 września 2023 r. Wyniki analizy bezpieczeństwa zaktualizowane o dane z przedłużonej obserwacji o medianie 28,4 miesiący (Tomasson 2024), opisane zostały przez wnioskodawcę w ramach uzupełnienia analiz.

Mediana okresu obserwacji w badaniu LocoMMotion w publikacji głównej Mateos 2022 wyniosła 11,01 miesiąca (data odcięcia: 21 maja 2021 r.). Dostępne są również wyniki końcowe z 2-letniej obserwacji (mediana 26,4 mies.) – abstrakt konferencyjny Moreau 2023.

Mediana okresu obserwacji w badaniu MajesTEC-1 w publikacji Sidana 2023 wyniosła 23 miesiące. W analizie bezpieczeństwa AWA Tecvayli uwzględniono również dane z raportu EMA (EPAR) z medianą okresu obserwacji 14,1 miesiąca. Dodatkowo w ramach przeglądu systematycznego do uzupełnienia analiz, wnioskodawca odnalazł doniesienie konferencyjne Garfall 2024 z medianą okresu obserwacji wynoszącą 30,4 miesiąca.

Wnioskodawca nie odnalazł badań bezpośrednio porównujących bezpieczeństwo elranatamabu z koszykiem terapii stosowanym w populacji docelowej.

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie zdarzeń niepożądanych dla elranatamabu, teklistamabu i koszyka terapii. Zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie stosowania badanego leczenia (ang. *treatment emergent adverse event*, TEAE) raportowano u wszystkich chorych w badaniu MagnetisMM-3 oraz MajesTEC-1 i u ok. 85% chorych w badaniu LocoMMotion.

TEAE w stopniach 3–4 raportowano u ok. 70% chorych w badaniu MagnetisMM-3, a w badaniu LocoMMotion – u 52,8% (ciężkie TEAE u 33,9%). W badaniu MagnetisMM-3 przy dawkowaniu ELR co dwa tygodnie (dotyczy 58 pacjentów) liczba zdarzeń niepożądanych 3–4. stopnia zmniejszyła się z 58,6% do 46,6%.

¹² Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment)*, wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016 r. https://www.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf [dostęp: 04.11.2024].

Tabela 31. Zestawienie głównych wyników bezpieczeństwa dla ELR, koszyka terapii i teklistamabu w oparciu odpowiednio o badania: MagnetisMM-3, LocoMMotion i MajesTEC-1

Punkt końcowy	MagnetisMM-3 – ELR, N=123		LocoMMotion – koszyk, N=248		MajesTEC-1 – TEC, N=165	
	Lesokhin 2023 (publikacja główna) n (%)	Tomasson 2023 (plakat konferencyjny)/ Tomasson 2024 (letter) ^{^^} n (%)	Mateos 2022 (publikacja główna) n (%)	Moreau 2023 (abstrakt konferencyjny) n (%)	AWA Tecvayli n (%)	Garfall 2024, (abstrakt konferencyjny) n (%)
TEAE	123 (100)*	123 (100)	207 (83,5)	215 (86,7)	165 (100)***	bd
TEAE 3-4 stopnia	87 (70,7)	88 (71,5)	131 (52,8), z czego ciężkie TEAE 84 (33,9)	bd	156 (94)***	bd
zgony podczas badania [przyczyny]	55 (44,7) [37 (30,1) PD, 14 (11,4) TEAE inne niż PD {w tym 8 (6,5)**} infekcji, 4 związane z elranatamabem]	bd (25 (20,3) TEAE, w tym 11 (8,9) PD i 14 (11,4) TEAE inne niż PD {w tym 8 (6,5)})	107 (43,1%) [74 (29,8) PD, 19 (7,7)# TEAE {w tym 11 (4,4) infekcji}]	158 (63,7) [107 (43,1) PD, 25 (10,1) TEAE]	bd	bd
AESI						
zakażenia	86 (69,9)	86 (69,9); bd (70,7) ^{^^}	Zakażenia i zarażenia 71 (28,6)	bd	132 (80)***	bd (79)
CRS / ICANS	71 (57,7) [^] / 4/119 (3,4)	71 (57,7)/ 6 (4,9) ^{^^}	bd	bd	119 (72)/5 (3)	bd
AESI 3-4 stopnia						
zakażenia	49 (39,8) ^{^^}	58 (47,2); bd (43,3) ^{^^}	zakażenia i zarażenia 16 (6,5)	bd	91 (55)***	bd (55)
CRS / ICANS	0 / 0	0 / 0 ^{^^}	bd	bd	1 (0,6)/ 0	bd

* TEAE prowadziły do zmniejszenia dawki i przerw w leczeniu odpowiednio u 28,5% i 77,2% pacjentów; ** badacz uznał, że 4 zgony były związane ze stosowaniem elranatamabu; *** wyniki z raportu EMA (EPAR) z medianą okresu obserwacji 14,1 miesięcy; [^] spośród 119 pacjentów, którzy otrzymali schemat dwóch zwiększanych dawek początkowych elranatamabu, zespół uwalniania cytokin (CRS) wystąpił u 56,3% pacjentów - wszystkie zdarzenia CRS miały stopień 1. (42,0%) lub stopień 2. (14,3%) i nie zgłoszono żadnych zdarzeń stopnia 3. lub wyższego, ICANS wystąpiło u 4 ze 119 (3,4%) pacjentów, a wszystkie zdarzenia miały stopień 1. lub 2.; ^{^^} dane z publikacji Tomasson 2024 (mediana obserwacji 28,4 miesiący); # podano 2 wartości – przyjęto wartość podania wprost, a nie wychodząca z sumowania stopni ciężkości; bd – brak danych; ZN – zdarzenia niepożądane.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie AKL wnioskodawcy, uzupełnienia analiz wnioskodawcy i AWA Tecvayli.

Do najczęściej występujących hematologicznych zdarzeń niepożądanych należały anemia i neutropenia (Tomasson 2024: 48,8% i 49,6%; AWA Tecvayli: bd i 72%). Spośród zdarzeń hematologicznych 3.–4. stopnia najczęściej obserwowano neutropenię (Tomasson 2024: 49,6%; AWA Tecvayli: 65%). W badaniu LocoMMotion (Mateos 2022) częściej obserwowano trombocytopenię (23,0% i 3.–4. Stopnia: 17,7%). Spośród zdarzeń niehematologicznych 3.–4. stopnia w badaniu MagnetisMM-3 najczęściej obserwowano hipokaliemię (Tomasson 2024: 11,4%). W badaniu MajesTEC-1 hipokaliemię 3.–4. stopnia potwierdzono w 5% przypadków (AWA Tecvayli), natomiast w badaniu LocoMMotion przedstawiono bardzo ograniczone dane dotyczące tych zdarzeń niepożądanych.

W badaniu MagnetisMM-3 TEAE prowadziły do zmniejszenia dawki i przerw w leczeniu odpowiednio u 28,5% i 77,2% pacjentów. Nie podano takich danych w publikacjach badania LocoMMotion, a w badaniu MajesTEC-1 TEAE prowadziły do zmniejszenia dawki i przerw w leczeniu odpowiednio u 1 i 8 pacjentów (brak danych procentowych).

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

W badaniu LocoMMotion do momentu odcięcia danych w publikacji głównej zmarło łącznie 107 (43,1%) pacjentów, a progresja choroby była główną przyczyną zgonów (29,8%). 19 (7,7%) pacjentów zmarło w trakcie badania z powodu TEAE, najczęściej z powodu infekcji (4,4%). W przypadku analizy z dłuższego okresu

obserwacji zmarło 158 (63,7%) pacjentów — 107 (43,1%) z powodu PD i 25 (10,1%) z powodu zdarzeń niepożądanych.

W ramach zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (AESI) analizowano takie ZN jak: zakażenia, zespół uwalniania cytokin (CRS) i zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu immunologicznego (ICANS). W badaniu MagnetisMM-3 CRS raportowano u 71 (57,7%) pacjentów, a ICANS u 6 (4,9%) pacjentów. Wszystkie CRS i ICANS były w stopniu ≤ 1 . W badaniu MajesTEC-1 CRS raportowano u 119 (72%) pacjentów, a ICANS u 5 (3%) pacjentów. Dodatkowo CRS w stopniu 3-4 wystąpił u jednego (0,6%) pacjenta.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazie Medline (via PubMed) z zastosowaniem haseł wnioskodawcy dotyczących ocenianej interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 14.10.2024 r.

Dodatkowe badania odnalezione przez analityków Agencji to: Mol 2024 (dotyczące porównania wyników skuteczności i bezpieczeństwa dla elranatamabu z teklistamabem) oraz Tomasson 2024 zostały opisane przez wnioskodawcę w ramach uzupełnienia analiz.

Ponadto odnaleziono i poniżej opisano badanie Costa 2024, które wnioskodawca wykluczył z przeglądu z uwagi na niewłaściwą populację. Jednakże w kryteriach wykluczenia wnioskodawca podał kryterium: „badania przeprowadzone jedynie w populacji chorych rasy innej niż kaukaska”, podczas gdy w badaniu Costa 2024 dla koszyka terapii 73,2% uczestników było rasy białej.

Dodatkowo w wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli badanie Mol 2024a, będące porównaniem wyników skuteczności i bezpieczeństwa dla elranatamabu z terapią wybraną przez lekarza.

Costa 2024¹³

Dane porównawcze pozyskano z badania MagnetisMM-3 (data odcięcia danych: 14.03.2023 r.), bazy danych COTA oraz bazy *Flatiron health* (FH).

Dane w bazie COTA pozyskiwane są z różnych placówek opieki zdrowotnej, w tym instytucji akademickich czy szpitali. Elementy danych są standaryzowane tak, aby stworzyć pojedynczy, ustrukturyzowany zbiór danych obejmujący pełną historię opieki klinicznej pacjenta. Wstępnie zidentyfikowano tylko pacjentów z bazy danych COTA chorych na szpiczaka mnogiego, po niepowodzeniu co najmniej 3 linii terapii, a następnie rozpoczęto nową linię terapii w okresie od listopada 2015 r. do czerwca 2022 r. Baza FH również pozyskuje dane z instytucji akademickich i ośrodków onkologicznych w Stanach Zjednoczonych. Z bazy danych FH wstępnie zidentyfikowano tylko pacjentów z MM, po niepowodzeniu co najmniej 3 linii terapii, którzy rozpoczęli nową linię terapii w okresie między listopadem 2015 r., a sierpniem 2021 r. Poniżej przedstawiono i opisano najważniejsze wyniki uzyskane z retrospektywnego badania kohortowego.

Uczestnicy badania leczenia elranatamabem wykazywali wyższy odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR: 61,0%), niż pacjenci leczeni innymi opcjami terapeutycznymi (wg COTA – ORR: 30,5%; RR: 2,00; 95%CI: 1,57; 2,53; $p < 0,05$; wg FH – ORR: 30,3%; RR: 2,01; 95%CI: 1,52; 2,67; $p < 0,05$).

Według autorów publikacji zarówno przeżycie wolne od progresji, jak i przeżycie całkowite było dłuższe wśród pacjentów stosujących elranatamab, mimo iż mediany OS, jak i PFS w badaniu MagnetisMM-3 nie zostały osiągnięte, w dniu daty odcięcia danych 14.03.2024 r.

Powyższe porównanie obarczone jest jednak istotnymi ograniczeniami. Pacjenci bez wystarczających informacji mogli zostać wykluczeni z RWD (ang. *real-world data*). Ze względu na kryteria wykluczenia, nie było możliwe, aby pacjent otrzymujący elranatamab w badaniu MagnetisMM-3 został uwzględniony w bazie danych COTA lub FH jako część ramienia kontrolnego RWD. Jednak było możliwe, aby pacjent pojawił się w badaniu kontrolnym RWD, a następnie został włączony do badania MagnetisMM-3. Dodatkowo różnice w ramach czasowych między badaniem MagnetisMM-3 (od lutego 2021 r. do marca 2023 r.), a źródłami RWD (od listopada 2015 r. do czerwca 2022 r.) mogły mieć wpływ na ostateczne wyniki. Co więcej, opieka wspomagająca (ang. *best supportive care*)

¹³ Costa et al, Elranatamab efficacy in MagnetisMM-335,3 compared with real-world control arms in triple-class refractory multiple myeloma, *Future Oncology* (2024) 20(17), 1175–1189 <https://www.ta36.1ndfonline.com/doi/full/10.2217/fo-2023-0995> [dostęp: 14.10.2024].

mogła się różnić między środowiskiem badania klinicznego, a rzeczywistą praktyką kliniczną. W ocenie analityków Agencji zidentyfikowane ograniczenia i niepewności uniemożliwiają wiarygodne wnioskowanie ze względu na metodykę badania.

Mol 2024a¹⁴

Ze względu na brak wyników bezpośrednio porównujących elranatamab z terapią wybraną przez lekarza (ang. *physician's choice of treatment*, PCT), przeprowadzono porównanie pośrednie z dopasowaniem populacji (ang. *matching-adjusted indirect treatment comparison*, MAIC).

Dane poszczególnych pacjentów z badania MagnetisMM-3 (kohorta A [BCMA-*naïve*], N=123 z medianą obserwacji wynoszącą 14,7 miesiąca) zostały dopasowane do opublikowanych danych podsumowujących z dwóch badań z rzeczywistej praktyki u pacjentów z MM, po co najmniej 3 liniach terapii (LocoMMotion i MAMMOTH) przy użyciu regresji logistycznej techniką *propensity score*.

W tabeli poniżej (Tabela 32. Wyniki analiz dla odpowiedzi na leczenie) przedstawiono wyniki analizy bez dopasowania, analizy podstawowej MAIC oraz analizy wrażliwości dla odpowiedzi na leczenie elranatamabem w porównaniu z PTC.

Tabela 32. Wyniki analiz dla odpowiedzi na leczenie

	Typ analizy	Elranatamab (%)	PCT (%)	ESS (n)	Różnica wyników (95%CI)	Iloraz szans (95%CI)
ORR						
LocoMMotion	Bez dopasowania	61,0	31,9	123	29,12 (18,73; 39,51)	3,34 (2,13; 5,24)
	Podstawowa	69,4	31,9	68	37,52 (26,20; 48,83)	4,85 (2,85; 8,23)
	Wrażliwości	70,4	31,9	70	38,53 (27,35; 49,71)	5,08 (2,99; 8,64)
MAMMOTH	Bez dopasowania	61,0	29,9	123	31,03 (20,08; 41,98)	3,66 (2,25; 5,93)
	Podstawowa	58,1	29,9	100	28,14 (16,77; 39,52)	3,24 (1,98; 5,32)
	Wrażliwości	60,1	29,9	104	30,13 (18,87; 41,40)	3,52 (2,15; 5,77)
≥CR						
LocoMMotion	Bez dopasowania	35,0	0,4	123	34,56 (26,09; 43,02)	132,76 (17,99; 979,64)
	Podstawowa	42,7	0,4	68	42,29 (31,84; 52,74)	184,01 (24,66; 1372,86)
	Wrażliwości	43,5	0,4	70	43,09 (32,68; 53,50)	190,11 (25,50; 1417,25)
MAMMOTH	Bez dopasowania	35,0	9,0	123	25,92 (16,49; 35,35)	5,41 (2,87; 10,19)
	Podstawowa	35,3	9,0	100	26,22 (16,40; 36,05)	5,48 (2,88; 10,44)
	Wrażliwości	36,1	9,0	104	27,03 (17,22; 36,83)	5,86 (2,99; 10,78)

ESS – efektywna wielkość próby (ang. *effective sample size*).

Źródło: Mol 2024a, <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03007995.2023.2277850> [dostęp: 14.10.2024].

W badaniu LocoMMotion tylko 1 z 248 pacjentów osiągnął odpowiedź całkowitą (CR). Według analizy podstawowej z użyciem techniki MAIC w obu przypadkach porównawczych odsetek pacjentów z odpowiedzią oraz odpowiedzią całkowitą był znacząco wyższy w grupie przyjmującej elranatamab.

Mediana przeżycia całkowitego (OS) w badaniu MagnetisMM-3 nie była możliwa do oszacowania po 15 miesiącach. W badaniach LocoMMotion oraz MAMMOTH osiągnięto mediany OS wynoszące odpowiednio:

¹⁴ Mol I. et al., A matching-adjusted indirect comparison of the efficacy of elranatamab versus physician's choice of treatment in patients with triple-class exposed/refractory multiple myeloma, *Current Medical Research and Opinion* 2024, 40(2): 199–207 <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03007995.2023.2277850> [dostęp: 14.10.2024].

13,8 miesiąca i 8,6 miesiąca. W porównaniu pośrednim z dopasowaniem populacji wg autorów publikacji elranatamab wykazywał lepsze wyniki w zakresie przeżycia całkowitego w porównaniu do PCT, na co może wskazywać ważony HR wynoszący 0,62 (95%CI: 0,40; 0,94; p = 0,03) w porównaniu z LocoMMotion i 0,49 (95%CI: 0,33; 0,71; p < 0,001) w porównaniu z MAMMOTH.

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

W analizie klinicznej wnioskodawcy wskazano, iż przeprowadzono wyszukiwanie dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Elrefxio na stronach: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA), Agencji ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) oraz *WHO Uppsala Monitoring Centre*. Jako datę ostatniego przeszukiwania wymienionych baz podano 16.04.2024 r.

Na stronie URPL oraz FDA wnioskodawca nie odnalazł komunikatów bezpieczeństwa dotyczących ocenianej interwencji.

W bazie *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance) prowadzonej przez EMA odnaleziono 88 zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych u osób stosujących elranatamab (na dzień 16.04.2024 r). Najczęściej występujące (≥20) zgłoszenia to:

- zakażenia i zarażenia pasożytnicze – 27 (w tym 24 przez osoby wykonujące zawody medyczne);
- zaburzenia układu immunologicznego – 24 (wszystkie przez osoby wykonujące zawody medyczne);
- ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania – 21 (w tym 17 przez osoby wykonujące zawody medyczne);
- zaburzenia układu nerwowego – 20 (w tym 19 przez osoby wykonujące zawody medyczne).

W bazie *VigiAccess* prowadzonej przez *WHO Uppsala Monitoring Center* na dzień 16.04.2024 r. odnaleziono 226 zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych u osób stosujących elranatamab. Najczęstsze (≥40) dotyczyły:

- zakażeń i zarażeń pasożytniczych – 72;
- ogólnych zaburzeń i reakcji w miejscu podania – 60;
- zaburzeń układu immunologicznego – 52;
- zaburzeń układu nerwowego – 40.

Wnioskodawca w ramach uzupełnienia analiz przedstawił również zgłoszenia działań niepożądanych z bazy FDA FAERS na dzień 04.09.2024 r. Odnaleziono łącznie 359 przypadków zgłoszeń dotyczących substancji czynnej elranatamab i elranatamab-bcmm. Najczęściej (≥60) odnotowywano:

- zakażenia i zarażenia pasożytnicze (146);
- ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania (69);
- zaburzenia układu nerwowego (64);
- zaburzenia układu immunologicznego (60).

Analitycy Agencji 09.10.2024 r. przeprowadzili weryfikująco-aktualizujące wyszukiwanie na stronach URPL, EMA, WHO i FDA. Nie odnaleziono nowych komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania elranatamabu na stronie URPL¹⁵.

W bazie EudraVigilance¹⁶ na dzień 09.10.2024 r. zidentyfikowano większą liczbę, tj. 181 przypadków wystąpienia działań niepożądanych po zastosowaniu leku Elrefxio. Najczęściej zgłaszane komunikaty dotyczyły: zaburzeń układu immunologicznego (113), ogólnych zaburzeń i reakcji w miejscu podania (45) oraz zaburzeń układu nerwowego (37).

W bazie *VigiAccess*¹⁷ na dzień 09.10.2024 r. odnaleziono 387 komunikatów o podejrzanych działaniach u osób leczonych elranatamabem w porównaniu do wyszukiwania przeprowadzonego przez wnioskodawcę. Najczęstsze

¹⁵ URPL <https://urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa-0> [dostęp: 09.10.2024].

¹⁶ EudraVigilance https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages&PortalPath=%2Fshared%2FPHV%20DAP%2F_portal%2FDAP&Action=Navigate&P0=1&P1=eq&P2=%22Line%20Listing%20Objects%22.%22Product%20High%20Level%20Code%22&P3=1+374350358 [dostęp: 09.10.2024].

¹⁷ WHO *VigiAccess* <https://vigiaccess.org/> [dostęp: 09.10.2024].

komunikaty związane były z: zakażeniami i zarażeniami pasożytniczymi (122), ogólnymi zaburzeniami i reakcjami w miejscu podania (92), zaburzeniami układu immunologicznego (82) i zaburzeniami układu nerwowego (67).

Analicyści Agencji na dzień 09.10.2024 r. zidentyfikowali komunikaty dotyczące bezpieczeństwa wśród chorych leczonych elranatamabem, które zostały przedstawione w bazie *FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)*¹⁸. Odnotowano 359 przypadków wystąpienia działań niepożądanych, z których 327 zakwalifikowano jako ciężkie, w tym 68 zakończonych zgonem. Najwięcej powikłań zakwalifikowano do grupy:

- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (146);
- zaburzeń układu nerwowego (69);
- zaburzeń układu immunologicznego (64).

Profil komunikatów zgłaszanych w bazach EMA, WHO i FDA nie różnił się od komunikatów przedstawionych przez wnioskodawcę w AKL.

Profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL Elrexfio (ostatnia aktualizacja: 22.07.2024 r.):

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Elrexfio, do bardzo często występujących działań niepożądanych ($\geq 1/10$) występujących po leczeniu elranatamabem należą:

- zakażenia i zarażenia pasożytnicze: zapalenie płuc, posocznica, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie układu moczowego;
- zaburzenia krwi i układu chłonnego: neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, limfopenia, leukopenia;
- zaburzenia układu immunologicznego: zespół uwalniania cytokin, hipogammaglobulinemia;
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania: zmniejszone łaknienie, hipokaliemia;
- zaburzenia układu nerwowego: neuropatia obwodowa, ból głowy;
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: duszność;
- zaburzenia żołądka i jelit: biegunka, nudności;
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: wysypka, sucha skóra;
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: bóle stawów;
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: reakcja w miejscu wstrzyknięcia, gorączka, zmęczenie;
- badania diagnostyczne: zwiększona aktywność aminotransferaz.

Opis wybranych działań niepożądanych w ChPL Elrexfio

Zespół uwalniania cytokin (CRS)

CRS wystąpił u 57,9% pacjentów, którzy otrzymywali produkt leczniczy ELREXFIO w zalecanym schemacie dawkowania, przy czym CRS stopnia 1. wystąpił u 43,7%, stopnia 2. u 13,7%, a stopnia 3. u 0,5% pacjentów. U większości pacjentów CRS wystąpił po pierwszej stopniowo zwiększanej dawce (43,2%) lub drugiej stopniowo zwiększanej dawce (19,1%), natomiast u 7,1% pacjentów CRS wystąpił po pierwszej pełnej dawce terapeutycznej, a u 1,6% pacjentów po kolejnej dawce. Nawrót CRS wystąpił u 13,1% pacjentów. Wśród pacjentów, u których rozwinął się CRS, towarzyszącymi objawami były: gorączka (99,0%), niedociśnienie tętnicze (21,0%) oraz niedotlenienie (11,4%). 33% pacjentów otrzymywało tocylizumab (lub siltuksymab), a 15,1% kortykosteroidy w leczeniu CRS.

Zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS)

ICANS wystąpił u 3,3% pacjentów po zakończeniu leczenia produktem leczniczym ELREXFIO w zalecanym schemacie dawkowania, przy czym ICANS stopnia 1. wystąpił u 0,5%, stopnia 2. u 1,6%, a stopnia 3. u 1,1% pacjentów. U większości pacjentów ICANS wystąpił po podaniu pierwszej stopniowo zwiększanej dawki (2,7%), u 1 (0,5%) pacjenta ICANS wystąpił po podaniu drugiej stopniowo zwiększanej dawki, a u 1 (0,5%) pacjenta ICANS wystąpił po podaniu kolejnej dawki. Nawrót ICANS wystąpił u 1,1% pacjentów. Pierwsze objawy ICANS mogą wystąpić jednocześnie z CRS, po ustąpieniu CRS lub przy braku CRS. Najczęściej występującymi objawami ICANS były: obniżony poziom świadomości i encefalopatia związana z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ang. *immune effector cell-associated encephalopathy*, ICE) stopnia 1. lub 2. Wśród pacjentów, u których rozwinął się ICANS, 66,7% otrzymywało kortykosteroidy, 33,3% tocylizumab (lub siltuksymab), 33,3% lewetyracetam, a 16,7% anakinrę w leczeniu ICANS.

¹⁸ FDA FAERS <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f71c25ee/sheet/7a47a261-d58b-4203-a8aa-6d3021737452/state/analysis> [dostęp: 09.10.2024].

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące użytkowania

Zespół uwalniania cytokin (CRS)

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy ELREXFIO może wystąpić CRS, w tym reakcje zagrażające życiu lub prowadzące do zgonu.

Kliniczne objawy przedmiotowe i podmiotowe CRS mogą obejmować między innymi gorączkę, niedotlenienie, dreszcze, niedociśnienie tętnicze, tachykardię, ból głowy i zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych.

Leczenie należy rozpocząć zgodnie ze schematem stopniowego zwiększania dawki, aby zmniejszyć ryzyko CRS, a pacjentów należy odpowiednio monitorować po podaniu produktu leczniczego ELREXFIO.

W przypadku wystąpienia pierwszych objawów CRS należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego ELREXFIO, a pacjentów należy bezzwłocznie ocenić pod kątem konieczności hospitalizacji. CRS należy leczyć zgodnie z zaleceniami zamieszczonymi w punkcie 4.2, a dalsze postępowanie należy rozważyć zgodnie z lokalnymi wytycznymi obowiązującymi w danej placówce medycznej.

Należy również wdrożyć odpowiednie leczenie wspomagające (w tym między innymi leki przeciwgorączkowe, dożylnie podawanie płynów, w celu kontroli rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, parametrów hematologicznych, a także czynności płuc, serca, nerek i wątroby).

Toksyczność neurologiczna, w tym ICANS

Po zakończeniu leczenia produktem leczniczym ELREXFIO mogą wystąpić ciężkie lub zagrażające życiu neurologiczne działania toksyczne, w tym ICANS.

Podczas leczenia pacjentów należy obserwować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych (takich jak obniżony poziom świadomości, napady drgawkowe i (lub) osłabienie motoryczne) toksyczności neurologicznej.

Po wystąpieniu pierwszych objawów toksyczności neurologicznej, w tym ICANS, należy wstrzymać stosowanie produktu leczniczego ELREXFIO i rozważyć przeprowadzenie oceny neurologicznej.

Zakażenia

U pacjentów leczonych produktem leczniczym ELREXFIO zgłaszano przypadki ciężkich, zagrażających życiu lub prowadzących do zgonu zakażeń. Podczas leczenia produktem leczniczym ELREXFIO występowały nowe lub reaktywowane zakażenia wirusowe. Podczas leczenia produktem leczniczym ELREXFIO wystąpiła również postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia.

U pacjentów z czynnymi zakażeniami nie należy rozpoczynać leczenia. Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem leczniczym ELREXFIO pacjentów należy obserwować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia i wdrożyć odpowiednie leczenie.

W zależności od stopnia nasilenia zakażenia, należy wstrzymać stosowanie produktu leczniczego ELREXFIO. Leki przeciwdrobnoustrojowe i przeciwwirusowe stosowane zapobiegawczo należy podawać zgodnie z lokalnymi wytycznymi obowiązującymi w danej placówce medycznej.

Neutropenia

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy ELREXFIO zgłaszano przypadki neutropenii i gorączki neutropenicznej.

Należy kontrolować całkowitą liczbę krwinek przed rozpoczęciem i okresowo w trakcie leczenia. Należy wstrzymać leczenie produktem leczniczym ELREXFIO zgodnie z zaleceniami.

Pacjentów z neutropenią należy obserwować pod kątem objawów zakażenia.

Leczenie wspomagające powinno być prowadzone zgodnie z lokalnymi wytycznymi obowiązującymi w danej placówce medycznej.

Hipogammaglobulinemia

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy ELREXFIO zgłaszano przypadki hipogammaglobulinemii.

W trakcie leczenia należy kontrolować stężenie immunoglobulin. Terapię podskórnymi lub dożylnymi immunoglobulinami należy rozważyć u pacjentów, u których stężenie IgG zmniejszy się poniżej 400 mg/dl. Pacjentów należy leczyć zgodnie z lokalnymi wytycznymi obowiązującymi w danej placówce medycznej, z uwzględnieniem środków ostrożności dotyczących zakażeń i profilaktyki przeciwdrobnoustrojowej.

4.3. Komentarz Agencji

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

W opinii analityków Agencji zastrzeżenie budzić może strategia wyszukiwania, przedstawiona w rozdziale 3.3 AKL wnioskodawcy, mająca na celu odnalezienie badań dla komparatora, ze względu na wybór w strategii haseł. Odpowiedź, którą wnioskodawca udzielił na ww. zastrzeżenie w ramach uzupełnienia analiz, jest według analityków Agencji nieadekwatna oraz sprzeczna z nowo sformułowaną przez wnioskodawcę strategią wyszukiwania dla koszyka terapii przedstawioną w ww. uzupełnieniu.

Analitycy Agencji w ramach przeglądu systematycznego odnaleźli dwa badania (Costa 2024 i Mol 2024a) porównujące pośrednio interwencję z wybranym komparatorem (koszyk terapii). Oba badania zostały przez wnioskodawcę odnalezione w ramach przeglądu systematycznego, jednakże zostały wykluczone z analizy. Analitycy Agencji odnaleźli również badanie Mol 2024 porównujące elranatamab z teklistamabem, na które wnioskodawca powołał się w ramach uzupełnienia analiz.

Do AKL wnioskodawcy włączono 2 badania w ramach przeglądu systematycznego – MagnetisMM-3 (elranatamab) oraz LocoMMotion (koszyk terapii). Dodatkowo w ramach przeprowadzenia przeglądu w uzupełnieniu analiz, wnioskodawca włączył badanie MajesTEC-1 (teklistamab).

W AKL wnioskodawcy na podstawie wyników z przeprowadzonego porównania metodą MAIC wykazano istotną korzyść ze stosowania elranatamabu w porównaniu z koszykiem terapii (z badania LocoMMotion) w odniesieniu do wszystkich analizowanych punktów końcowych, tj. OS, PFS, ORR i CRR. Na dzień złożenia wniosku przez wnioskodawcę najbardziej aktualne wyniki z badania MagnetisMM-3 były dostępne tylko w postaci plakatu konferencyjnego. Analitycy Agencji odnaleźli publikację pełnotekstową, zawierającą bardziej aktualne wyniki, opublikowaną po dacie złożenia wniosku, a którą wnioskodawca uwzględnił w uzupełnieniu względem wymagań minimalnych i na jej podstawie zaktualizował wyniki analizy.

W ramach uzupełnienia analiz wnioskodawca przeprowadził porównanie metodą MAIC dla elranatamabu i teklistamabu. W ramach przeprowadzonych analiz istotną korzyść ze stosowania elranatamabu w stosunku do teklistamabu wykazano dla punktów końcowych PFS i ORR.

Wnioskodawca w ramach uzupełnienia analiz uwzględnił lek Tecvayli (teklistamab) refundowany w Polsce od 01.10.2024 r. w ramach programu lekowego B.54. Jednakże pomimo uwzględnienia go w analizach i uznania go jako najbardziej właściwy komparator dla elranatamabu, wnioskodawca nie zmienił wybranego przez siebie komparatora (koszyk terapii). W opinii analityków Agencji jest to znaczące ograniczenie, ze względu na podobny mechanizm działania elranatamabu i teklistamabu oraz uwzględnienie obu leków w najnowszych wytycznych klinicznych (NCCN 2024) jako terapii preferowane dla pacjentów po 4 wcześniejszych liniach leczenia. W związku z uznaniem koszyka terapii jako wybranym komparatorem, głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak porównania bezpośredniego interwencji z komparatorem i wynikająca z tego konieczność przeprowadzenia porównania metodą MAIC, a także ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii elranatamabem w porównaniu do koszyka terapii, który uwzględnił kilkanaście schematów terapeutycznych. W badaniu LocoMMotion wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa zostały przedstawione łącznie dla całego koszyka terapii, a nie odrębnie dla poszczególnych opcji. Terapie włączone do koszyka były bardzo zróżnicowane i obejmowały m.in.: inhibitory proteasomu, przeciwciała monoklonalne anti-CD38, terapię ukierunkowaną na BCMA (w tym terapię CAR-T) czy przeszczepienie komórek macierzystych. W związku z tym, wyniki skuteczności i bezpieczeństwa mogą się znacząco różnić dla każdej z opcji terapeutycznych. Zdaniem analityków Agencji wnioskowanie na temat porównania ocenianej interwencji do komparatora jakim jest koszyk terapii, dla którego wyniki przedstawiono łącznie, a nie dla poszczególnych terapii stosowanych w leczeniu MM, jest znacznie ograniczone. Ponadto dodatkowym ograniczeniem wpływającym na wnioskowanie jest przeprowadzenie porównania metodą MAIC.

Dodatkowo ograniczeniami AKL wnioskodawcy były: ograniczenie przeglądu systematycznego dla komparatora wyłącznie do badań RWE, brak badań randomizowanych z próbą kontrolną, uwzględnienie w koszyku terapii nierefundowanych w warunkach polskich w badaniu LocoMMotion, brak komparatora w badaniu MagnetisMM-3 oraz niedojrzałe wyniki (badanie jest w toku). Ponadto najbardziej aktualne wyniki dla obu badań opublikowane zostały jako doniesienia konferencyjne, które nie są wystarczająco wiarygodnymi dowodami.

W ramach uzupełnienia analiz wnioskodawca odnalazł najnowszą publikację wyników z badania MagnetisMM-3 (Tomasson 2024) niebędącą doniesieniem konferencyjnym (*letter*). Publikacja ta nie zawiera jednak wszystkich wyników, w związku z czym dla niektórych danych nadal najbardziej aktualnym źródłem jest doniesienie konferencyjne.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy wnioskodawcy była ocena opłacalności stosowania elranatamabu (Elrexio) w monoterapii w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytoowego (PCM, MM) u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym lek immunomodulujący (IMiD) i inhibitor proteasomu (PI) oraz przeciwciało anty-CD38 (CD38Moab), z progresją w trakcie lub po ostatniej linii leczenia, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Strategia i technika analityczna

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

Porównywane interwencje

Za komparator dla terapii lekiem Elrexio (ELR) uznano koszyk terapii (SoC) obejmujący zbiór różnych schematów terapii stosowanych w leczeniu szpiczaka we wskazaniach zgodnych z populacją docelową.

Dodatkowo w trakcie prac nad odpowiedzią na wymagania minimalne została opublikowana lista leków refundowanych obowiązująca od 1 października 2024 r., na której pojawił się teklistamab, w związku z czym wnioskodawca uzupełnił dowody naukowe również dla porównania elranatamabu z teklistamabem jako najbardziej odpowiednim komparatorem, obejmującym docelową populację.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy:

- płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w ramach analizy podstawowej (ang. *base case analysis*, BC);
- z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta w ramach analizy wrażliwości (ang. *sensitivity analysis*, SA).

Horyzont czasowy

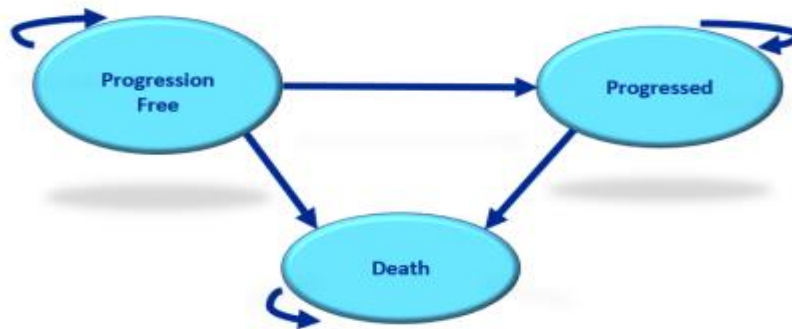
Przyjęto 25-letni (przybliżenie horyzontu dożywnego) horyzont czasowy analizy. W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono ocenę w horyzoncie skróconym o 5 lat.

Opis modelu

W analizie AE wnioskodawcy zastosowano model przeżycia podzielonego (ang. *partitioned survival model*, PSM). Zastosowane podziały oparto na danych dotyczących przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) i przeżycia całkowitego (OS). Model PSM bezpośrednio szacuje odsetki pacjentów w każdym stanie zdrowia w każdym punkcie czasowym, a zastosowanie podejścia PSM umożliwia bezpośrednie odzwierciedlenie całościowo danych dotyczących PFS i OS w badaniu.

Model składa się z trzech wykluczających się wzajemnie stanów zdrowia, odzwierciedlających naturalny przebieg choroby szpiczaka plazmocytoowego:

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



Rysunek 23. Struktura modelu wnioskodawcy.

Źródło: AE wnioskodawcy.

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

- PFS: prawdopodobieństwo, że u pacjenta nie nastąpiła jeszcze progresja i że nadal żyje, obliczone na podstawie krzywej PFS;
- stan progresji: (prawdopodobieństwo, że pacjent żyje, obliczone na podstawie krzywej OS) – (prawdopodobieństwo, że pacjent osiągnął progresję, jednak nadal żyje, obliczone na podstawie krzywej PFS);
- zgon: 1 – (prawdopodobieństwo, że pacjent żyje, obliczone z krzywej OS). Krzywa OS została wykorzystana do oszacowania odsetka kohorty, która przeżyła w czasie, i została ekstrapolowana poza dostępne dane, aby spełnić wymóg modelowania w wybranym horyzoncie czasowym. Obszar pod ekstrapolowaną krzywą OS dostarczył oszacowania średniej długości życia. Ponadto dla każdego stanu zdrowia w każdym okresie przypisano określone koszty i użyteczności (jakość życia), aby obliczyć skumulowane koszty i QALY w horyzoncie czasowym modelu.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka populacji

Populacja pacjentów uwzględniona w modelu składała się z dorosłych pacjentów z RRMM, którzy otrzymali co najmniej trzy wcześniejsze terapie, w tym PI, IMiD, CD38Moab i wykazali progresję choroby podczas ostatniej terapii.

Charakterystykę populacji pacjentów uwzględnioną w modelu oparto na badaniu MagnetisMM-3 – uwzględniono dane kohorty A:

- średni wiek pacjentów: ■ lat;
- średnia masa ciała: ■ kg (w analizie wrażliwości przyjęto masę ■ kg);
- średnia powierzchnia ciała: ■ m² (w analizie wrażliwości przyjęto powierzchnię 1,71);
- odsetek kobiet: 44,7%.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną określono na podstawie przeprowadzonej analizy klinicznej, która oparta została na wynikach badania rejestracyjnego produktu leczniczego Elrexfio – MagnetisMM-3 (badanie jednoramienne fazy II), w zakresie:

- przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS);
- przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS).

Dane o skuteczności komparatora pozyskano z prospektywnego badania w warunkach rzeczywistych (LocoMMotion), oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo opcji włączonych do koszyka terapii (SoC) w leczeniu RRMM, a następnie przeprowadzono porównanie pośredniego dopasowaniem populacji (MAIC) (ze względu na konstrukcję badania MagnetisMM-3 – badanie jednoramienne).

Ponadto w ramach uzupełnienia analiz wnioskodawca jako najbardziej właściwy komparator dla elranatamabu wskazał teklistamab, który zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 18 września 2024 r. na dzień 1 października 2024 r. będzie podlegał refundacji w ramach programu lekowego B.54. we wskazaniu tożsamym z ocenianym

w niniejszej analizie weryfikacyjnej. Dane o skuteczności komparatora pozyskano z jednoramiennego badania I/II fazy (MajesTEC-1). Przeprowadzono porównanie metodą MAIC ze względu na konstrukcję badań MagnetisMM-3 i MajesTEC-1.

Ograniczenia dotyczące danych o skuteczności i bezpieczeństwie terapii przedstawiono w rozdziale 5.3.2 niniejszej AWA.

Uwzględnione koszty

W modelu uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty leku Elrexio i leków stanowiących składowe komparatora;
- koszty premedykacji (w przypadku stosowania elranatamabu i teklistamabu);
- koszty leczenia kolejnych linii;
- koszty podania leków;
- koszty standardowego monitorowania;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty opieki terminalnej.

Szczegółowe informacje, źródła danych i oszacowania przedstawiono w rozdziale 4.4.7 AE wnioskodawcy, poniżej przedstawiono zestawienie najważniejszych informacji dla poszczególnych grup kosztowych.

Koszt interwencji

Dawkowanie elranatamabu przyjęto, zgodnie z wnioskowanym programem lekowym, według Charakterystyki Produktu Leczniczego Elrexio.

Koszty jednostkowe elranatamabu przyjęto zgodnie z danymi wnioskodawcy.

Tabela 33. Koszty jednostkowe nabycia elranatamabu (dane wnioskodawcy)

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

* tożsamy z perspektywą wspólną NFZ i pacjenta.

Źródło: AE wnioskodawcy

Koszty premedykacji

Zalecane produkty lecznicze stosowane w premedykacji przyjęto zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Elrexio.

Na około 1 godzinę przed podaniem pierwszych trzech dawek elranatamabu, aby zmniejszyć ryzyko CRS, należy podać (liczba podań w 1 cyklu – 3):

- paracetamol 500 mg doustnie (lub odpowiednik);
- deksametazon 20 mg doustnie lub dożylnie (lub odpowiednik);
- difenhydraminę 25 mg doustnie (lub odpowiednik).

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

Tabela 34. Koszty jednostkowe nabycia leków stosowanych w premedykacji (Indeks Leków MP)*

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

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

Źródło: AE wnioskodawcy.

Koszty komparatorów i terapii stosowanych po progresji

Skład koszyka terapii stosowanych w populacji docelowej dla elranatamabu oraz terapii stosowane po progresji w Polsce, wnioskodawca określił w oparciu o badanie ankietowe (przeprowadzone w marcu 2024 r. wśród ekspertów klinicznych). Poniższa tabela obrazuje koszty jednostkowe leków stanowiących składowe opcje terapeutyczne włączonych do koszyka terapii.

Tabela 35. Koszty jednostkowe nabycia leków stosowanych w ramach koszyka terapii

Substancja	Schematy	Koszt NFZ, PLN/mg	Koszt NFZ + pacjenta, PLN/mg	Źródło informacji
Daratumumab (DARA) i.v.	DRd, DVd	10,93	10,93	Uchwały rady NFZ + Komunikaty DGL sprzedaż
Daratumumab (DARA) s.c.	DRd, DVd	7,29	7,29	Uchwały rady NFZ + Komunikaty DGL sprzedaż
Elotuzumab (ELO)	EloPd	8,40	8,40	Uchwały rady NFZ + Komunikaty DGL sprzedaż
Iksazomib (IXA)	IRd	871,78	871,78	Uchwały rady NFZ + Komunikaty DGL sprzedaż
Izatuksymab (ISA)	IsaPd	14,84	14,84	Uchwały rady NFZ + Komunikaty DGL sprzedaż
Karfilzomib (KAR)	Kd, KRd	52,48	52,48	Uchwały rady NFZ + Komunikaty DGL sprzedaż
Pomalidomid (POM)	Pd, EloPd, IsaPd, PVd	825,27*	825,27*	Uchwały rady NFZ + Komunikaty DGL sprzedaż
Talidomid (TAL)	DT-PACE, CTD	0,08	0,08	Zarządzenie Prezesa NFZ
Bendamustyna (BEN)	B, BP	1,32	1,32	średni koszt wg NFZ
Bortezomib i.v., s.c.	VCD, Vd, DVd, PVd	25,10	25,10	średni koszt wg NFZ (BOR parenteral)
Cisplatyna (CIS)	DT-PACE	0,49	0,49	średni koszt wg NFZ
Doksorubicyna (DOX)	DT-PACE	0,62	0,62	średni koszt wg NFZ
Doksorubicyna-poly (DOX PEG)	DT-PACE	27,33	27,33	średni koszt wg NFZ
Etopozyd (ETO)	DT-PACE	0,15	0,15	średni koszt wg NFZ
Lenalidomid (LEN)	DRd, IRd, Rd, KRd	0,38	0,38	średni koszt wg NFZ
Deksametazon (DEX) i.v.	wszystkie oprócz B, BP, MP	0,00	0,89	minimalna z Indeksu Leków MP
Cyklofosfamid (CYKLO) p.o.	CD, CTD, VCD, DT-PACE	0,03	0,03	najniższa cena NFZ za mg z Obwieszczenia MZ (i danych sprzedażowych NFZ)
Cyklofosfamid (CYKLO) i.v.	CD, CTD, VCD, DT-PACE	0,06	0,06	najniższa cena NFZ za mg z Obwieszczenia MZ (katalog C)
Deksametazon (DEX) p.o.	wszystkie oprócz B, BP, MP	0,64	0,75	niższa z Obwieszczenia MZ i DGL - średnia ważona wg danych sprzedażowych NFZ
Melfalan (MEL)	MP	2,29	2,29	najniższa cena NFZ za mg z Obwieszczenia MZ (i danych sprzedażowych NFZ)
Prednizon (PRE)	BP, MP	0,06	0,08	niższa z Obwieszczenia MZ i DGL - średnia ważona wg danych sprzedażowych NFZ

* PLN/dawkę.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie AE wnioskodawcy.

Koszty jednostkowe nabycia teklistamabu przyjęto w oparciu o Obwieszczenie MZ na dzień 1 października 2024 r.

Tabela 36. Koszty jednostkowe nabycia teklistamabu

Substancja czynna	Koszt NFZ, PLN/opakowanie	Koszt NFZ, PLN/mg
Teklistamab 30 mg	4235,76	141,19
Teklistamab 153 mg	21602,38	

Źródło: Opracowanie własne na podstawie uzupełnienia analiz wnioskodawcy.

Koszty podania

Wyceny punktowe podania leków w programie lekowym przypisano w oparciu o Zarządzenie nr 7/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, a pozostałych leków wchodzących w skład koszyka terapii – w oparciu o Zarządzenie nr 10/2024/DGL Prezesa NFZ. Dla leków podawanych dożylnie założono podanie w ramach hospitalizacji, dla leków podawanych podskórnym w ramach ambulatorium – koszty te dotyczą każdego dnia podania leku. Dla leków podawanych doustnie założono wydanie leku w ramach wizyty ambulatoryjnej – przyjęto, że lek wydawany jest na okres 6 miesięcy.

Koszty jednostkowe podania elranatamabu i leków w ramach koszyka terapii przedstawiono w rozdziale 4.4.7.6 AE wnioskodawcy.

Koszty monitorowania

Wyceny punktowe monitorowania w programie lekowym (ELR i część schematów w ramieniu komparatora oraz część schematów stosowanych w kolejnych liniach leczenia) przypisano w oparciu o Zarządzenie nr 7/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu, a pozostałych leków wchodzących w skład koszyka terapii – w oparciu o Zarządzenie nr 10/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu.

Szczegółowe założenia przedstawiono w rozdziale 4.4.7.7 AE wnioskodawcy, poniżej przedstawiono podsumowanie danych zastosowanych w analizie.

Tabela 37. Koszty monitorowania

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

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

Źródło: AE wnioskodawcy.

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

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

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

Wycenę punktu przyjęto jako 1,72 PLN/pkt dla hospitalizacji w ramach JGP, na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 4 grudnia 2023 r. (Wycena JGP). Koszty leczenia ZN ponosi NFZ (są one tożsame z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta).

Tabela 38. Koszty jednostkowe zdarzeń niepożądanych stopnia 3. lub 4. uwzględnionych w modelu

Zdarzenia niepożądane (3/4. stopnia)		Kod JGP	Wartość porządkowa (Zarządzenie nr 37/2024/DSOZ)	Koszt jednostkowy, PLN**
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	Anemia	S05-S07	4951,82*	8517,12
	Neutropenia	S05-S07	4951,82*	8517,12
	Trombocytopenia	S05-S07	4951,82*	8517,12
	Limfopenia	S05-S07	4951,82*	8517,12
	Leukopenia	S05-S07	4951,82*	8517,12
Infekcje i zakażenia	Infekcja	C57	1299,00	8517,12
	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
Zaburzenia nerek i układu moczowego	Zaburzenia nerek i układu moczowego	L07	1417,00	2437,24
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie	E88	2867,00	4931,24
Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania	Neurotoksyczność	A31	1771,00	3046,12
	CRS	S05-S07	4951,82*	8517,12

* 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).

Źródło: AE wnioskodawcy.

Tabela 39. Koszty jednostkowe zdarzeń niepożądanych stopnia 1. lub 2. uwzględnionych w modelu

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

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

Źródło: AE wnioskodawcy.

Koszty opieki terminalnej

Opieka końca życia została uwzględniona w modelu jako jednorazowy koszt naliczany w pierwszym cyklu modelu (założenie upraszczające). Koszt opieki terminalnej przyjęto w oparciu o najnowsze zlecenie dotyczące wniosku refundacyjnego dla substancji czynnej teklistamab w leczeniu szpiczaka plazmocytozy (tj. zlecenie nr 101/2023; AOTMiT BIP). W ramach analizy wrażliwości pominięto koszty opieki terminalnej.

Tabela 40. Koszt opieki końca życia

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

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

Źródło: AE wnioskodawcy.

Użyteczności stanów zdrowia

Szczegóły przedstawiono w rozdziale 4.4.6 AE wnioskodawcy, poniżej omówiono najważniejsze zagadnienia.

Do każdego stanu zdrowia przypisano wartość użyteczności, aby uwzględnić wpływ choroby na jakość życia. W tym celu wykorzystano dane z badania MagnetisMM-3 (). Dane na temat użyteczności w badaniu MagnetisMM-3 zbierane były w 5-poziomowej wersji kwestionariusza oceny jakości życia

EuroQoL Group (EQ-5D-5L), które następnie zmapowano na EQ-5D-3L przy użyciu metody opublikowanej przez Hernándezę i wsp. (Hernández 2023).

W celu oszacowania wartości użyteczności przeprowadzono zarówno regresję jednoczynnikową, jak i wieloczynnikową regresję efektów mieszanych z powtarzanymi pomiarami.

Wartości użyteczności stanów zdrowia zastosowane w analizie podstawowej zaczerpnięto z badania MagnetisMM-3. W analizie wrażliwości wykorzystano użyteczności dla innego leku w populacji chorych z RRMM TCE (ciltacabtagene autoleucl) w oparciu o wnioski ocenione przez CADTH (CADTH Carvykti).

Tabela 41. Wartości użyteczności przyjęte w analizie

Stan zdrowia	Wartość użyteczności	
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
Przed progresją (PFS)	■	0,826
Po progresji (PFS)	■	0,676/ 0,786

Źródło: AE wnioskodawcy.

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

Ze względu na ograniczoną liczbę obserwowanych zdarzeń CRS i neurotoksyczności w badaniu klinicznym MagnetisMM-3, oszacowanie utraty użyteczności byłoby niewiarygodne lub niewykonalne, w związku z czym dane dotyczące utraty użyteczności zaczerpnięto z literatury (Howell 2022).

Tabela 42. Zmniejszenie użyteczności w związku z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania i czas ich trwania

Zdarzenie niepożądane	Utrata użyteczności (Howell 2022)
CRS 1-2 stopnia	-0,04
CRS 3-4 stopnia	-0,18
Neurotoksyczność 1-2 stopnia	-0,05*
Neurotoksyczność 3-4 stopnia	-0,23

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

Źródło: AE wnioskodawcy.

Dyskontowanie

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

W ramach analizy wrażliwości testowano dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

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

Tabela 43. Zestawienie wyników zdrowotnych uzyskanych w ramach modelowania (AE wnioskodawcy)

Miara	Elranatamab	Teklistamab	Wartość inkrementalna	Koszyk terapii	Wartość inkrementalna
LY	2,30	1,49	0,81	1,39	0,91
QALY	1,62	0,91	0,59	0,91	0,70

Źródło: AE wnioskodawcy.

Oszacowania wskazują na wydłużenie długości życia (LY) oraz długości życia skorygowanej o jakość (QALY) względem przyjętych komparatorów w dożywotnim horyzoncie modelowania.

W poniższych tabelach przedstawiono oszacowanie kosztów oraz współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) i kosztów-efektywności (ICER) dla ocenianego problemu decyzyjnego z perspektywy NFZ w wariancie z RSS i bez RSS w horyzoncie analizy. W ramach uzupełnienia analiz wnioskodawca dokonał analizy dla elranatamabu i teklistamabu, w której uwzględnił inny koszt przed progresją dla elranatamabu niż w analizie z koszykiem terapii za zawartej w AE wnioskodawcy.

Tabela 44. Wyniki kosztowe w podziale na kategorie kosztów (PLN/pacjenta) – analiza podstawowa z i bez uwzględnienia RSS (model wnioskodawcy) – ELR vs TEC

Kategoria kosztu	Z RSS			Bez RSS		
	Elranatamab	Teklistamab	Wartość inkrementalna	Elranatamab	Teklistamab	Wartość inkrementalna
Koszty przed progresją		650 500		514 319	650 500	- 136 181
Koszt zakupu leków		626 040		490 953	626 040	- 135 087
Koszty podania leków	4 235	5 093	- 858	4 235	5 093	- 858
Koszty monitorowania	3 612	3 030	581	3 612	3 030	581
Koszty premedykacji ELR	42	33	8	42	33	8
Koszty leczenia ZN	15 478	16 304	- 826	15 478	16 304	- 826
Koszty po progresji	17 955	34 849	- 16 894	17 955	34 849	-16 894
Koszt zakupu leków	15 383	30 100	- 14 717	15 383	30100	- 14 717
Koszty podania leków	1 992	3 549	- 1 557	1 992	3 549	- 1 557

Kategoria kosztu	Z RSS			Bez RSS		
	Elranatamab	Teklistamab	Wartość inkrementalna	Elranatamab	Teklistamab	Wartość inkrementalna
Koszty monitorowania	581	1 200	- 620	581	1 200	- 620
Koszty opieki końca życia	10 117	10 538	- 421	10 117	10 538	- 421
Łączne koszty		695 887		542 391	695 887	- 153 497

ZN – zdarzenia niepożądane.

Źródło: uzupełnienie analiz wnioskodawcy.

Tabela 45. Wyniki kosztowe w podziale na kategorie kosztów (PLN/pacjenta) – analiza podstawowa z i bez uwzględnienia RSS (model wnioskodawcy) – ELR vs SoC

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

ZN – zdarzenia niepożądane.

Źródło: AE wnioskodawcy.

Tabela 46. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności – analiza podstawowa z i bez uwzględnienia RSS (model wnioskodawcy) – ELR vs TEC

Parametr	Porównanie z teklistamabem	
	Z RSS	Bez RSS
Inkrementalne QALY	0,59	0,59
Inkrementalne LY	0,81	0,81
Inkrementalne koszty		- 153 497
ICUR, PLN/QALY	dominujący	dominujący

Parametr	Porównanie z teklistamabem	
	Z RSS	Bez RSS
ICER, PLN/LY	dominujący	dominujący

Źródło: uzupełnienie analiz wnioskodawcy.

Tabela 47. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności – analiza podstawowa z i bez uwzględnienia RSS (model wnioskodawcy) – ELR vs SoC

Parametr	Porównanie z koszykiem terapii	
	Z RSS	Bez RSS
Inkrementalne QALY	0,70	0,70
Inkrementalne LY	0,91	0,91
Inkrementalne koszty		381 213
ICUR, PLN/QALY		541 012
ICER, PLN/LY		417 072

Źródło: AE wnioskodawcy.

Oszacowana przez wnioskodawcę wartość ICUR dla porównania do SoC z uwzględnieniem RSS znajduje się poniżej aktualnego progu opłacalności¹⁹. Oszacowana wartość ICUR dla porównania SoC bez uwzględnienia RSS (541 012 PLN/QALY) znajduje się powyżej aktualnego progu opłacalności.

W porównaniu z teklistamabem produkt leczniczy Elrexio jest terapią dominującą (zarówno z uwzględnieniem jak i bez uwzględnienia RSS).

¹⁹ 217 641 PLN/QALY

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną interwencję z refundowanym komparatorem w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności** art. 13 ustawy o refundacji.

Elranatamab vs SoC

Tabela 48. Zestawienie progowych cen dla analizowanej technologii na podstawie ICUR (AE wnioskodawcy)

RSS	Prezentacja leku	Progowa cena zbytu netto [PLN]
Z uwzględnieniem RSS	Elrexfio 44 mg	██████████
	Elrexfio 76 mg	██████████
Bez uwzględnienia RSS	Elrexfio 44 mg	██████████
	Elrexfio 76 mg	██████████

Źródło: Opracowanie własne na podstawie AE wnioskodawcy.

Przy wartości ICUR oszacowanym w analizie podstawowej przez wnioskodawcę i uwzględnionym RSS wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu (aktualnego na dzień złożenia wniosku przez wnioskodawcę)²⁰, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi ok. ██████████ dla opakowania w dawce 44 mg oraz ok. ██████████ za opakowanie w dawce 76 mg. Oszacowana wartość progowa jest ██████████ od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Wartość progowa ceny zbytu netto, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, w wariancie bez uwzględnienia RSS wynosi ██████████ dla opakowania w dawce 44 mg oraz ██████████ za opakowanie w dawce 76 mg. Oszacowana wartość progowa jest ██████████ od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Z uwagi na to, że **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji** w poniższej tabeli przedstawiono cenę zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której koszt stosowania elranatamabu nie jest wyższy od kosztu SoC o najkorzystniejszym współczynniku.

Tabela 49. Cena zbytu netto zgodna z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji

Produkt	Cena zbytu netto za opak. leku zgodna z art. 13 ust. 3 (PLN)	
	Z uwzględnieniem RSS	Bez uwzględnienia RSS
Elrexfio 44 mg	██████████	██████████
Elrexfio 76 mg	██████████	██████████

Źródło: Uzupełnienie analiz wnioskodawcy.

Elranatamab vs teklistamab

Tabela 50. Zestawienie progowych cen dla analizowanej technologii na podstawie ICUR (AE wnioskodawcy)

RSS	Prezentacja leku	Progowa cena zbytu netto [PLN]
Z uwzględnieniem RSS	Elrexfio 44 mg	██████████
	Elrexfio 76 mg	██████████
Bez uwzględnienia RSS	Elrexfio 44 mg	██████████
	Elrexfio 76 mg	██████████

Źródło: Opracowanie własne na podstawie AE wnioskodawcy.

W ocenie wnioskodawcy elranatamab jest terapią dominującą, tj. związaną z mniejszymi kosztami i lepszymi efektami zdrowotnymi w porównaniu do teklistamabu. Według analiz wnioskodawcy, aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi opłacalności, cenę zbytu netto, z uwzględnieniem RSS elranatamabu należałoby zwiększyć o ██████████, tzn., że musiałaby wynosić ██████████ za opakowanie w dawce 76 mg oraz ██████████ za opakowanie w dawce 44 mg.

²⁰ 190 380 PLN/QALY.

Wartość progowa ceny zbytu netto, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, w wariacie bez uwzględnienia RSS wynosi [redacted] dla opakowania w dawce 44 mg oraz [redacted] za opakowanie w dawce 76 mg. Oszacowana wartość progowa jest wyższa o [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Z uwagi na to, że **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji** w poniższej tabeli przedstawiono cenę zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której koszt stosowania elranatamabu nie jest wyższy od kosztu teklistamabu o najkorzystniejszym współczynniku.

Tabela 51. Cena zbytu netto zgodna z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji

Produkt	Cena zbytu netto za opak. leku zgodna z art. 13 ust. 3 (PLN)	
	Z uwzględnieniem RSS	Bez uwzględnienia RSS
Elrexfio 44 mg	[redacted]	[redacted]
Elrexfio 76 mg	[redacted]	[redacted]

Źródło: uzupełnienie analiz wnioskodawcy.

W ocenie analityków Agencji część przedstawionych oszacowań zostało przeprowadzonych nieprawidłowo w zakresie zastosowanych formuł. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 5.3.3.

W ramach obliczeń własnych przedstawiono w niniejszej AWA wartości progowe dla obowiązującego progu opłacalności w rozdziale 5.3.4.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Elranatamab vs SoC

Założenia

W ramach deterministycznej, jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano łącznie 27 scenariuszy alternatywnych, które przedstawiono w tabeli 40. AE wnioskodawcy (rozdział 4.6.1).

W analizie probabilistycznej przeprowadzono wielokrotne symulacje (1 000), w których uwzględniono niepewność dla parametrów dychotomicznych i ciągłych. Zastosowano, w zależności od typu zmiennej, rozkłady:

- normalny – charakterystyka w przypadku wartości średnich;
- logarytmiczny normalny – przeżycie wolne od progresji (PFS), przeżycie całkowite (OS);
- gamma – mediana leczenia, czas trwania zmniejszenia użyteczności w związku ze zdarzeniami niepożądanymi, parametry kosztowe;
- beta – charakterystyka w przypadku odsetków, względna intensywność dawki, odsetki zdarzeń niepożądanych, użyteczności (stanów zdrowia i zmniejszenie użyteczności w związku ze zdarzeniami niepożądanymi).

Wyniki analizy przedstawiono w postaci tabelarycznej (średnia) oraz graficznej, za pomocą wykresów rozrzutu (ang. *scatterplot*) wyników 1000 iteracji, na płaszczyźnie kosztów-użyteczności przedstawiających zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (każdy z punktów przedstawia oszacowanie uzyskane w pojedynczym powtórzeniu). Wyniki przedstawiono również w postaci krzywych akceptowalności (ang. *cost-effectiveness acceptability curve*, CEAC) – na osi pionowej odłożono prawdopodobieństwo, z jakim elranatamab jest kosztowo-efektywny, przy skłonności do zapłaty za dodatkową jednostkę QALY – oś pozioma.

Deterministyczna analiza wrażliwości

Wariant z RSS

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

- przyjęcie braku RDI dla ELR i koszyka terapii (wzrost ICUR o 28%);
- zmiana rozkładu parametrycznego dla przeżycia całkowitego w ramieniu ELR na logarytmiczno-normalny (spadek ICUR o 26%);
- zmiana modelowania przeżycia całkowitego w ramieniu koszyka terapii na rozkład parametryczny Weibulla (wzrost ICUR o 26%).

Oszacowany ICUR w wyniku przeprowadzenia deterministycznej analizy wrażliwości mieścił się w zakresie [redacted] PLN/QALY.

Wariant bez RSS

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

- zmiana rozkładu parametrycznego dla przeżycia całkowitego w ramieniu ELR na logarytmiczno-normalny (spadek ICUR o 37%);
- przyjęcie braku RDI dla ELR i koszyka terapii (wzrost ICUR o 28%);
- zmiana modelowania przeżycia całkowitego w ramieniu koszyka terapii na rozkład parametryczny Weibulla (wzrost ICUR o 27%).

Oszacowany ICUR w wyniku przeprowadzenia deterministycznej analizy wrażliwości mieścił się w zakresie 342 311 – 690 469 PLN/QALY.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wariant z RSS

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1000 iteracji) wykazały, że w dożywotnym horyzoncie analizy średnia różnica całkowitych kosztów leczenia elranatamabem w porównaniu z koszykiem terapii (SoC) wyniosła ok. [redacted] PLN, natomiast średnia różnica QALY wyniosła 0,69 lat. Uzyskany średni ICUR wyniósł ok. [redacted] PLN/QALY. Zgodnie z AE wnioskodawcy zastosowanie elranatamabu związane jest w większymi kosztami oraz efektami zdrowotnymi niż w przypadku leczenia schematami terapeutycznymi włączonymi do koszyka terapii.

Oszacowany w PSA średni ICUR wskazuje na brak efektywności kosztowej przy progu opłacalności wynoszącym 190 380 PLN/QALY²¹, obowiązującym na dzień złożenia wniosku.

Tabela 52. Średnie wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – wariant z uwzględnieniem RSS

Parametr	Elranatamab	Koszyk terapii (SoC)
Średni efekt – QALY (SD) [lata]	1,66 (0,31)	0,97 (0,28)
Inkrementalny efekt – QALY (SD) [lata]	0,69 (0,28)	
Koszt leczenia [PLN]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [PLN]	[redacted]	
ICUR [PLN/QALY]	[redacted]	

Źródło: Opracowanie własne na podstawie AE wnioskodawcy.

²¹ Aktualny próg opłacalności: 217 641 PLN/QALY.



Źródło: AE wnioskodawcy.



Źródło: AE wnioskodawcy.

Wariant bez RSS

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wykazały, że w dożywotnim horyzoncie analizy średnia różnica całkowitych kosztów leczenia elranatamabem w porównaniu z koszykiem terapii wyniosła ok. 379 tys. PLN, natomiast średnia różnica QALY wyniosła 0,68 lat. Oszacowany ICUR wyniósł ok. 558 tys. PLN/QALY.

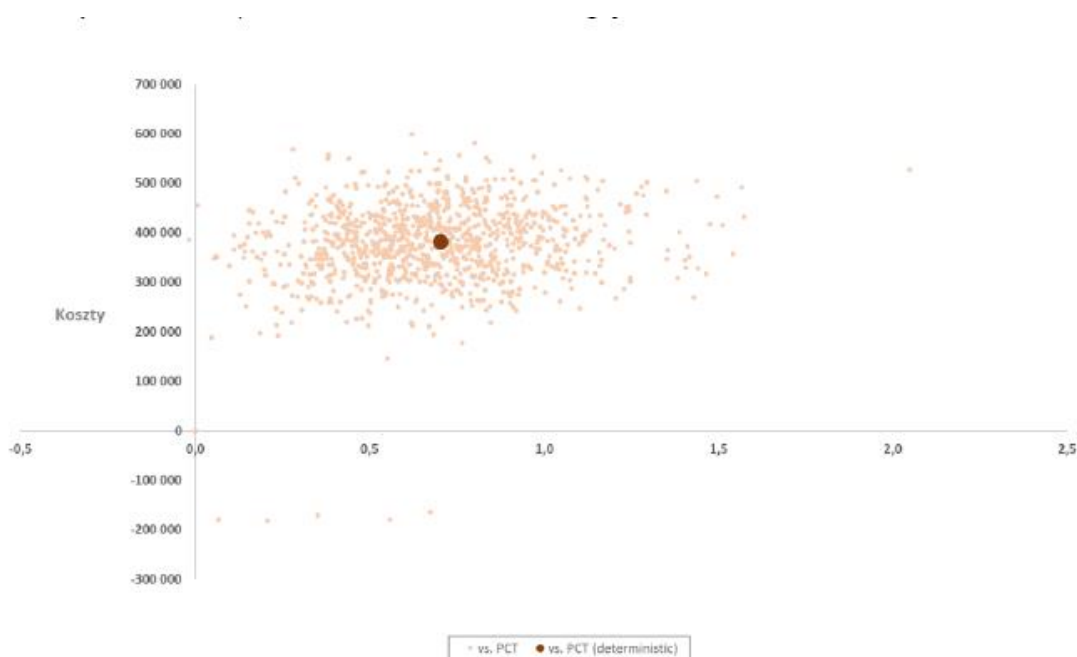
Zgodnie z AE wnioskodawcy zastosowanie elranatamabu związane jest z większymi kosztami oraz efektami zdrowotnymi niż w przypadku leczenia schematami terapeutycznymi włączonymi do koszyka terapii.

Oszacowany w PSA średni ICUR wskazuje na brak efektywności kosztowej przy progu opłacalności wynoszącym 190 380 PLN/QALY²², obowiązującym na dzień złożenia wniosku.

Tabela 53. Średnie wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – wariant bez uwzględnienia RSS

Parametr	Elranatamab	Koszyk terapii (SoC)
Średni efekt – QALY (SD) [lata]	1,63 (0,30)	0,95 (0,27)
Inkrementalny efekt – QALY (SD) [lata]	0,68 (0,27)	
Koszt leczenia [PLN]	542 660 (76 285)	163 400 (19 036)
Koszt inkrementalny [PLN]	379 260 (80 063)	
ICUR [PLN/QALY]	558 370	

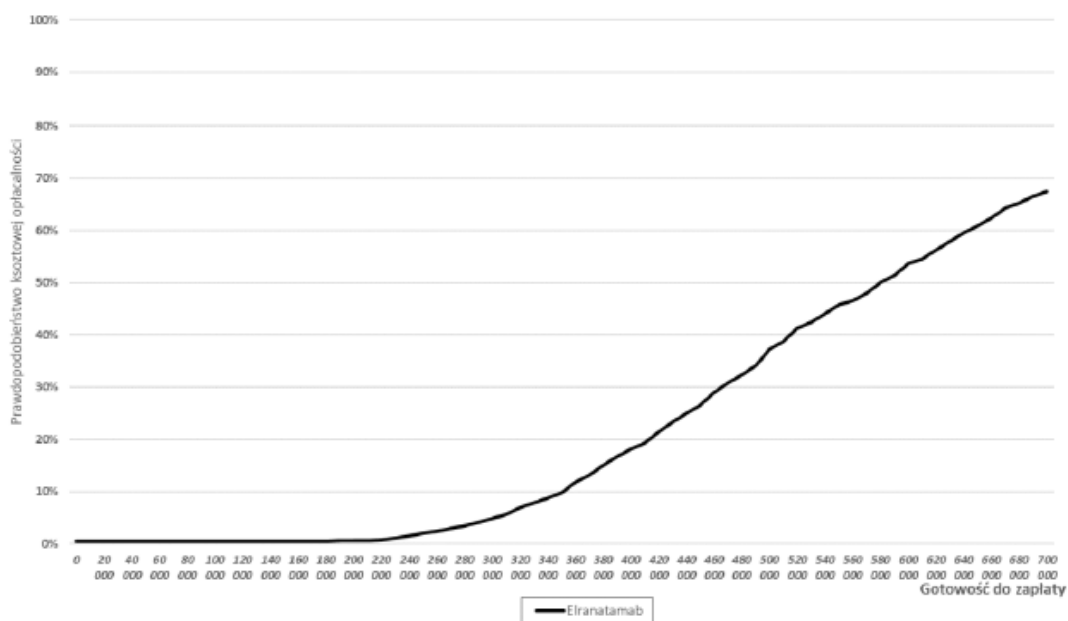
Źródło: Opracowanie własne na podstawie AE wnioskodawcy.



Rysunek 26. Rozrzut wyników dla ICUR (AE wnioskodawcy)

Źródło: AE wnioskodawcy.

²² Aktualny próg opłacalności: 217 641 PLN/QALY.



Rysunek 27. Krzywa akceptowalności kosztów (AE wnioskodawcy)

Źródło: AE wnioskodawcy.

*Elranatamab vs teklistamab***Założenia**

W ramach deterministycznej, jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano łącznie 16 scenariuszy alternatywnych, które przedstawiono w tabeli 45. uzupełnienia analiz wnioskodawcy.

Probabilistyczną analizę wrażliwości oparto o te same założenia, które zostały wykorzystane w PSA dotyczącej porównania elranatamabu i koszyka terapii (SoC).

Deterministyczna analiza wrażliwości

Według wnioskodawcy wszystkie przyjęte scenariusze alternatywne wskazują, że elranatamab jest terapią dominującą w porównaniu z teklistamabem (zarówno w przypadku wariantu z uwzględnieniem RSS, jak i wariantu bez RSS).

Wariant z RSS

Inkrementalne koszty mieściły się w zakresie od [redacted] PLN (scenariusz 2: brak dyskontowania) do [redacted] PLN (scenariusz 7: modelowanie PFS dla ELR – indywidualne dopasowania parametryczne: uogólniony gamma).

Inkrementalne QALY wyniosło od 0,48 (scenariusz 6: modelowanie OS dla ELR: indywidualne dopasowania parametryczne – wykładniczy) do 1,07 (scenariusz 5: modelowanie OS dla ELR: indywidualne dopasowania parametryczne – logarytmiczno-normalny).

Wariant bez RSS

Inkrementalne koszty mieściły się w zakresie od -169 976 PLN (scenariusz 2: brak dyskontowania) do -50 938 PLN (scenariusz 13: względna intensywność dawkowania (RDI): ELR 78% (MagnetisMM-3), TEC 78% (jak dla ELR)).

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wnioskodawca stwierdził, iż wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości potwierdziły wyniki analizy podstawowej (zarówno w przypadku wariantu z uwzględnieniem RSS, jak i wariantu bez RSS).

Wariant z RSS

Średnia różnica całkowitych kosztów leczenia elranatamabem w porównaniu z teklistamabem wyniosła [redacted] PLN, natomiast średnia różnica QALY wyniosła 0,58 lat. Według wnioskodawcy średni ICUR wskazuje, że elranatamab jest terapią dominującą – związaną z mniejszymi kosztami i lepszymi efektami zdrowotnymi.

Tabela 54. Średnie wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (ELR vs TEC) – wariant z uwzględnieniem RSS

Parametr	Elranatamab	Teklistamab
Średni efekt – QALY (SD) [lata]	1,65 (0,31)	1,07 (0,3)
Inkrementalny efekt – QALY (SD) [lata]	0,58 (0,28)	
Koszt leczenia (SD) [PLN]	[redacted]	669 144 (97 016)
Koszt inkrementalny (SD) [PLN]	[redacted]	
ICUR [PLN/QALY]	dominujący	

Źródło: Opracowanie własne na podstawie uzupełnienia analiz wnioskodawcy.



Źródło: Uzupelnienie analiz wnioskodawcy.

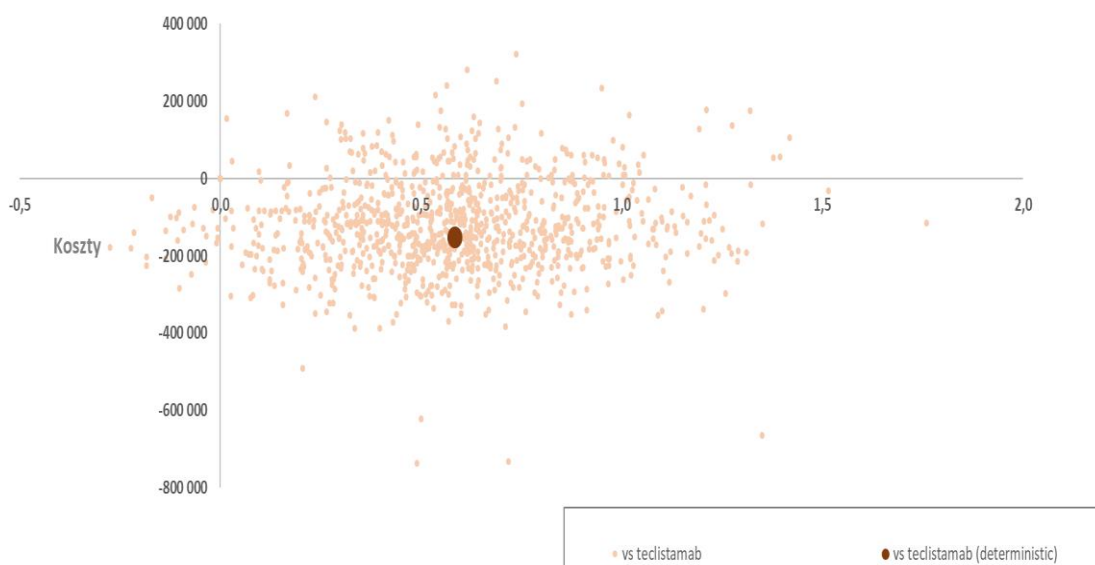
Wariant bez RSS

Średnia różnica całkowitych kosztów leczenia elranatamabem w porównaniu z teklistamabem wyniosła ok. -121 tys. PLN, natomiast średnia różnica QALY wyniosła 0,58 lat. Według wnioskodawcy średni ICUR wskazuje, że elranatamab jest terapią dominującą – związaną z mniejszymi kosztami i lepszymi efektami zdrowotnymi.

Tabela 55. Średnie wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (ELR vs TEC) – wariant bez uwzględnienia RSS

Parametr	Elranatamab	Teklistamab
Średni efekt – QALY (SD) [lata]	1,64 (0,31)	1,06 (0,31)
Inkrementalny efekt – QALY (SD) [lata]	0,58 (0,29)	
Koszt leczenia (SD) [PLN]	547 690 (55 407)	668 625 (98 462)
Koszt inkrementalny (SD) [PLN]	-120 935 (118 405)	
ICUR [PLN/QALY]	dominujący	

Źródło: Opracowanie własne na podstawie uzupełnienia analiz wnioskodawcy.



Rysunek 29. Rozrzut wyników dla ICUR – w wariacie bez RSS (uzupelnienie analiz wnioskodawcy)

Źródło: Uzupelnienie analiz wnioskodawcy.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 56. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	Tak	–
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	Nie	Wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Elrexfio w ramach uzgodnionego programu lekowego (UPL). Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym dla wnioskowanego programu lekowego jest szersza w stosunku do wskazania rejestracyjnego produktu leczniczego Elrexfio. Populacja wskazana we wniosku refundacyjnym obejmuje pacjentów, u których stwierdzono progresję choroby w trakcie i po ostatniej linii leczenia, podczas gdy wskazanie rejestracyjne obejmuje pacjentów, u których stwierdzono progresję choroby w trakcie ostatniej terapii.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	Tak	–
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	Nie	Interwencję porównano z komparatorem ważonym (określonym również jako „koszyk terapii”, „wybór lekarza”, „terapia standardowa”), który nie spełnia kryteriów porównania z konkretnymi schematami terapeutycznymi; wnioskodawca w ramach uzupełnienia analiz porównał ocenianą technologię z najbardziej właściwym komparatorem tj. teklistamabem, jednakże nie został on uznany jako główny komparator w analizach.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	Tak	–
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	?	Przyjęto perspektywę płatnika (NFZ), perspektywa wspólna została przedstawiona w ramach analizy wrażliwości.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	?	Wnioskodawca nie odnalazł w ramach przeglądu systematycznego badań porównujących technologię wnioskowaną z wybranym komparatorem. Wnioskodawca dokonał porównania pośredniego poprzez opisowe zestawienie wyników skuteczności dla interwencji i komparatora (na podstawie odnalezionego w przeglądzie badania).
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	?	Przyjęto dożywotni horyzont czasowy analizy wynoszący 25 lat, który według analityków Agencji jest zbyt krótki. Przedział wieku pacjentów włączonych do badania MagnetisMM-3 wynosił 36-89 lat, w związku z czym odpowiednie byłoby przyjęcie dłuższego horyzontu czasowego analizy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	Tak	–
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	Tak	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, 3,5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	Nie	Przeprowadzony przegląd systematyczny HSU nie był wrażliwy na wyszukiwanie instrumentu specyficznego EQRTC QLQ-C30, wraz z kwestionariuszem QLQ-MY20, dla którego istnieją funkcje mapujące na EQ-5D. Strategia wyszukiwania ograniczona została do słów kluczowych związanych z „EQ-5D”.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	Tak	–
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	Tak	Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości dla porównania z koszykiem terapii oraz teklistamabem.

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

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia założeń zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdział 6 AE wnioskodawcy)

- „Głównym ograniczeniem porównania skuteczności elranatamabu z koszykiem terapii jest brak badań bezpośrednio porównujących terapie oraz badań ze wspólnym komparatorem, które pozwoliłyby na wykonanie prostego porównania pośredniego. W tej sytuacji można przeprowadzić jedynie niezakotwiczone porównanie pośrednie z dopasowaniem populacji (MAIC)”.

Ograniczenia założeń zidentyfikowane przez Agencję

- Analitycy Agencji zwracają uwagę, że dowody wskazujące na wyższość ELR nad koszykiem terapii oraz teklistamabem są ograniczone (proste zestawienie wyników badań). Należy mieć to na uwadze interpretując przedstawioną analizę.
- Udział poszczególnych schematów terapeutycznych włączonych do komparatora (tj. koszyka terapii) określony został jedynie na podstawie opinii [REDACTED] ekspertów. Jednakże w analizach wnioskodawcy nie zawarto informacji o źródłach, na podstawie których eksperci oszacowali odsetki pacjentów przyjmujących przedmiotowe opcje terapeutyczne. W związku z powyższym w ocenie analityków Agencji wiarygodność rzeczywistego wykorzystania schematów terapeutycznych podlegających refundacji w warunkach polskich, które zostały określone jedynie na podstawie opinii ekspertów (bez wskazania źródeł i bez uwzględnienia danych NFZ) jest znacznie ograniczona.
- Struktura modelu została opracowana na podstawie jednoramiennego badania MagnetisMM-3, w związku z czym może ona pomijać istotne dla problemu decyzyjnego stany zdrowia lub cechy charakterystyki populacji, które mogą wystąpić/ mieć istotny wpływ na efekt terapii w przypadku stosowania leków z ramienia komparatora.
- Charakterystyka początkowa chorych pochodzi z badania MagnetisMM-3, która może nie być zbieżna z charakterystyką populacji polskiej (w szczególności wiek chorych, zaawansowanie choroby, historia leczenia).
- Wybrany przez wnioskodawcę horyzont czasowy (dożywni – 25 lat) został określony na podstawie mediany wieku pacjentów z badania MagnetisMM-3, jednakże według dostępnych danych, do badania przystąpili również młodsi pacjenci (najmłodszy uczestnik miał 36 lat). W związku z powyższym analitycy Agencji są zdania, że powinien zostać przyjęty dłuższy horyzont czasowy.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia danych zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdział 6 AE wnioskodawcy)

- Brak

Ograniczenia danych zidentyfikowane przez Agencję

- Dane wejściowe do modelu dotyczące charakterystyki populacji i wyników skuteczności zostały określone na podstawie raportu z badania klinicznego (ang. *clinical study report*, CSR) wnioskodawcy. Raport ten nie został opublikowany, a wnioskodawca nie przekazał dokumentu CSR analitykom Agencji. W związku z tym brak jest możliwości weryfikacji poprawności danych wejściowych wykorzystanych do modelu ekonomicznego.
- Mediana PFS oraz OS nie została osiągnięta w badaniu MagnetisMM-3 w 15. miesiącu, więc wnioskodawca wykorzystał wartości oczekiwane PFS oraz OS, które są wrażliwe na skrajne wartości i mogą mieć wpływ na ostateczny wynik analizy.
- Po przeprowadzonym MAIC dla elranatamabu i teklistamabu istotną statystycznie różnicę potwierdzono jedynie w przypadku przeżycia wolnego od progresji. Wyniki porównania w zakresie przeżycia całkowitego (OS) nie osiągnęły istotności statystycznej. Wykorzystanie w modelu danych wejściowych dotyczących skuteczności, które nie osiągnęły istotności statystycznej znacząco wpływa na wiarygodność wyników przedstawionych w uzupełnieniu analizy ekonomicznej wnioskodawcy.
- W celu oszacowania kosztów w analizie wnioskodawca powołał się m.in. na Uchwały Rady NFZ, Zarządzenia Prezesa NFZ czy Komunikaty DGL sprzedaż, z której zaczerpnął podstawowe dane o kosztach. Brak podania konkretnych źródeł przez wnioskodawcę uniemożliwiło weryfikację powyższych danych.
- Wnioskodawca ze względu na ograniczoną liczbę obserwowanych zdarzeń CRS i neurotoksyczności w badaniu klinicznym MagnetisMM-3, uznał oszacowanie utraty użyteczności na powyższych danych

niewiarygodne lub niewykonalne. Z tego powodu zastosowano dane wejściowe dotyczące zmniejszenia użyteczności w związku z wystąpieniem tych ZN z literatury. W odniesieniu do czasu trwania CRS i neurotoksyczności zastosowano mediany czasu trwania zgodnie z danymi dla elranatamabu [REDACTED]. Wykorzystanie w tym przypadku danych dostępnych dla innego leku (Carvykti) jest zasadne, jednakże mimo wszystko obarczone możliwością błędnych wyników w stosunku dla ocenianej interwencji. Według Analityków Agencji ze względu na mechanizm działania elranatamabu, wnioskodawca powinien był wykorzystać dane dla leków o zbliżonym mechanizmie działania, co omawiana interwencja (tj. Tecvayli i Talvey).

- Wnioskodawca oparł dane do modelu dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub 4 dla koszyka terapii na badaniu LocoMMotion (Mateos 2022). Jednakże w przypadku niektórych zdarzeń niepożądanych przytoczonych przez wnioskodawcę występuje niespójność z materiałem źródłowym. W analizach wnioskodawcy zawarto informację, iż nadciśnienie w ramach zaburzeń naczyniowych, w badaniu LocoMMotion zostało zaobserwowane z częstością 0,0%, jednakże według ww. publikacji zdarzenia niepożądane typu zaburzeń naczyniowych odnotowano u 2,8% badanych, bez wyszczególnienia na dokładne zdarzenia. W związku z tym wnioskodawca nie mógł wiedzieć, że nadciśnienie nie wystąpiło.
- Po dacie złożenia wniosku przez wnioskodawcę opublikowano nowe Obwieszczenie MZ (17.06.2024 r.), wg którego opakowanie zawierające 14 szt. pomalidomidu nie jest już uwzględnione na liście leków refundowanych, a ponadto zmieniono (zmniejszono) cenę innych dostępnych opakowań zawierających tę substancję czynną. Wnioskodawca w ramach uzupełnienia analiz powołał się na najnowsze Obwieszczenie MZ (18.09.2024 r.) ze względu na uwzględnienie teklistamabu w programie lekowym B.54, jednakże nie zaktualizował informacji dotyczących pomalidomidu.
- Wnioskodawca powołał się na nieaktualne źródła przy szacowaniu zmniejszenia użyteczności w analizie wrażliwości (NICE TA505 i NICE TA510 zostały zastąpione nowszymi wytycznymi dla tych leków).

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Nie przeprowadzono walidacji dla modelu opartego na teklistamabie jako komparatorze. Wnioskodawca przeprowadził walidację zewnętrzną i wewnętrzną modelu opartego na koszyku terapii. Do analizy nie załączono raportu z przeprowadzonej walidacji. W związku z brakiem raportu z walidacji, analitycy Agencji nie mogą zweryfikować przedstawionych przez wnioskodawcę informacji. Poniżej przedstawiono wyniki przeprowadzonych walidacji.

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca zadeklarował (AE, str. 54):

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

Walidacja została przeprowadzona niezależnie przez cztery firmy. Wnioskodawca przedstawił, jakie aspekty zostały zwalidowane przez każdą z firm.

Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej wnioskodawca uwzględnił wyniki modelowania dotyczące długości przeżycia dla innego leku (Carvykti) w populacji chorych z RRMM TCE. Na podstawie odnalezionych wyników i wyników modelowania, wnioskodawca zadeklarował, że wyniki dla elranatamabu nie są przeszacowane. W ramach walidacji dla koszyka terapii, opartego w analizie wnioskodawcy na badaniu LocoMMotion, przeprowadzono analizę przy użyciu innych źródeł modelowania wykorzystanych w pierwotnym modelu, tj. badań amerykańskich MAMMOTH i COTA (niewykorzystane w raportach wnioskodawcy, ponieważ nie dotyczą populacji europejskiej).

Wyniki walidacji dla interwencji i komparatora wnioskodawca przedstawił w rozdziale 4.5 AE.

Walidacja konwergencji

Walidacja konwergencji nie była możliwa – wnioskodawca nie odnalazł analiz ekonomicznych opłacalności leczenia elranatamabem w monoterapii w porównaniu do koszyka terapii (lub jakiegokolwiek terapii) w leczeniu RRMM TCE/TCR w celu porównania wyników z niniejszą analizą.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Dane kliniczne, na których oparto model farmakoekonomiczny wnioskodawcy, zostały zaczerpnięte z trzech dokumentów pochodzących od podmiotu odpowiedzialnego, które nie zostały udostępnione analitykom Agencji. W związku brakiem dostępu do danych analitycy zdecydowali o odstąpieniu od wykonania obliczeń własnych Agencji.

Porównanie wyników na podstawie AWA Tecvayli

Od 1 października 2024 r. substancja czynna teklistamab podlega finansowaniu w Polsce w ramach programu lekowego B.54 Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozy, we wskazaniu zbieżnym z ocenianym w ramach niniejszej analizy weryfikacyjnej. Ponadto zarówno teklistamab, jak i elranatamab są substancjami czynnymi o zbliżonym mechanizmie działania. Teklistamab stanowi więc najbardziej odpowiedni komparator dla ocenianej interwencji niż wybrany przez wnioskodawcę koszyk SoC.

W związku z powyższym zestawiono wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy z wynikami dla teklistamabu pozyskanymi z analizy weryfikacyjnej Agencji przygotowanej w ramach wniosku refundacyjnego produktu leczniczego Tecvayli (Zlecenie 101/2023 BIP AOTMiT).

Tabela 57. Oszacowana korzyść zdrowotna – AWA Tecvayli i AE Elrexfio

Miara	Elranatamab	Wartość inkrementalna ELR vs SoC	Teklistamab	Wartość inkrementalna TEC vs ST
LY	2,30	0,91	■	■
QALY	1,62	0,70	■	■

TEC – teklistamab

ST – terapia standardowa obejmująca zbiór różnych terapii i schematów leczenia refundowanych w Polsce w populacji docelowej, które stanowią aktualną praktykę postępowania w Polsce.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie AE wnioskodawcy oraz AWA Tecvayli.

Tabela 58. Zestawienie wyników analiz ekonomicznych (wariant podstawowy) – AWA Tecvayli i AE Elrexfio

Wyniki	Elranatamab	ELR vs SoC	Teklistamab	TEC vs ST
Wariant z RSS				
Koszty całkowite	■	–	■	–
Koszty inkrementalne	–	■	–	■
ICER [PLN/LY]	–	■	–	■
ICUR [PLN/QALY]	–	■	–	■
Wariant bez RSS				
Koszty całkowite	542 349	–	■	–
Koszty inkrementalne	–	381 213	–	■
ICER [PLN/LY]	–	417 072	–	■
ICUR [PLN/QALY]	–	541 012	–	■

TEC – teklistamab

ST – terapia standardowa obejmująca zbiór różnych terapii i schematów leczenia refundowanych w Polsce w populacji docelowej, które stanowią aktualną praktykę postępowania w Polsce.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie AE wnioskodawcy oraz AWA Tecvayli.

Zgodnie z informacjami zawartymi w AWA Tecvayli efekt zdrowotny w wyniku leczenia teklistamabem wyniósł ■ LY oraz ■ QALY. Komparator dla ocenianej interwencji stanowiła terapia standardowa (ST), która obejmowała zbiór różnych terapii i schematów leczenia refundowanych w Polsce w populacji docelowej. Wartości inkrementalne efektów zdrowotnych w porównaniu TEC vs ST były równie odpowiednio ■ LY oraz ■ QALY. W przypadku elranatamabu przedstawione przez wnioskodawcę LY i QALY wyniosły odpowiednio: 2,30 oraz 1,62, a wartości inkrementalne w porównaniu do koszyka terapii były równie 0,91 LY i 0,70 QALY. Wartości

inkrementalne efektów zdrowotnych w porównaniu teklistamabu z terapią standardową były więc [REDACTED] niż w przypadku porównania elranatamabu do SoC.

Całkowite koszty leczenia elranatamabem w wariancie z RSS oszacowano na ok. [REDACTED] PLN, a przedstawione w AWA Tecvayli całkowite koszty leczenia teklistamabem wyniosły ok. [REDACTED] PLN. W związku z tym, koszty całkowite leczenia najbardziej odpowiednim komparatorem [REDACTED] (w zależności od wariantu z/ bez uwzględnienia RSS).

ICUR dla porównania teklistamabu i terapii standardowej to [REDACTED] PLN/QALY w wariancie z RSS, podczas gdy ICUR dla porównania elranatamabu i koszyka terapii był równy [REDACTED] PLN/QALY. W wariancie z uwzględnieniem RSS, inkrementalne współczynniki efektywności kosztów oraz inkrementalne współczynniki użyteczności kosztów były [REDACTED] w porównaniu TEC vs ST niż ELR vs SoC. Różnice w wariancie bez uwzględnienia RSS są [REDACTED] ICUR przedstawiony w AWA Tecvayli: [REDACTED] PLN/QALY, ICUR w AE wnioskodawcy: 541 012 PLN/QALY, a także ICER: [REDACTED] PLN/QALY oraz 417 072 PLN/QALY odpowiednio z AWA Tecvayli (teklistamab vs terapia standardowa) i AE wnioskodawcy (elranatamab vs koszyk).

Przetawione powyżej porównanie ma charakter poglądowy i możliwość wnioskowania na jego podstawie jest znacznie ograniczona. Jedynie przeprowadzenie randomizowanego badania klinicznego z zastosowaniem powyższych opcji terapeutycznych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, pozwoliłaby na rzetelne porównanie ich efektów zdrowotnych, a co za tym idzie efektywności kosztowej.

Analiza progowa – aktualizacja

W ramach obliczeń własnych zaktualizowano za pomocą nadesłanego przez wnioskodawcę modelu ekonomicznego analizę progową do aktualnego proggu opłacalności, równego 217 641 zł/QALY.

Tabela 59. Wyniki analizy progowej dla zaktualizowanej wartości proggu opłacalności – elranatamab vs SoC

RSS	Prezentacja leku	Progowa cena zbytu netto [PLN]
Z uwzględnieniem RSS	Elrexfio 44 mg	[REDACTED]
	Elrexfio 76 mg	[REDACTED]
Bez uwzględnienia RSS	Elrexfio 44 mg	[REDACTED]
	Elrexfio 76 mg	[REDACTED]

Oszacowany ICUR dla porównania z SoC z uwzględnieniem RSS ([REDACTED] PLN/QALY) znajduje się poniżej obecnej wartości proggu opłacalności, zatem, aby wartość ICUR była równa progowi opłacalności, CZN elranatamabu należałoby zwiększyć o [REDACTED].

Tabela 60. Wyniki analizy progowej dla zaktualizowanej wartości proggu opłacalności – elranatamab vs teklistamab

RSS	Prezentacja leku	Progowa cena zbytu netto [PLN]
Z uwzględnieniem RSS	Elrexfio 44 mg	[REDACTED]
	Elrexfio 76 mg	[REDACTED]
Bez uwzględnienia RSS	Elrexfio 44 mg	[REDACTED]
	Elrexfio 76 mg	[REDACTED]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, elranatamab jest terapią dominującą w porównaniu do teklistamabu, zatem, aby wartość ICUR była równa aktualnemu progowi opłacalności, CZN elranatamabu należałoby zwiększyć o [REDACTED].

5.4. Komentarz Agencji

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy oraz biorąc pod uwagę aktualną wartość proggu opłacalności, w porównaniu do SoC elranatamab jest efektywny kosztowo z uwzględnieniem RSS i nieefektywny kosztowo bez uwzględnienia RSS. W porównaniu do teklistamabu, oceniana interwencja jest dominująca w obu wariantach. Należy jednak mieć na uwadze istotne ograniczenia analizy. Do najważniejszych ograniczeń należy brak bezpośredniego porównania ocenianej interwencji z komparatorem i wynikająca z tego konieczność przeprowadzenia porównania metodą MAIC, zarówno w przypadku koszyka terapii, jak i teklistamabu. W ocenie analityków Agencji wnioskowanie o skuteczności przewyższającej w porównaniu do opcji alternatywnych (koszyk terapii oraz teklistamabu), w oparciu o MAIC jest mało wiarygodne.

Dane kliniczne, na których oparty został model farmakoekonomiczny zostały zaczerpnięte z trzech dokumentów pochodzących od podmiotu odpowiedzialnego, tj. Pfizer ([REDACTED]). Wnioskodawca nie udostępnił ww. dokumentów, analitycy Agencji nie mają więc możliwości weryfikacji danych wykorzystanych w analizie ekonomicznej.

Ponadto, udział poszczególnych schematów terapeutycznych włączonych do koszyka terapii określony został jedynie na podstawie opinii [REDACTED] ekspertów. Jednakże w analizach wnioskodawcy nie zawarto informacji o źródłach, na podstawie których eksperci oszacowali odsetki pacjentów przyjmujących przedmiotowe opcje terapeutyczne. W związku z brakiem wskazania źródeł ww. opinii analitycy Agencji nie mają możliwości weryfikacji poprawności zaproponowanego przez wnioskodawcę udziału poszczególnych opcji terapeutycznych stosowanych w warunkach polskich. W ocenie analityków Agencji niepewność związana z udziałem w rynku schematów terapeutycznych może wpływać na przedstawione przez wnioskodawcę koszty leczenia z wykorzystaniem komparatora (SoC), a co za tym idzie inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów.

Ze względu na ww. ograniczenia dotyczące braku możliwości weryfikacji danych klinicznych oraz kosztowych, Analitycy Agencji nie mają możliwości wiarygodnej oceny przedłożonej analizy ekonomicznej.

Z uwagi na brak badań randomizowanych, dowodzących wyższości interwencji nad komparatorami, w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), stosowania elranatamabu (Elrexio) w monoterapii w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytozy (PCM, MM) u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym lek immunomodulujący (IMiD) i inhibitor proteasomu (PI) oraz przeciwciało anti-CD38 (CD38Moab), z progresją w trakcie lub po ostatniej linii leczenia, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Populacja

Populację docelową stanowią dorośli chorzy z nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocytozy, u których zastosowano wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anti-CD38, z progresją w trakcie lub po ostatniej linii leczenia.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy:

- płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w ramach analizy podstawowej (ang. *base case analysis*, BC);
- z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta w ramach analizy wrażliwości (ang. *sensitivity analysis*, SA).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy począwszy od 1 stycznia 2025 roku.

Kategoria odpłatności i kwalifikacja do grupy limitowej

Założono, że Elrexio będzie finansowany w ramach odrębnej grupy limitowej i bezpłatną kategorią odpłatności dla pacjenta (leczenie w ramach programu lekowego).

Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na budżet płatnika porównano skutki finansowe dwóch scenariuszy:

- scenariusza istniejącego, zakładającego brak finansowania elranatamabu w monoterapii w ramach programu lekowego w populacji docelowej (brak kosztów dla NFZ lub pacjenta);
- scenariusza nowego – finansowanie elranatamabu w monoterapii w ramach rozszerzenia istniejącego programu lekowego.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja docelowa

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

- Uchwały Rady NFZ sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia;
- dane historyczne z raportu NFZ dotyczącego szpiczaka;
- badania z rzeczywistej praktyki klinicznej (Yong 2016, Coriu 2018, Hajek 2018, Despiegel 2018, Englhard 2020 i Bruno 2020).

W związku z tym, że wnioskowana populacja dotyczy chorych leczonych wcześniej:

- PI, tj. w warunkach polskich: bortezomibem (BOR), karfilzomibem (KAR) lub iksazomibem (IXA);

- IMID, tj. w warunkach polskich: lenalidomidem (LEN), talidomidem (TAL) lub pomalidomidem (POM);
- CD38Moab, tj. w warunkach polskich: daratumumabem (DARA) lub izatuksymabem (IZA), z których IZA refundowanych jest dopiero od 01.07.2023 r. i w związku z tym brak jest dla niego danych refundacyjnych za pełny rok 2023.

Wnioskodawca przyjął, że warunkiem ograniczającym stosowanie elranatamabu jest wcześniejsze stosowanie daratumumabu. Dlatego, do dalszych obliczeń przyjęto liczebność populacji chorych leczonych daratumumabem jako punkt wyjścia do oszacowania liczebności populacji chorych rozpoczynających leczenie elranatamabem.

Wnioskodawca oparł szacowanie populacji na strumieniach pacjentów leczonych DARA analogicznie jak w Zleceniu nr 101/2023 dla teklistamabu we wskazaniu: „leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej trzy wcześniejsze terapie, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i u których stwierdzono progresję choroby w trakcie ostatniej terapii”, a więc tożsamym ze wskazaniem wnioskowanym dla elranatamabu (AWA teklistamab).

Chorych tych przydzielona do 6 możliwych ścieżek terapeutycznych w zależności od linii leczenia schematem z DARA:

- schematem DARA w 1. linii, tj. DARA w schemacie DVTd — chorych tych nie ujęto w szacunkach wielkości populacji dla ELR, ponieważ są to chorzy kwalifikujący się do przeszczepu ASCT:
 - schemat DVTd został objęty refundacją w 2023 r., stąd, w związku z długimi PFS (CASSIOPEIA 2019, CASSIOPEIA 2021, Bhatt 2023), nie będzie tych chorych na odpowiednim etapie leczenia dla ELR w analizowanym horyzoncie czasowym. Od stycznia 2024 r. możliwość stosowania również DRd w I linii, ale chorzy Ci również nie będą TCE w analizowanym horyzoncie czasowym (nie było ich w Uchwałach Rady NFZ za 2023 r., stąd ich nie odejmowano) – strumień 1 (niewłączany do szacunków populacji docelowej);
- schematem DARA w 2. linii (strumień 2a):
 - po schemacie w 1. linii zawierającym zarówno bortezomib, jak i talidomid;
 - w 2. linii DARA;
 - w 3. linii dowolny schemat;
 - **w 4. linii możliwość stosowania ELR – strumień 2a;**
- schematem DARA w 2. linii (strumień ba):
 - po schemacie w 1. linii zawierającym bortezomib, ale bez talidomidu;
 - w 2. linii DARA;
 - w 3. linii schemat zawierający IMID;
 - **w 4. linii możliwość stosowania ELR;**
- schematem DARA w 2. linii (strumień 2c):
 - po schemacie w 1. linii zawierającym bortezomib, ale bez talidomidu;
 - w 2. linii DARA;
 - w 3. linii schemat niezawierający IMID;
 - w 4. linii schemat zawierający IMID dopiero;
 - **w 5. linii możliwość stosowania ELR;**
- schematem DARA w 3. linii (strumień 3):
 - linie 1-2 przy zastosowaniu IMID, PI;
 - w 3. linii DARA;
 - **w 4. linii możliwość stosowania ELR;**
- schematem DARA w 4. linii (strumień 4):
 - linie 1-3 przy zastosowaniu IMID, PI;
 - w 4. linii DARA;
 - **w 5. linii możliwość stosowania ELR.**

Uwzględnione Koszty

Analizę przeprowadzono z uwzględnieniem bezpośrednich kosztów medycznych. Kategorie kosztów w modelu obejmowały:

- koszty nabycia leków i koszty ich podania (dotyczy elranatamabu, teklistamabu, terapii wchodzących w skład komparatora, tj. koszyka terapii oraz terapii stosowanych po progresji);
- koszty premedykacji w przypadku stosowania elranatamabu i teklistamabu;
- opieki terminalnej;
- leczenia zdarzeń niepożądanych.

Wzrost kosztów szacowano przy założeniu, że pacjenci stopniowo (liniowo) wchodzą do programu lekowego w danym roku analizy (co 1 tydzień zgodnie z długością cyklu w modelu — dotyczy zarówno chorych wchodzących do Analizy wpływu na budżet w I roku, jak i w II roku analizy).

Szczegóły dotyczące uwzględnionych kosztów zostały przedstawione w rozdziale 5.1.2 niniejszej analizy, w uzupełnieniu analiz wnioskodawcy oraz w rozdziale 3.5 AWB wnioskodawcy.

Udziały rynkowe

Udziały schematów terapeutycznych, refundowanych w warunkach polskich (w postaci koszyka terapii) określone zostały na podstawie opinii [REDAKTOR] ekspertów w dziedzinie hematologii. Struktura leczenia opcjami włączonymi do koszyka terapii w scenariuszu istniejącym przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 61. Struktura leczenia z wykorzystaniem koszyka terapii na podstawie opinii ekspertów

Schemat terapeutyczny	Odsetek pacjentów [%]
PVd (pomalidomid + bortezomib + deksametazon)	[REDAKTOR]
DVd (daratumumab + bortezomib + deksametazon)	[REDAKTOR]
DRd (daratumumab + lenalidomid + deksametazon)	[REDAKTOR]
Kd (karfilzomib + deksametazon)	[REDAKTOR]
KRd (karfilzomib + lenalidomid + deksametazon)	[REDAKTOR]
IRd (iksazomib + lenalidomid + deksametazon)	[REDAKTOR]
Pd (pomalidomid + deksametazon)	[REDAKTOR]
EloPd (elotuzumab + pomalidomid + deksametazon)	[REDAKTOR]
IsaPd (izatuksymab + pomalidomid + deksametazon)	[REDAKTOR]
Rd (lenalidomid + deksametazon)	[REDAKTOR]
Vd (bortezomib + deksametazon)	[REDAKTOR]
BEN (bendamustyna)/ BP (bendamustyna + prednizon)	[REDAKTOR]
CD (cyklofosfamid + deksametazon)/ CTD (cyklofosfamid + talidomid + deksametazon)/ VCD (bortezomib + cyklofosfamid + deksametazon)	[REDAKTOR]
DT-PACE (deksametazon + talidomid + cisplatyna + doksorubicyna + cyklofosfamid + etopozyd)	[REDAKTOR]
MP (melfalan + prednizon)	[REDAKTOR]

Źródło: Opracowanie własne na podstawie AWB wnioskodawcy.

Dodatkowo według ekspertów [REDAKTOR] pacjentów leczonych jest w ramach badań klinicznych, jednakże nie uwzględniono ich w analizie wpływu na budżet ze względu na niemożliwe do określenia oraz nieponoszone przez NFZ czy pacjenta koszty leków.

Przedstawiona przez wnioskodawcę struktura leczenia nie uwzględnia teklistambu, który jest dostępny w ramach programu lekowego B.54 od 01.10.2024 r.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono liczebność populacji uwzględnioną w AWB wnioskodawcy.

Tabela 62. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Wariant minimalny		
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	349	403
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		
Wariant prawdopodobny		
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	387	447
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		
Wariant maksymalny		
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	424	490
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Liczebność populacji w II roku obejmuje z I roku oraz nowych chorych.

Źródło: AWB wnioskodawcy, rozdz. 3.1.5.

Tabela 63. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant prawdopodobny)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS) [PLN]		Perspektywa NFZ (z RSS) [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	0,00	0,00	0,00	0,00
Koszty leków przed progresją	3 989 707,00	6 907 580,00	3 989 707,00	6 907 580,00
Koszty leków po progresji	2 163 974,00	3 573 564,00	2 163 974,00	3 573 564,00
Koszty pozostałe	1 590 014,00	2 660 751,00	1 590 014,00	2 660 751,00
Koszty sumaryczne	7 743 695,00	13 141 895,00	7 743 695,00	13 141 895,00
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	23 019 743,00	39 546 643,00		
Koszty leków przed progresją	0,00	0,00	313 459,00	373 915,00
Koszty leków po progresji	435 987,00	799 385,00	435 987,00	799 835,00
Koszty pozostałe	1 879 055,00	2 573 518,00	1 565 596,00	2 199 153,00
Koszty sumaryczne	25 334 785,00	42 919 546,00		
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	23 019 743,00	39 546 643,00		
Koszty leków przed progresją	-3 989 707,00	-6 907 580,00	-3 676 248,00	-6 533 665,00
Koszty leków po progresji	-1 727 987,00	-2 773 729,00	-1 727 987,00	-2 773 729,00
Koszty pozostałe	289 041,00	-87 683,00	-24 418,00	-461 598,00
Koszty sumaryczne	17 591 090,00	29 777 651,00		

Źródło: AWB wnioskodawcy, rozdz. 4.2.1. i 4.3.1.

Według wnioskodawcy w scenariuszu istniejącym wydatki płatnika publicznego na leczenie populacji docelowej wynosić będą odpowiednio: oraz w I i II roku analizy.

Koszty całkowite w scenariuszu nowym, tj. po wydaniu decyzji przez ministra właściwego do spraw zdrowia o objęciu refundacją ocenianej technologii medycznej, wyniosą:

- w I. roku:
 - ok. 25,3 mln PLN (w tym: 23 mln PLN koszty wnioskowanego leku) – w wariantcie bez RSS;
 - ok. (w tym: koszty wnioskowanego leku) – w wariantcie z RSS;
- w II. roku:
 - ok. 42,9 mln PLN (w tym: 39,5 mln PLN koszty wnioskowanego leku) – w wariantcie bez RSS;

- o ok. [redacted] (w tym: [redacted] koszty wnioskowanego leku) – w wariancie z RSS.

Oszacowane koszty inkrementalne to 17,6 mln PLN i 29,8 mln PLN odpowiednio w I i II roku przyjmując koszt elranatamabu bez uwzględnienia proponowanego RSS. Po uwzględnieniu RSS koszty inkrementalne w I roku wyniosą [redacted].

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 64. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	Nie	Liczebność populacji docelowej wyznaczono na podstawie danych z Uchwał NFZ dotyczących liczby pacjentów leczonych daratumumabem w programie lekowym B.54, badań klinicznych i literatury oraz opinii ekspertów. Brak możliwości weryfikacji źródeł danych przedstawionych przez wnioskodawcę dotyczących leczenia daratumumabem uniemożliwiają weryfikację poprawności założeń.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	Tak	Horyzont analizy zgodny z wymaganiami ustawowymi oraz Rozporządzeniem MZ.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	?	Wnioskodawca jako źródła cen leków podał ogólne źródła (Uchwały Rady NFZ, komunikaty DGL). Ze względu na brak szczegółowych danych o korzystanych źródłach (np. numery uchwał) nie ma możliwości weryfikacji źródeł danych dotyczących cen leków w ramach koszyka terapii.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	Nie	Komentarz analityków Agencji w rozdziale 6.3.1.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	Założenia są zgodne z tymi przyjętymi w analizach klinicznych i ekonomicznych. Natomiast założenia zostały oparte na opiniach ekspertów, których nie można zweryfikować.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	Nie	Komentarz jak w pierwszym wierszu tabeli.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	?	Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym roczna wielkość dostaw, wyrażona w liczbie opakowań leku Elrexio. [redacted] [redacted] [redacted] W modelu AWB wnioskodawcy nie odnaleziono oszacowań wielkości przyszłej sprzedaży w odniesieniu do liczby opakowań we wniosku refundacyjnym. W związku z tym, analitycy Agencji nie mają możliwości zweryfikowania spójności założeń przyszłej sprzedaży.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	Tak	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	Tak	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	Tak	Przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla analizowanych scenariuszy.

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

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia analizy według wnioskodawcy (rozdział 7 AWB wnioskodawcy)

- „Wielkość populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, określona na podstawie Uchwał Rady NFZ, założeń przyjętych w oparciu o dane historyczne z raportu NFZ dotyczącego szpiczaka oraz badań RWE i [redacted] (warianty minimalny i maksymalny adresują niepewność wyników).”
- „Strukturę leczenia chorych w scenariuszu istniejącym określono w oparciu o badanie ankietowe przeprowadzone wśród [redacted] ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem chorych na szpiczaka plazmocytozy (nie zidentyfikowano innych danych, które dawałyby możliwość wiarygodnej oceny struktury rynku). Jest to najbardziej wiarygodne dostępne źródło danych.”
- „Ze względu na brak danych pozwalających na precyzyjne oszacowanie przeciętnego czasu leczenia w programie lekowym oraz dostępność kolejnych linii leczenia, w modelu analizy wpływu na budżet wykorzystano założenia i wyniki (niezdiskontowane) analizy ekonomicznej.”

Ograniczenia analizy według Agencji

- W celu oszacowania populacji wnioskodawca powołał się na Uchwałę Rady NFZ, z której zaczerpnął dane o liczbie osób leczonych DARA. Wnioskodawca nie podał numeru uchwały, a analitycy Agencji w trakcie weryfikacji nie odnaleźli wskazanego źródła. Brak podania konkretnego źródła przez wnioskodawcę uniemożliwiło weryfikację powyższych danych.
- W ocenie analityków Agencji wiarygodność wykorzystania schematów terapeutycznych podlegających refundacji w warunkach polskich, które zostały określone jedynie na podstawie opinii ekspertów (bez wskazania źródeł i bez uwzględnienia danych NFZ) jest znacznie ograniczona. W związku z tym, rzeczywiste wydatki płatnika związane z leczeniem z wykorzystaniem koszyka terapii mogą znacząco odbiegać od wydatków oszacowanych przez wnioskodawcę.
- W związku z dynamicznymi zmianami w refundacji leków stosowanymi w leczeniu szpiczaka mnogiego w Polsce, istnieje niepewność oszacowania liczebności pacjentów oraz udziałów schematów.
- Ograniczenia AE wnioskodawcy opisane w niniejszym raporcie w rozdziale 5.3.2 odnoszą się również do AWB wnioskodawcy, ze względu na wykorzystanie założeń i wyników analizy ekonomicznej.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości dla kluczowych parametrów, tj. liczebność populacji docelowej, rozkłady krzywych OS i PFS z analizy ekonomicznej, perspektywa wspólna, zmiana odsetków chorych leczonych po progresji choroby czy zmiana kosztów podania, monitorowania, leczenia zdarzeń niepożądanych i opieki terminalnej (opis w rozdziale 3.8 AWB wnioskodawcy). Wyniki zostały przedstawione jako różnica łącznych kosztów w scenariuszu nowym oraz istniejącym.

W każdym z wariantów decyzja o refundacji elranatamabu związana jest z dodatkowym obciążeniem budżetu płatnika, tj. NFZ.

Różnica kosztów wyniosła od ok. [redacted] w I. roku i [redacted] w II. roku, przy uwzględnieniu RSS. Różnica kosztów w analizie wrażliwości w przypadku nieuwzględnienia RSS wyniosła od 15,9 mln PLN do 22,4 mln PLN w I. roku oraz od 26,9 mln PLN do 38 mln PLN w II. roku.

Największy wpływ na wyniki (ok. 20–30%) miało przyjęcie braku RDI dla ELR i koszyka terapii lub przyjęcie braku RDI dla samego koszyka terapii, a także zmiana rozkładu parametrycznego dla OS w ramieniu ELR na logarytmiczno-normalny.

Przyjęcie perspektywy wspólnej (płatnika i pacjenta) wpłynęło na zmianę różnicy kosztów w stosunku do analizy podstawowej: o -0,3% oraz o -0,1% odpowiednio dla wariantów z i bez uwzględnienia RSS. Koszty w minimalnym i maksymalnym wariacie liczebności populacji uległy zmianie o niespełna 10% w porównaniu do analizy podstawowej (min.: zmniejszenie kosztów o 9,7%, max.: wzrost kosztów o 9,7%).

Tabela 65. Wyniki analizy wrażliwości dla najważniejszych parametrów – wydatki inkrementalne dla I. i II. roku

Parametr	Założenie podstawowe	Testowany parametr	Wydatki inkrementalne – I. rok (wariant prawdopodobny)	Wydatki inkrementalne – II. rok (wariant prawdopodobny)
Wariant z RSS				
Analiza podstawowa		–	██████████	██████████
Perspektywa analizy	perspektywa płatnika (NFZ)	perspektywa wspólna (płatnika i pacjenta)	██████████	██████████
Liczebność populacji docelowej dla ELR – wariant minimalny	██████████	██████████	██████████	██████████
Liczebność populacji docelowej dla ELR – wariant maksymalny	██████████	██████████	██████████	██████████
Modelowanie OS dla ELR	indywidualne dopasowania parametryczne - Weibull	indywidualne dopasowania parametryczne - logarytmiczno-normalny	██████████	██████████
Względna intensywność dawkowania (RDI)	ELR 78% (MagnetisMM-3), koszyk 78% (jak dla ELR)	RDI ELR 100% i koszyk 100% (założenie skrajnie pesymistyczne)	██████████	██████████
		ELR 78% (MagnetisMM-3), koszyk 100% (założenie)	██████████	██████████
Wariant bez RSS				
Analiza podstawowa		–	17 591 090	29 777 651
Perspektywa analizy	perspektywa płatnika (NFZ)	perspektywa wspólna (płatnika i pacjenta)	17 573 196	29 747 240
Liczebność populacji docelowej dla ELR – wariant minimalny	██████████	██████████	15 879 066	26 879 589
Liczebność populacji docelowej dla ELR – wariant maksymalny	██████████	██████████	19 303 115	32 675 713
Modelowanie OS dla ELR	indywidualne dopasowania parametryczne - Weibull	indywidualne dopasowania parametryczne - logarytmiczno-normalny	18 945 928	32 299 797
Względna intensywność dawkowania (RDI)	ELR 78% (MagnetisMM-3), koszyk 78% (jak dla ELR)	RDI ELR 100% i koszyk 100% (założenie skrajnie pesymistyczne)	22 372 065	38 030 166
		ELR 78% (MagnetisMM-3), koszyk 100% (założenie)	16 011 153	27 102 472

Źródło: Opracowanie własne na podstawie AWB wnioskodawcy.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Wnioski z przeprowadzonej przez analityków Agencji weryfikacji poprawności danych wejściowych do modelu uniemożliwiają wiarygodną ocenę wyników analizy podstawowej oraz wrażliwości w zakresie części scenariuszy, szczególnie tych powiązanych z danymi z analizy ekonomicznej, w której również wykazano ograniczenia. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

Od 1 października 2024 r. substancja czynna teklistamab podlega finansowaniu w Polsce w ramach programu lekowego B.54 Leczenie chorych na szpiczaka plazomocytowego, we wskazaniu zbieżnym z ocenianym w ramach niniejszej analizy weryfikacyjnej. Ponadto zarówno teklistamab, jak i elranatamab są substancjami czynnymi o zbliżonym mechanizmie działania. Teklistamab stanowi więc najbardziej odpowiedni komparator dla ocenianej interwencji, tj. elranatamabu.

W związku z powyższym zestawiono wyniki analiz wpływu na budżet dla ww. substancji czynnych. Wyniki dla teklistamabu pozyskano z analizy weryfikacyjnej Agencji, w ramach wniosku refundacyjnego produktu leczniczego Tecvayli (Zlecenie 101/2023 BIP AOTMiT).

Tabela 66. Zestawienie liczebności populacji w scenariuszu nowym – AWA Tecvayli i AE Elrefxio

Populacja	I rok	II rok
elranatamab		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	■	■
teklistamab		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	■	■

Źródło: Opracowanie własne na podstawie AE wnioskodawcy oraz AWA Tecvayli.

Populacja objęta leczeniem teklistamabem w ramach scenariusza nowego, oszacowana przez wnioskodawcę w ramach AWA Tecvayli wyniosła ■ pacjentów w I roku i ■ w roku II i jest ■ niż w przypadku oszacowania populacji objętej leczeniem elranatamabem w scenariuszu nowym, tj. ■ i ■ odpowiednio w I i II roku.

Tabela 67. Zestawienie wyników analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ – AWA Tecvayli i AE Elrefxio (mln zł)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ – I rok Scenariusz nowy		Perspektywa NFZ – II rok Scenariusz nowy	
	elranatamab	teklistamab	elranatamab	teklistamab
Wariant z RSS				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Wariant bez RSS				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■

Źródło: Opracowanie własne na podstawie AE wnioskodawcy oraz AWA Tecvayli.

We wszystkich przedstawionych powyżej wariantach oszacowane przez wnioskodawców koszty leczenia teklistamabem są ■ niż koszty leczenia elranatamabem w populacji docelowej. Wyjątek stanowi koszt wnioskowanego leku w I roku, w wariantcie bez RSS, gdzie koszty teklistamabu (ok. ■ PLN) są ■ niż koszty elranatamabu (ok. ■ PLN).

Przetawione powyżej porównanie ma charakter poglądowy. Ze względu na różnice w danych wejściowych zastosowanych w modelach analiz wpływu na budżet możliwość wnioskowania na jego podstawie jest znacznie ograniczona.

6.4. Komentarz Agencji

W ogólnej ocenie przedstawiona analiza wpływu na budżet nie zawiera błędów w zakresie przeprowadzonych kalkulacji, natomiast wątpliwości związane z poprawnością analiz zostały wyszczególnione w uwagach dotyczących AKL i AE wnioskodawcy, co odnosi się również do AWB.

W ocenie analityków Agencji wiarygodność wykorzystania schematów terapeutycznych podlegających refundacji w warunkach polskich, które zostały określone jedynie na podstawie opinii ekspertów (bez wskazania źródeł i bez uwzględnienia danych NFZ) jest znacznie ograniczona. W związku z tym rzeczywiste wydatki płatnika, związane z leczeniem z wykorzystaniem koszyka terapii, mogą znacząco odbiegać od wydatków oszacowanych przez wnioskodawcę.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Tabela 68. Zestawienie wybranych zapisów programu lekowego z zapisami w ChPL Elrexfio

Zapisy programu	Zapisy ChPL	Uwagi
<p>Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego w schemacie Elra:</p> <p>1) stosowano uprzednio co najmniej trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego, 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>Elranatamab jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej trzy wcześniejsze terapie, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało monoklonalne anti-CD38, i u których stwierdzono progresję choroby w trakcie ostatniej terapii.</p>	<p>Wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Elrexfio w ramach uzgodnionego programu lekowego (UPL). Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym dla wnioskowanego programu lekowego jest szersza w stosunku do wskazania rejestracyjnego produktu leczniczego Elrexfio. Populacja wskazana we wniosku refundacyjnym obejmuje pacjentów, u których stwierdzono progresję choroby w trakcie lub po ostatniej linii leczenia, podczas gdy wskazanie rejestracyjne obejmuje pacjentów, u których stwierdzono progresję choroby w trakcie ostatniej terapii.</p>

Źródło: Opracowanie własne na podstawie APD wnioskodawcy oraz zapisów uzgodnionego programu lekowego.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

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

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

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 11.10.2024 roku przy zastosowaniu słów kluczowych: *elranatamab*, *Elrexfio*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną warunkowo z Kanady (CADTH) oraz 1 rekomendację pozytywną z Niemiec (G-BA). W uzasadnieniu decyzji wydanej przez CADTH podkreślono, iż zastosowanie elranatamabu może wiązać się z odpowiedzią na leczenie, opóźnieniem rozprzestrzeniania się choroby oraz wydłużeniem przeżycia, jednocześnie wskazując na konieczność obniżenia ceny leku. G-BA wydała pozytywną opinię dotyczącą finansowania elranbatamabu, pomimo braku udowodnienia dodatkowej korzyści po przeprowadzonej ocenie przez IQWiG.

Ponadto zgodnie z informacjami zawartymi na stronie HAS (Francja), 2 lutego 2023 r. wydano decyzję zezwalającą na wcześniejszy dostęp dla leku Elrexfio. Komisja Przejrzystości uznała, że wskazanie, o którym mowa we wniosku jest poważną, rzadką i wyniszczającą chorobą, leczenia nie może zostać odroczone, gdy wszystkie opcje terapeutyczne zostały wyczerpane oraz lek ten jest innowacyjny, ponieważ oferuje istotną zmianę dla pacjentów pod względem skuteczności. 21 marca 2024 r. podjęto decyzję odnawiającą zezwolenie na wcześniejszy dostęp, jednak z ograniczeniem do przypadków, gdy wszystkie opcje terapeutyczne zostały wyczerpane u pacjentów, którzy nie mają dostępu do produktów leczniczych opartych na komórkach CAR-T lub którzy się do nich nie kwalifikują.

Szczegóły przedstawia Tabela 69.

Tabela 69. Rekomendacje refundacyjne dla Elrexfio (elranatamabu)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2024 (Wielka Brytania) https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10918	W leczeniu opornego i nawrotowego szpiczaka mnogiego po 3 lub więcej terapiach.	Ocena w trakcie.
SMC 2024 (Szkocja) https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/elranatamab-elrexfio-full-smc2669/	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 wykazali progresję choroby po ostatniej terapii.	Ocena w trakcie. W dniu 09 września 2024 r. elranatamab został tymczasowo zaakceptowany do leczenia dorosłych z zaawansowanym szpiczakiem, którzy otrzymali co najmniej trzy wcześniejsze terapie. Lek będzie tymczasowo dostępny wraz z jednoczesnym pozyskiwaniem dalszych dowodów. Następnie SMC dokona przeglądu dowodów i podejmie decyzję o stałej dostępności w NHSScotland.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
AWMSG 2024 (Walia) https://awttc.nhs.wales/accessin-q-medicines/medicine-recommendations/elranatamab-elrexfio/	W leczeniu opornego i nawrotowego szpiczaka mnogiego po 3 lub więcej terapiach.	Odstąpiono od oceny ze względu na ocenę NICE.
NCPE 2024 (Irlandia) https://www.ncpe.ie/elranatamab-elrexfio-hta-id-23066/	W monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym, opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej trzy wcześniejsze terapie (w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38) i wykazali progresję choroby po ostatniej terapii.	Ocena w trakcie.
CADTH 2024 (Kanada) https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2024/PC0315_Final_Recommendation.pdf	Do leczenia dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej 3 wcześniejsze linie leczenia, w tym inhibitor proteasomu, lek immunomodulujący i przeciwciało monoklonalne anti-CD38, i u których wystąpiła progresja choroby po ostatniej terapii.	Rekomendacja pozytywna warunkowo: CADTH zaleca, aby lek Elrexfio był refundowany, jeśli spełnione są określone warunki. Lek Elrexfio powinien być stosowany wyłącznie w leczeniu pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> – w wieku 18 lat i starszych z nawrotowym lub opornym na leczenie MM, którzy otrzymali wcześniej co najmniej 3 linie leczenia; – z chorobą, która nie odpowiedziała na ostatnie leczenie; – którzy nie otrzymali wcześniejszego leczenia ukierunkowanego na antygen dojrzewania komórek B (BCMA); – są w stosunkowo dobrym stanie zdrowia. Elrexfio nie powinien być refundowany dla pacjentów, u których MM obejmuje mózg lub rdzeń kręgowy, w leczeniu osób z amyloidozą, osób z zespołem POEMS oraz chorych na białaczkę plazmocytową. Uzasadnienie rekomendacji: <ul style="list-style-type: none"> – dowody z badania klinicznego wykazały, że Elrexfio może skutkować odpowiedzią na leczenie, opóźnić rozprzestrzenianie się choroby i wydłużyć przeżycie pacjentów; – Elrexfio może zaspokajać potrzeby niektórych pacjentów, ponieważ może być skuteczną opcją leczenia z możliwymi do opanowania skutkami ubocznymi; – na podstawie oceny dowodów ekonomicznych przeprowadzonej przez CADTH, Elrexfio nie przedstawia dobrej wartości dla systemu opieki zdrowotnej w cenie publicznej cenie katalogowej. W związku z tym wymagana jest obniżka ceny; – w oparciu o publiczne ceny katalogowe szacuje się, że Elrexfio będzie kosztować ok. 87 mln USD w ciągu najbliższych 3 lat. Rzeczywisty wpływ na budżet jest jednak niepewny.
HAS (Francja) https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-03/elrexfio_decision_et_avisct_renouvellement_2024.pdf oraz https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-02/elranatamab_pfizer_decision_et_avisct_aap142.pdf	W monoterapii dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i u których doszło do progresji choroby podczas ostatniego leczenia.	HAS 2024 – decyzja odnawiająca zezwolenie na wcześniejszy dostęp (21 marca 2024 r.): W świetle nowych dostępnych danych Komisja Przejrzystości uznała, że: <ul style="list-style-type: none"> – obecnie istnieje odpowiednie leczenie. Nowe dane dotyczące skuteczności leczenia komórkami CAR-T potwierdzające lepszy poziom wykazania (badanie porównawcze fazy III) na tym samym etapie strategii terapeutycznej, są już dostępne. Ponadto nie ma danych wykazujących przewagę ELREXFIO (elranatamab) nad ABECMA (idecabtagene vicleuce) pod względem skuteczności lub bezpieczeństwa, w zakresie wnioskowanego wskazania. Z drugiej strony, w sytuacjach niedostępności lub pacjentów niekwalifikujących się do ABECMA, nie ma odpowiedniego leczenia; – leczenie można odroczyć, ponieważ odpowiednie leczenie jest teraz dostępne dla pacjentów, którzy będą mogli otrzymać terapię komórkami CAR-T. Jednak dla pacjentów, którzy nie mogą otrzymać ABECMA (idecabtagene vicleuce), z powodu niedostępności lub niekwalifikowania się do terapii, leczenie nie może zostać odroczone; – lek ELREXFIO (elranatamab) nie jest już uważany za przypuszczalnie innowacyjny dla pacjentów, którzy kwalifikują się do leczenia ABECMA. W związku z tym zezwolenie na wczesny dostęp zostaje odnowione na okres 12 miesięcy od daty powiadomienia o niniejszej decyzji, gdy wszystkie opcje terapeutyczne zostały wyczerpane u pacjentów, którzy nie mają dostępu

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>do produktów leczniczych opartych na komórkach CAR-T lub którzy się do nich nie kwalifikują.</p> <p>HAS 2023 – decyzja zezwalająca na wcześniejszy dostęp (2 lutego 2023 r.):</p> <p>Komisja Przejrzystości uznała, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> – wskazanie, o którym mowa we wniosku, jest poważną, rzadką i wyniszczającą chorobą. Szpiczak może powodować bolesną chorobę kości, prawdopodobnie związaną z hiperkalcemią lub powikłaniami neurologicznymi. Rzadziej występują powikłania związane z syntezą immunoglobuliny monoklonalnej; – nie ma odpowiedniego leczenia dla pacjentów, gdy wszystkie opcje terapeutyczne zostały wyczerpane (z wyjątkiem terapii komórkowych); – leczenie nie może zostać odroczone; – przyjmuje się, że lek ten jest innowacyjny, ponieważ stanowi nowy sposób leczenia choroby, oferuje istotną zmianę dla pacjentów pod względem skuteczności. Lek ma odpowiedni plan rozwoju i przedstawia wyniki kliniczne potwierdzające doniesienie korzyści dla pacjenta w kontekście istniejącej strategii terapeutycznej. Wypełnia potrzebę zdrowotną, która jest niewystarczająco zaspokojona.
<p>Zorginstituut Nederland 2023 (Holandia)</p> <p>https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/programma-s-en-samenwerkingsverbanden/horizontale-geneesmiddelen/sluis-voor-dure-geneesmiddelen/overzicht-geneesmiddelen-in-de-sluis</p>	<p>W monoterapii stosowanej w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej 3 leki, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anty-CD38, i u których podczas ostatniej terapii wystąpiła progresja choroby.</p>	<p>Ocena w trakcie.</p> <p>W przypadku bardzo drogich leków Narodowy Instytut Zdrowia może doradzić Ministrowi Zdrowia, Opieki Społecznej i Sportu czasowe wyłączenie ich z podstawowego pakietu ubezpieczeń zdrowotnych. Minister może wówczas podjąć decyzję o tymczasowym umieszczeniu tych środków w "śluzie". Narodowy Instytut Zdrowia oceni, czy lek powinien być refundowany z podstawowego pakietu ubezpieczenia zdrowotnego. Minister ostatecznie decyduje, czy lek znajdzie się w pakiecie podstawowym i negocjuje z producentem rozsądną cenę. Elranatamab umieszczono w tym wskazaniu w „blokadzie na drogie leki” (nl. <i>sluis voor dure geneesmiddelen</i>).</p>
<p>G-BA 2024 (Niemcy)</p> <p>https://www.g-ba.de/download/s/39-261-6699/2024-07-04_AM-RL-XII_Elranatamab_D-1033_BAnz.pdf</p>	<p>W monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy wcześniej otrzymali co najmniej trzy terapie w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anty-CD38, i u których podczas ostatniej terapii wystąpiła progresja choroby.</p>	<p>Decyzją z dnia 4 lipca 2024 r. przyjęto uchwałę w sprawie zmiany Dyrektywy o produktach farmaceutycznych. W dodatku XII wymieniono w kolejności alfabetycznej substancję czynną elranatamab.</p> <p>G-BA wydało pozytywną opinię na temat finansowania elranatamabu w powyższym wskazaniu.</p> <p><u>Prawdopodobieństwo i zakres dodatkowej korzyści:</u></p> <p>Nie ma dostępnych danych pozwalających na ocenę dodatkowych korzyści. Dodatkowa korzyść nie została udowodniona zgodnie z oceną IQWiG²³.</p>

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie źródeł zawartych w tabeli.

²³ IQWiG <https://www.iqwig.de/en/projects/a24-12.html> [dostęp: 11.10.2024].

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 70. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA – fiołka 1,1 ml (44 mg)

Państwo	Dostępność w obrocie	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	100%	Produkt stosowany tylko w lecznictwie szpitalnym.	Nie
Belgia	Nie	ND	ND	ND
Bulgaria	Nie	ND	ND	ND
Chorwacja	Nie	ND	ND	ND
Cypr	Nie	ND	ND	ND
Czechy	Nie	ND	ND	ND
Dania	Tak	ND	ND	ND
Estonia	Nie	ND	ND	ND
Finlandia	Nie	ND	ND	ND
Francja	Nie	ND	ND	ND
Grecja	Nie	ND	ND	ND
Hiszpania	Nie	ND	ND	ND
Holandia	Nie	ND	ND	ND
Irlandia	Nie	ND	ND	ND
Islandia	Nie	ND	ND	ND
Liechtenstein	Nie	ND	ND	ND
Litwa	Nie	ND	ND	ND
Luksemburg	Nie	ND	ND	ND
Łotwa	Nie	ND	ND	ND
Malta	Nie	ND	ND	ND
Niemcy	Tak	100%	ND	Nie
Norwegia	Tak	ND	ND	ND
Portugalia	Nie	ND	ND	ND
Rumunia	Nie	ND	ND	ND
Słowacja	Nie	ND	ND	ND
Słowenia	Nie	ND	ND	ND
Szwajcaria	Tak	100%	ND	Tak
Szwecja	Tak	ND	ND	ND
Węgry	Nie	ND	ND	ND
Włochy	Nie	ND	ND	ND

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Elrexfio 1,1 ml jest finansowany w 3 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W Austrii finansowanie Elrexfio 1,1 ml jest ograniczone do lecznictwa szpitalnego. W jednym kraju stosowane są instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

Tabela 71. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA – fiołka 1,9 ml (76 mg)

Państwo	Dostępność w obrocie	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	100%	Produkt stosowany tylko w lecznictwie szpitalnym.	Nie
Belgia	Nie	ND	ND	ND

Państwo	Dostępność w obrocie	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Bulgaria	Nie	ND	ND	ND
Chorwacja	Nie	ND	ND	ND
Cypr	Nie	ND	ND	ND
Czechy	Nie	ND	ND	ND
Dania	Tak	ND	ND	ND
Estonia	Nie	ND	ND	ND
Finlandia	Nie	ND	ND	ND
Francja	Tak	ND	ND	ND
Grecja	Nie	ND	ND	ND
Hiszpania	Nie	ND	ND	ND
Holandia	Nie	ND	ND	ND
Irlandia	Nie	ND	ND	ND
Islandia	Nie	ND	ND	ND
Liechtenstein	Nie	ND	ND	ND
Litwa	Nie	ND	ND	ND
Luksemburg	Nie	ND	ND	ND
Łotwa	Nie	ND	ND	ND
Malta	Nie	ND	ND	ND
Niemcy	Tak	100%	ND	Nie
Norwegia	Tak	ND	ND	ND
Portugalia	Nie	ND	ND	ND
Rumunia	Nie	ND	ND	ND
Słowacja	Nie	ND	ND	ND
Słowenia	Nie	ND	ND	ND
Szwajcaria	Tak	100%	ND	Tak
Szwecja	Tak	ND	ND	ND
Węgry	Nie	ND	ND	ND
Włochy	Nie	ND	ND	ND

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Elrefxio 1,9 ml jest finansowany w 3 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W Austrii finansowanie Elrefxio 1,9 ml jest ograniczone do leczenia szpitalnego. W jednym kraju stosowane są instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej tabeli.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 30.07.2024 r., znak PLR.4500.1213.2024.19.PRU, PLR.4500.1214.2024.19.PRU (data wpływu do AOTMiT 30.07.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Elrexio (elranatamab), 40 mg/ml roztwór do wstrzykiwań, fiolka o pojemności 1,1 ml (44 mg); GTIN: 05415062116289,
- Elrexio (elranatamab), 40 mg/ml roztwór do wstrzykiwań, fiolka o pojemności 1,9 ml (76 mg); GTIN: 05415062116272,

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

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 28.08.2024 r., znak WS.423.3.2024.ZZW.AZ.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji pismem z dnia 04.10.2024 r.

Problem zdrowotny

Szpiczak plazmocytozowy, szpiczak mnogi to przebiegająca wieloetapowo choroba nowotworowa charakteryzująca się niekontrolowaną, wieloogniskową proliferacją i gromadzeniem monoklonalnych plazmocytozów w szpiku, wytwarzających monoklonalną immunoglobulinę lub same monoklonalne łańcuchy lekkie immunoglobulin (tzw. białko M) i powodujących uszkodzenia narządowe. Etiologia choroby jest nieznana. Mediana wieku zachorowań wynosi 70 lat. Szpiczak plazmocytozowy stanowi ~1% wszystkich nowotworów złośliwych i ~14% nowotworów układu krwiotwórczego. Zapadalność roczna w Europie wynosi 4,5–6/100 000. Według PTOK, w Polsce stwierdza się ponad 1500 nowych zachorowań na MM rocznie, jednak liczba ta jest prawdopodobnie niedoszacowana.

Klinicznie najbardziej typową prezentacją MM stanowią bóle kostne, które są obecne u około 70% chorych w momencie rozpoznania. Spośród innych objawów najczęściej występują: niedokrwistość (ok. 60% chorych), niewydolność nerek (ok. 20%), hiperkalcemia (ok. 13%) oraz nawrotowe zakażenia bakteryjne i wirusowe.

Leczenie umożliwia uzyskanie remisji i wydłużenie przeżycia. W większości przypadków choroba postępuje lub nawraca po kolejnych liniach leczenia. Mediana czasu przeżycia chorych z objawową, postępującą postacią choroby wynosi 5–7 lat.

Alternatywne technologie medyczne

Wytyczne NCCN 2024 wymieniają terapię z wykorzystaniem elranatamabu, talwetamabu albo teklistamabu (kategoria 2A wg NCCN) jako preferowaną w drugiej kolejności dla pacjentów po co najmniej 4 wcześniejszych terapiach, w tym PI, IMiD i przeciwciała anty-CD-38. W pierwszej kolejności preferowaną terapią jest terapia CAR-T. Inne rekomendowane przez wytyczne kliniczne opcje terapeutyczne obejmują: bendamustynę w monoterapii oraz w skojarzeniu m.in. z bortezomibem oraz deksametazonem, cyklofosfamid, salineksor w skojarzeniu z deksametazonem. Zalecenia PGSz 2022/2023 wskazują, że w przypadku terapii pacjentów leczonych więcej niż trzema liniami leczenia zaleca się stosowanie m.in. terapii CAR-T oraz selineksoru w skojarzeniu z deksametazonem.

Opcje terapeutyczne finansowane ze środków publicznych w Polsce to: melfalan, prednizon, deksametazon (refundacja apteczna); bendamustyna, bleomycyna, bortezomib, cisplatyna, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, ifosfamid, karboplatyna, lenalidomid, melfalan, pegylowana doksorubicyna liposomalna, pleryksafor, winkrystyna (chemioterapia); daratumumab, elotuzumab, iksazomib, izatuksymab, karfilzomib, pomalidomid, teklistamab (program lekowy).

Wnioskodawca przedstawił główny komparator w postaci koszyka terapii (SoC), a ramach uzupełnienia analiz teklistamab.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Skuteczność elranatamabu na podstawie badania MagnetisMM-3

Przeżycie całkowite (OS)

W badaniu MegenetisMM-3 mediana OS nie została osiągnięta w momencie odcięcia danych. OS w 15. miesiącu w kohorcie A wyniósł 56,7%. Wśród pacjentów z odpowiedzią całkowitą lub lepszą (\geq CR) prawdopodobieństwo OS w 15. miesiącu było równe 92,6%.

Przeżycie wolne od progresji (PFS)

W momencie daty odcięcia mediana PFS nie została osiągnięta. 70 (56,9%) pacjentów poddano cenzurowaniu. Prawdopodobieństwo PFS w 15. miesiącu wśród pacjentów w kohorcie A wyniosło 50,9%, a wśród pacjentów z odpowiedzią całkowitą lub lepszą (\geq CR) – 89,5%.

Jakość życia

Odpowiedzi udzielane przez pacjentów w kwestionariuszu QLQ-C30 wskazywały na pogorszenie średniego wyniku oceny ogólnego stanu zdrowia w odniesieniu do wartości początkowych, trwające do dnia 15. cyklu 2. Średnia zmiana szacowana metodą najmniejszych kwadratów wyniosła -5,9 (95%CI: -10,7; -1,4). Poprawa do poziomów początkowych nastąpiła w 1. dniu trzeciego cyklu i utrzymywała się do cyklu 12. Zaobserwowano również zmniejszenie odczuwania bólu: -6,7 (95%CI: -13,0; -0,4), od pierwszego dnia cyklu czwartego, które utrzymywało się do cyklu 12.

W badaniu MegnetisMM-3 potwierdzono zmniejszenie objawów choroby po zastosowaniu elranatamabu, począwszy od cyklu 5 i utrzymujące się do cyklu 12. W zakresie skutków ubocznych wyniki wskazywały na pogorszenie w stosunku do wartości wyjściowych: 4,3 (95%CI: 1,4; 7,2) trwające do dnia 15. cyklu 2. Wyrównanie od wartości początkowych nastąpiło w cyklu 3. Następnie średnie wyniki utrzymywały się na podobnym poziomie do cyklu 12.

Ogólna ocena jakości życia pozostawała na poziomie wartości początkowych do cyklu 11. Następnie zaobserwowano niewielką poprawę, która utrzymywała się do cyklu 12.

Odsetki pacjentów, którzy określili wrażenie zmiany jako „znacznie lepiej” wynosiły od 11,5% (cykl 1. dzień 15.) do 66,7% (cykl 11.), a „trochę lepiej” od 20,4% (cykl 6.) do 46,4% (cykl 2. dzień 15.). Wrażenie „znacznego pogorszenia” zostało potwierdzone podczas siedmiu wizyt w 1,5–7,1% przypadków.

Odpowiedź na leczenie

Odsetek potwierdzonych obiektywnych odpowiedzi wyniósł 61,0%. Odsetek odpowiedzi całkowitych (sCR+CR) wyniósł \geq 35,0%. Bardzo dobrą odpowiedź częściową (VGPR) raportowano u ok. 20%, z kolei odpowiedź częściową (PR) raportowano u 4,9% chorych.

Mediany czasu trwania odpowiedzi (DOR) oraz czasu trwania odpowiedzi całkowitej (DOCR) nie zostały osiągnięte na dzień odcięcia danych. Mediana czasu do pierwszej odpowiedzi (TTR) po zastosowaniu elranatamabu wyniosła 1,2 (zakres: 0,9; 7,4) miesiąca. Mediana czasu do odpowiedzi całkowitej (CR) była równa 6,1 (zakres: 1,2; 14,3) miesiąca.

Odsetek ujemnego wyniku w zakresie minimalnej choroby resztkowej (MRD)

Ujemny wynik w zakresie MRD potwierdzono u 26 z 29 (89,7%) uczestników badania MagnetisMM-3, którzy osiągnęli CR i sCR.

Porównanie metodą MAIC – elranatamab vs SoC

Przeżycie całkowite (OS)

Po przeprowadzonym porównaniu potwierdzono istotną statystycznie różnicę na korzyść elranatamabu, w stosunku do koszyka terapii w zakresie przeżycia całkowitego – HR = 0,6 (95%CI: 0,40; 0,94, p=0,0). Podobnie w przypadku analizy wrażliwości HR wynoszący 0,58 osiągnął istotność statystyczną (p=0,01) wskazującą na dłuższy OS po zastosowaniu ELR w porównaniu do SoC.

Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Po przeprowadzonym porównaniu potwierdzono istotną statystycznie różnicę na korzyść elranatamabu w stosunku do koszyka terapii w zakresie przeżycia wolnego od progresji – HR = 0,3 (95%CI: 0,20; 0,49, p=0,00). Podobnie w przypadku analizy wrażliwości wynik HR wynoszący 0,25 osiągnął istotność statystyczną (p=0,00) wskazującą na dłuższy PFS po zastosowaniu ELR w porównaniu do SoC.

Odpowiedź na leczenie

ORR

W przypadku każdego z porównań OR był większy niż 1, co wskazuje na istotne statystycznie zwiększenie szansy uzyskania odpowiedzi na leczenie w przypadku zastosowania ocenianej interwencji w porównaniu do koszyka terapii (SoC).

CRR

Zgodnie z danymi przedstawionymi przez wnioskodawcę, odsetek CRR w badaniu LocoMMotion był równy 0. Odsetek CRR w kohorcie A badania MagnetisMM-3 wyniósł 35%, a po zastosowaniu MAIC i w analizie wrażliwości po 43%. W związku ze znaczną różnicą odsetków CRR pomiędzy porównywanymi grupami, iloraz szans (OR) również wskazuje na istotne statystycznie zwiększenie szansy uzyskania odpowiedzi na leczenie w przypadku zastosowania ocenianej interwencji w porównaniu do koszyka terapii (SoC).

Porównanie metodą MAIC – elranatamab vs teklistamab

Przeżycie całkowite (OS)

HR w scenariuszu podstawowym wyniósł 0,66 (95%CI: 0,42; 1,03, p=0,07), a w analizie wrażliwości 0,79 (95%CI: 0,52; 1,18, p=0,25). W związku z tym nie udowodniono istotnej statystycznie różnicy, związanej z przeżyciem całkowitym pomiędzy ocenianą technologią, tj. elranatamabem, a teklistamabem.

Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Po przeprowadzonym porównaniu potwierdzono istotną statystycznie różnicę na korzyść elranatamabu w stosunku do teklistamabu, w zakresie przeżycia wolnego od progresji – HR równy 0,59 (95%CI: 0,30; 0,89; p=0,01). Podobnie w przypadku analizy wrażliwości wynik HR osiągnął istotność statystyczną i był równy 0,65 (95%CI: 0,44; 0,95; p=0,03).

Odpowiedź na leczenie

ORR

Różnice odsetków odpowiedzi obiektywnych wśród pacjentów leczonych elranatamabem i teklistamabem wyniosły: -0,96, 12,30 oraz 12,44 punktu procentowego, odpowiednio dla: porównania bez korekty, MAIC i analizy wrażliwości. OR był większy niż 1 w przypadku analizy podstawowej i analizy wrażliwości, co wskazuje na istotne statystycznie zwiększenie szansy uzyskania odpowiedzi na leczenie w przypadku zastosowania ocenianej interwencji w porównaniu do teklistamabu.

CR lub lepsza

Iloraz szans (OR) w przypadku analizy podstawowej i analizy wrażliwości wyniósł 1,16, jednakże dolne zakresy przedziału ufności osiągnęły wartość mniejszą niż 1. Oznacza to, że szansa wystąpienia zdarzenia w postaci CR lub lepszej jest zbliżona w przypadku zastosowania teklistamabu i elranatamabu.

DOR

Po przeprowadzonym porównaniu bez korekty, analizie podstawowej (MAIC) oraz analizie wrażliwości, wyniki HR związane z DOR nie osiągnęły istotności statystycznej. W związku z tym nie udowodniono istotnej statystycznie różnicy w zakresie długości trwania odpowiedzi na leczenie po zastosowaniu elranatamabu w porównaniu do teklistamabu.

Analiza bezpieczeństwa

Porównanie opisowe badań MagnetisMM-3 i LocoMMotion

TEAE w stopniach 3–4 raportowano u ok. 70% chorych w badaniu MagnetisMM-3, a w badaniu LocoMMotion – u 52,8% (ciężkie TEAE u 33,9%). W badaniu MagnetisMM-3 przy dawkowaniu ELR co dwa tygodnie (dotyczy 58 pacjentów) liczba zdarzeń niepożądanych 3–4. stopnia zmniejszyła się z 58,6% do 46,6%.

W badaniu MagnetisMM-3 TEAE prowadziły do zmniejszenia dawki i przerw w leczeniu odpowiednio u 28,5% i 77,2% pacjentów. Nie podano takich danych w publikacjach badania LocoMMotion, a w badaniu MajesTEC-1 TEAE prowadziły do zmniejszenia dawki i przerw w leczeniu odpowiednio u 1 i 8 pacjentów.

W badaniu MagnetisMM-3 raportowano 55 zgonów (44,7% chorych) — 37 (30,1%) z powodu progresji choroby (PD), 14 (11,4%) z powodu TEAE niezwiązanych z PD (w tym 8 [6,5%] z powodu infekcji) i 4 uznane za związane z elranatamabem. W przypadku przedłużonej obserwacji ogółem 25 chorych (20,3%) zmarło z powodu TEAE –

11 (8,9%) z powodu progresji choroby, a 14 (11,4%) z powodu TEAE innego niż progresja choroby, w tym 8 (6,5%) z powodu infekcji.

W badaniu LocoMMotion do momentu odcięcia danych zmarło łącznie 107 (43,1%) pacjentów, a progresja choroby była główną przyczyną zgonów (29,8%). 19 (7,7%) pacjentów zmarło w trakcie badania z powodu TEAE, najczęściej z powodu infekcji (4,4%). W przypadku analizy z dłuższego okresu obserwacji zmarło 158 (63,7%) pacjentów — 107 (43,1%) z powodu PD i 25 (10,1%) z powodu zdarzeń niepożądanych.

W ramach zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (AESI) analizowano takie ZN jak: zakażenia, zespół uwalniania cytokin (CRS) i zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu immunologicznego (ICANS). W badaniu MagnetisMM-3 CRS raportowano u 71 (57,7%) pacjentów, a ICANS u 6 (4,9%) pacjentów. Wszystkie CRS i ICANS były w stopniu ≤ 1 . W badaniu MajesTEC-1 CRS raportowano u 119 (72%) pacjentów, a ICANS u 5 (3%) pacjentów. Dodatkowo CRS w stopniu 3-4 wystąpił u jednego (0,6%) pacjenta.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA) oraz analizy kosztów-efektywności (CEA), w których jako komparator uwzględniono koszyk terapii (SoC), a w ramach uzupełnienia analiz – teklistamab.

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

Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika (NFZ) oraz wspólnej, przy czym są one tożsame ze względu na bezpłatne otrzymywanie leku przez pacjenta. Pod uwagę wzięto jedynie koszty bezpośrednie. Nie przedstawiono wyników analiz z perspektywy społecznej.

Zgodnie z proponowanym instrumentem dzielenia ryzyka, [REDACTED]

Oszacowany ICUR w scenariuszu podstawowym dla porównania Elrexfio vs koszyk terapii wyniósł [REDACTED] PLN/QALY (z uwzględnieniem RSS) i 541 012 PLN/QALY (bez uwzględnienia RSS). Oszacowany ICUR z uwzględnieniem RSS znajduje się poniżej aktualnej wartości proggu opłacalności (217 641 PLN/QALY), natomiast bez uwzględnienia RSS powyżej wartości proggu.

Wnioskodawca określił terapię elranatamabem jako dominującą w stosunku do terapii teklistamabem w obu wariantach z i bez uwzględnienia RSS.

Przy uwzględnieniu aktualnej wartości proggu opłacalności, wartość progowa ceny zbytu netto wynosi – dla porównania z SoC z uwzględnieniem RSS:

- [REDACTED] dla opakowania w dawce 44 mg;
- [REDACTED] za opakowanie w dawce 76 mg;

Oszacowany ICUR dla porównania z SoC z uwzględnieniem RSS ([REDACTED] PLN/QALY) znajduje się poniżej obecnej wartości proggu opłacalności, zatem, aby wartość ICUR była równa progowi opłacalności, CZN elranatamabu należałoby zwiększyć o [REDACTED].

Dla porównania z teklistamabem wartość progowa ceny zbytu netto z uwzględnieniem RSS wynosi:

- [REDACTED] dla opakowania w dawce 44 mg;
- [REDACTED] za opakowanie w dawce 76 mg;

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, elranatamab jest terapią dominującą w porównaniu do teklistamabu, zatem, aby wartość ICUR była równa aktualnemu progowi opłacalności, CZN elranatamabu należałoby zwiększyć o [REDACTED].

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy łączna liczba pacjentów stosujących ocenianą technologię w scenariuszu nowym w wariantcie prawdopodobnym wyniesie [REDACTED] w pierwszym roku refundacji oraz w [REDACTED] drugim roku refundacji.

Oszacowane koszty inkrementalne to 17,6 mln PLN i 29,8 mln PLN odpowiednio w I i II roku przyjmując koszt elranatamabu bez uwzględnienia proponowanego RSS. Po uwzględnieniu RSS koszty inkrementalne w I roku wyniosą [REDACTED].

W ocenie analityków Agencji wiarygodność wykorzystania schematów terapeutycznych podlegających refundacji w warunkach polskich, które zostały określone jedynie na podstawie opinii ekspertów (bez wskazania źródeł i bez uwzględnienia danych NFZ) jest znacznie ograniczona. W związku z tym rzeczywiste wydatki płatnika, związane z leczeniem z wykorzystaniem koszyka terapii, mogą znacząco odbiegać od wydatków oszacowanych przez wnioskodawcę.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym dla wnioskowanego programu lekowego jest szersza w stosunku do wskazania rejestracyjnego produktu leczniczego Elrexio. Populacja wskazana we wniosku refundacyjnym obejmuje pacjentów, u których stwierdzono progresję choroby w trakcie lub po ostatniej linii leczenia, podczas gdy wskazanie rejestracyjne obejmuje pacjentów, u których stwierdzono progresję choroby w trakcie ostatniej terapii.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną warunkowo z Kanady (CADTH). W uzasadnieniu decyzji podkreślono, iż zastosowanie elranatamabu może wiązać się z odpowiedzialnością na leczenie, opóźnieniem rozprzestrzeniania się choroby oraz wydłużeniem przeżycia. Jednakże CADTH wskazuje na konieczność obniżenia ceny leku Elrexio. G-BA wydało pozytywną opinię dotyczącą finansowania elranbatamabu, pomimo braku udowodnienia dodatkowej korzyści po przeprowadzonej ocenie przez IQWiG. We Francji wydano decyzję zezwalającą na wcześniejszy dostęp dla leku Elrexio. Komisja Przejrzystości uznała, że wskazanie, o którym mowa we wniosku jest poważną, rzadką i wyniszczającą chorobą, leczenia nie może zostać odroczone, gdy wszystkie opcje terapeutyczne zostały wyczerpane oraz lek ten jest innowacyjny, ponieważ oferuje istotną zmianę dla pacjentów pod względem skuteczności. 21 marca 2024 r. podjęto decyzję odnawiającą zezwolenie na wcześniejszy dostęp, jednak z ograniczeniem do przypadków, gdy wszystkie opcje terapeutyczne zostały wyczerpane u pacjentów, którzy nie mają dostępu do produktów leczniczych opartych na komórkach CAR-T lub którzy się do nich nie kwalifikują.

11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

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

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

Tabela 72. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Uwagi do całości analiz		
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).	TAK	Wnioskodawca zamieścił w odpowiedzi oraz APD poprawioną wersję programu lekowego.
Aktualność analiz		
Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 3 Rozporządzenia):		
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 Elrexfio, które były udostępnione na dzień złożenia wniosku.	TAK	Wnioskodawca uzupełnił alerty bezpieczeństwa w zaktualizowanych analizach.
Według APD wnioskodawcy jedną z opcji terapeutycznych zalecanych przez wytyczne kliniczne jest belantamab mafodotin, ponadto stanowił on jeden ze schematów terapii standardowych stosowanych w badaniu LocoMMotion, na którym oparto AKL Wnioskodawcy. W dniu 23.02.2024 r. Komisja Europejska wydała decyzję o nieodnowieniu warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej produktu leczniczego Blenrep (belantamab mafodotin) ¹ . W związku z tym, analizy zawierają informacje o opcjach terapeutycznych, które są nieaktualne na dzień złożenia wniosku.	?	Odpowiedź wnioskodawcy: „Zgodnie z najnowszymi wytycznymi Polskiej Grupy Szpiczakowej belantamab mafodotin jest rekomendowany u pacjentów ze szpiczakiem leczonym więcej niż trzema liniami leczenia, chociaż rzeczywiście Komisja Europejska nie odnowiła warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu preparatu Blenrep. Pozostawiono go w APD jako ewentualną opcję alternatywną w przypadku odnowienia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Jego obecność lub nie jako ewentualnego komparatora nie wpływa na wnioski z przeprowadzonych analiz. Za każdym razem w APD wymieniany jest wraz z podaniem wytycznych, na których oparto zapis. Nie jest jednakże dalej uznany za komparator”. Komentarz Agencji: Komisja Europejska wydała decyzję o nieodnowieniu warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Blenrep, w związku z czym na dzień złożenia wniosku informacje o tym produkcie zawarte w analizach pozostają nieaktualne.
Analiza kliniczna		
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).	?	Wnioskodawca w ramach uzupełnienia analiz ustosunkował się do zastrzeżenia Agencji. Wnioskodawca wskazał, że w strategii wyszukiwania uwzględnił zarówno hasło dotyczące „RWE” jak i „control arm”, w związku z czym „strategia wyszukiwania badań dla komparatora (koszyka terapii) nie była ograniczona do rodzaju badania”. Jednak w opinii analityków Agencji użycie operatora „AND” zamiast „OR” spowodowało wyszukanie badań spełniających jednocześnie oba kryteria, co spowodowało, że wybrana przez

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Uwagi do całości analiz		
<p>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).</p>	NIE	<p>wnioskodawcę strategia skupiała się na wyszukiwaniu badań RWE.</p> <p>Odpowiedź wnioskodawcy: <i>„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 [redacted].</i> <i>Ponadto należy zauważyć, że komparator dla elranatamabu stanowi koszyk standardowych terapii stosowanych w leczeniu szpiczaka a nie poszczególne terapie wchodzące w skład koszyka”.</i></p> <p><i>„(...) teklistamab uzyskał pozytywną decyzję refundacyjną — znalazł się w programie lekowym leczenia szpiczaka plazmocytozowego (...). Od 1 października komparatorem głównym dla elranatamabu jest zatem teklistamab, w związku z czym poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego tych terapii”.</i></p> <p>Komentarz Agencji: Zdaniem analityków Agencji porównanie ocenianej interwencji do komparatora, jakim jest koszyk terapii, dla którego wyniki przedstawiono łącznie jest znacznie ograniczone. Terapie włączone do koszyka były bardzo zróżnicowane i obejmowały m.in.: inhibitory proteasomu, przeciwciała monoklonalne anti-CD38, terapię ukierunkowaną na BCMA (w tym terapię CAR-T) czy przeszczepienie komórek macierzystych. W związku z tym, wyniki skuteczności i bezpieczeństwa mogą się znacząco różnić dla każdej z opcji terapeutycznych.</p> <p>Wnioskodawca w ramach uzupełnienia analiz uwzględnił lek Tecvayli (teklistamab) refundowany w Polsce od 01.10.2024 r. w ramach programu lekowego B.54. Jednakże pomimo uwzględnienia go w analizach i uznania go jako najbardziej właściwy komparator dla elranatambu, wnioskodawca nie zmienił wybranego przez siebie komparatora (koszyk terapii).</p>
<p>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).</p>	NIE	<p>W analizach wnioskodawcy, najnowsze wyniki dla obu badań oparto na doniesieniach konferencyjnych, które nie są wystarczająco wiarygodnymi dowodami. W ramach uzupełnienia analiz wnioskodawca odpowiedział na uwagę Agencji dotyczącą doniesień konferencyjnych. Odpowiedź wnioskodawcy dotyczyła jednakże publikacji Lesokhin 2023 i Mateos 2022, które są dostępne w publikacji pełnotekstowej, jednakże w analizach wnioskodawca opierał się również na doniesieniach konferencyjnych Tomasson 2023 i Moreau 2023, dla których brak jest publikacji pełnotekstowych (po dacie złożenia wniosku została opublikowana publikacja pełnotekstowa Tomasson 2024, która przedstawiała najnowsze wyniki z badania MagnetisMM-3, wnioskodawca uwzględnił ją w uzupełnieniu, lecz nie wspomniał o tym w odpowiedzi na uwagę Agencji dotyczącą uwzględnienia doniesień konferencyjnych), a których wnioskodawca nie uwzględnił w odpowiedzi na powyższe zastrzeżenie analityków Agencji.</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Uwagi do całości analiz		
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).	TAK	Wnioskodawca uzupełnił wyniki dla wszystkich punktów końcowych, zawartych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.
Nie przedstawiono alertów bezpieczeństwa pochodzących z bazy FDA FAERS (§ 4 ust. 3 pkt 7 Rozporządzenia).	TAK	Wnioskodawca uzupełnił alerty bezpieczeństwa w uzupełnieniu analiz.
Analiza ekonomiczna		
Strategia wyszukiwania w systemie bazy MEDLINE (PubMed) oraz bazy the Cochrane Library przedstawiona przez Wnioskodawcę uwzględnia jedynie analizę wydajności kosztów (ang. <i>cost-benefit analysis</i> , CBA) (§ 5 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).	NIE	Odpowiedź wnioskodawcy: „Użyte strategie to strategie używane do tej pory bez zastrzeżeń ze strony AOTMiT w innych zleceniach (np. dla EloPd – Zlecenie nr 44/2022), 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)”. Komentarz Agencji: Wnioskodawca uzupełnił strategię wyszukiwania w bazie Pubmed o zapytanie dotyczące „Cost-Effectiveness”, jednak w strategii wyszukiwania w bazie Cochrane Library wnioskodawca nie uwzględnił ww. kwerendy.
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 wnioskodawcy: „Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie, wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytowego oraz obecną praktykę kliniczną, jako komparator dla elranatamabu (...), wybrano koszyk różnych standardowych terapii stosowanych w analizowanej populacji. (...) Zgodnie z najnowszym Obwieszczeniem MZ w sprawie listy leków refundowanych (...) refundowany będzie teklistamab w docelowej populacji chorych. W związku z tym najwłaściwszym komparatorem dla elranatamabu jest obecnie teklistamab i dlatego uzupełniono AE o porównanie ELR vs TEC”. Komentarz Agencji: Przedstawione dodatkowo analizy porównujące teklistamab z elranatamabem spełniają minimalne wymagania opisane w Rozporządzeniu MZ. Jednak wyniki analizy podstawowej odnoszące się do koszyka terapii nie zostały uzupełnione o porównanie poszczególnych schematów terapeutycznych.
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).	TAK	-
Analiza wrażliwości przedstawiona przez Wnioskodawcę nie zawiera oszacowań z wykorzystaniem granic zakresów zmienności (§ 5 ust. 9 pkt 3 Rozporządzenia).	NIE	Odpowiedź wnioskodawcy: „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”. Komentarz Agencji: Granice zakresów zmienności nie zostały przedstawione. Testowane parametry (scenariusze) nie posiadały podanego zakresu

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Uwagi do całości analiz		
		wartości (minimalne, maksymalne), w związku z czym analizy są niezgodne z wymaganiami minimalnymi opisanymi w Rozporządzeniu MZ.
Analiza wpływu na budżet		
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).	TAK	Skorygowano dołączone szacunki.
Źródła informacji		
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 (AWB) oszacowania dotyczące koszyka terapii (SoC) zostały oparte na opinii ekspertów klinicznych. Wnioskodawca nie wskazał danych osobowych oraz źródeł i treści opinii ekspertów.	NIE	Wnioskodawca jedynie uzupełnił informacje dotyczące tożsamości ekspertów udzielających opinii. Nie zostały podane źródła ani treści opinii ekspertów.

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

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Costa 2024	Costa et.al, Elranatamab efficacy in MagnetisMM-3 compared with real-world control arms in triple-class refractory multiple myeloma, <i>Future Oncology</i> (2024) 20(17), 1175–1189 https://www.tandfonline.com/doi/full/10.2217/fon-2023-0995 [dostęp: 15.10.2024]
Lesokhin 2023	Lesokhin A.M. et al., <i>Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results</i> . <i>Nat Med</i> . 2023 Sep;29(9):2259-2267. doi: 10.1038/s41591-023-02528-9. https://www.nature.com/articles/s41591-023-02528-9 [dostęp: 15.10.2024].
Mateos 2022	Mateos M.V. et al., <i>LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma</i> . <i>Leukemia</i> . 2022 May;36(5):1371-1376. doi: 10.1038/s41375-022-01531-2. https://www.nature.com/articles/s41375-022-01531-2 [dostęp: 15.10.2024].
Mateos 2024	Mateos M. V., et al., <i>Characterization and Outcomes of Spanish Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Included in the LocoMMotion Study</i> . <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> 24(4): 224-231.e222.
Mohty 2024	Mohty M. et al, <i>Impact of elranatamab on quality of life: Patient-reported outcomes from MagnetisMM-3</i> . <i>Br J Haematol</i> . 2024 May;204(5):1801-1810. doi: 10.1111/bjh.19346. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/bjh.19346 [dostęp: 15.10.2024].
Mol 2024	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, <i>Leuk Lymphoma</i> . 2024 May;65(5):660-668 https://www.tandfonline.com/doi/epdf/10.1080/10428194.2024.2313628?needAccess=true [dostęp: 15.10.2024]
Mol 2024a	Mol I. et.al., A matching-adjusted indirect comparison of the efficacy of elranatamab versus physician's choice of treatment in patients with triple-class exposed/refractory multiple myeloma, <i>Current Medical Research and Opinion</i> 2024, 40(2): 199–207 https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03007995.2023.2277850 [dostęp: 15.10.2024]
Tomasson 2024	Tomasson M. et.al., Long-term survival and safety of elranatamab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: Update from the MagnetisMM-3 study, <i>HemaSphere</i> . 2024; 8:e136 https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hem3.136 [dostęp: 15.10.2024].
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
AWMSG 2024	All Wales Medicines Strategy Group https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/elranatamab-elrexfio/ [dostęp: 11.10.2024].
CADTH 2024	CADTH Reimbursement Recommendation, <i>Elranatamab (Elrexfio) For the treatment of adult patients with relapsed or refractory multiple myeloma who have received at least 3 prior lines of therapy including a proteasome inhibitor, an immunomodulatory agent, and an anti-CD38 monoclonal antibody, and who have demonstrated disease progression on the last therapy</i> , Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, June 2024 Volume 4 Issue 6 https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2024/PC0315_Final_Recommendation.pdf [dostęp: 11.10.2024].
G-BA 2024	Gemeinsamer Bundesausschuss, <i>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Elranatamab (Multiples Myelom, mindestens 3 Vortherapien)</i> , Vom 4. Juli 2024 https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6699/2024-07-04_AM-RL-XII_Elranatamab_D-1033_BAnz.pdf [dostęp: 11.10.2024].
HAS 2023	Haute Autorité de Santé, <i>Décision n°2023.0035/DC/SEM du 2 février 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité ELRANATAMAB</i> , janvier 2023 https://www.hassante.fr/upload/docs/application/pdf/202302/elranatamab_pfizer_decision_et_avisct_aap142.pdf [dostęp: 11.10.2024].
HAS 2024	Haute Autorité de Santé, <i>Décision n°2024.0080/DC/SEM du 21 mars 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité ELREXFIO (elranatamab)</i> , mars 2024 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-03/elrexfio_decision_et_avisct_renouv_ap292.pdf [dostęp: 11.10.2024].
IQWiG 2024	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, [A24-12] <i>Elranatamab (multiple myeloma) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V</i> https://www.iqwig.de/en/projects/a24-12.html [dostęp: 11.10.2024].
NCCN 2024	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) <i>Multiple Myeloma</i> , Version 1.2025, 17 September 2024 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf [dostęp: 08.10.2024].
NCPE 2024	National Centre for Pharmacoeconomics, <i>Elranatamab (Elrexfio®)</i> . HTA ID: 23066 https://www.ncpe.ie/elranatamab-elrexfio-hta-id-23066/ [dostęp: 11.10.2024].
NICE 2024	National Institute for Health and Care Excellence, <i>Elranatamab for treating relapsed and refractory multiple myeloma after 3 or more treatments [ID4026]</i> https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10918 [dostęp: 11.10.2024].
PGSz 2022/2023	Giannopoulos K. i in., <i>Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozowego oraz innych dyskracji plazmocytowych na rok 2022/23</i> , Polska Grupa Szpiczakowa https://hematoonkologia.pl/uploads/ZPGS-merged-aktualizacja-28-02.pdf [dostęp: 08.10.2024]
SMC 2024	Scottish Medicine Consortium https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/elranatamab-elrexfio-full-smc2669 [dostęp: 11.10.2024].

Zorginstituut Nederland 2024	Zorginstituut Nederland, <i>Overzicht geneesmiddelen in de sluis</i> https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/programmas-en-samenwerkingsverbanden/horizonscan-geneesmiddelen/sluis-voor-dure-geneesmiddelen/overzicht-geneesmiddelen-in-de-sluis [dostęp: 11.10.2024].
Pozostałe publikacje	
AWA Tecvayli	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wniosek o objęcie refundacją leku Tecvayli (teklitamab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)” Analiza weryfikacyjna</i> , nr: OT.423.1.34.2023, 3 stycznia 2024 r. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/101/AWA/101_AWA_OT.423.1.34.2023_Tecvayli_BIP_RE_OTPR2.pdf [dostęp: 07.10.2024].
ChPL Elrexfio	Charakterystyka Produktu Leczniczego Elrexfio https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/elrexfio-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 08.10.2024]
EMA 2023	European Medicines Agency, <i>Orphan designation withdrawal assessment report</i> , https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/elrexfio-orphan-designation-withdrawal-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf [dostęp: 17.10.2024].
EMA 2024	European Medicines Agency, <i>Public Statement Non-renewal of the conditional marketing authorisation in the European Union</i> https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-blenrep-belantamab-mafodotin-non-renewal-conditional-marketing-authorisation-european-union_en.pdf [dostęp: 08.10.2024].
EPAR Elrexfio	European Medicines Agency, <i>Public Assessment Report Elrexfio</i> https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/elrexfio-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 15.10.2024]
EudraVigilance 2024	Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków EudraVigilance https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages&PortalPath=%2Fshared%2FFPHV%20DAP%2F_portal%2FDAP&Action=Navigate&P0=1&P1=eq&P2=%22Line%20Listing%20Objects%22.%22Product%20High%20Level%20Code%22&P3=1+374350358 [dostęp: 09.10.2024].
FAERS 2024	FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/7a47a261-d58b-4203-a8aa-6d3021737452/state/analysis [dostęp: 09.10.2024].
Interna Szczeklika KRN 2024	https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.15 [dostęp: 07.10.2024]. Krajowy Rejestr Nowotworów http://onkologia.org.pl/ [dostęp: 15.10.2024].
Obwieszczenie MZ z dnia 18.09.2024 r.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-wrzesnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-pazdziernika-2024-r [dostęp: 07.10.2024].
Statystyki NFZ 2024	Statystyki Narodowego Funduszu Zdrowia, Programy Lekowe https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms?search=true&S.Province=&S.DateFrom=2017-01&S.DateTo=2023-12&S.DrugProgram=LEKI+W+PROGRAMIE+LEKOWYM++LECZENIE+CHORYCH+NA+SZPICZAKA+PLAZMOCYTOWEGO&S.ActiveSubstance=&S.AgeGroup=&S.GenDer= [dostęp: 25.10.2024]
URPL 2024	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych https://urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa-0 [dostęp: 09.10.2024].
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).
WHO VigiAccess 2024	WHO Uppsala Monitoring Center VigiAccess https://vigiaccess.org/ [dostęp: 09.10.2024].
Wytyczne AOTMiT 2016 HTA	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment)</i> , wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016 r. https://www.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf [dostęp: 04.11.2024].

13. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego, Elranatamab (Elrexio®) w nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczaku mnogim, wersja 1.1, [REDACTED], Warszawa, 2024
- Zał. 2. Analiza kliniczna, Elranatamab (Elrexio®) w nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczaku mnogim, wersja 1.0, [REDACTED], Warszawa, 2024
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna, Elranatamab (Elrexio®) w nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczaku mnogim, wersja 1.0, [REDACTED], Warszawa, 2024
- Zał. 4. Analiza wpływu na budżet, Elranatamab (Elrexio®) w nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczaku mnogim, wersja 1.1, [REDACTED], Warszawa, 2024
- Zał. 5. Elranatamab (Elrexio®) w nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczaku mnogim, Odpowiedź na pismo dot. niezgodności względem minimalnych wymagań, [REDACTED], Warszawa, 2024.