

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

ul. Iłżecka 24
02-135 Warszawa, Polska
tel. +48 22 237 60 00
fax +48 22 237 30 31

www.janssen.pl



Warszawa, dnia 14 grudnia 2023 r.

Sz. P.

Daniel Rutkowski

Zastępca Prezesa Agencji Oceny Technologii
Medycznych i Taryfikacji

Dotyczy: uzupełnienia analiz względem niezgodności wskazanych w piśmie z dnia 22 listopada 2023 r. znak OT.423.1.34.2023.2.TG – lek Tecvayli, zlecenie nr 101/2023 w BIP

Nr ref: JC/MEA/145/12/2023

Szanowny Panie Prezesie,

w odpowiedzi na pismo z dnia 22 listopada 2023 r. znak: OT.423.1.34.2023.2.TG, dotyczące minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku o objęcie refundacją produktów leczniczych:

- Tecvayli, Teclistamabum, Roztwór do wstrzykiwań, 90 mg/ml, 1, fiołka 1,7 ml, kod GTIN: 05413868121582,
- Tecvayli, Teclistamabum, Roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1, fiołka 3 ml, kod GTIN: 05413868121575;

we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytowego (ICD-10: C90.0)” względem wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r., niniejszym przedstawiam odpowiedzi na uwagi zawarte ww. piśmie:

1. Dotyczy punktów 1) i 2) tj. aktualności analiz oraz komparatorów dla wnioskowanej interwencji

Odp. Janssen

Obwieszczenie MZ z dn. 21.12.2022 r. zostało zacytowane w BIA (Rozdz. 2.5.7) jedynie jako referencja dot. zmian w programie lekowym B.54, które miały miejsce od 1.01.2023 r. Wszystkie dane kosztowe, zarówno w analizie BIA, jak i CUA, są aktualne na dzień 31 października 2023 r., a zatem w szczególności uwzględniają aktualne na dzień przekazania uzupełnień Obwieszczenie MZ (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 r.).

2. Dotyczy charakterystyki populacji docelowej opisanej w PICO w AKL

Odp. Janssen

W ramach raportu HTA uwzględniono kryteria dotyczące kwalifikacji pacjentów do leczenia teklistamabem w monoterapii w zakresie bezwzględnej liczby neutrofilii i liczby płytek krwi oraz stanu sprawności w skali ECOG. W znajdującym się w analizie klinicznej opisie PICO (AKL; Rozdz.1.2, str. 15, Tabela 1) zawarto fragment informujący, że populację docelową stanowią pacjenci „(...) spełniający kryteria wnioskowanego programu lekowego” – oznacza to, że w toku prac nad raportem HTA wzięto pod uwagę także zapisane w proponowanym programie lekowym kryteria związane ze stanem sprawności wg ECOG, bezwzględną liczbą neutrofilii oraz liczbą płytek krwi.

Wymienione w programie lekowym ww. kryteria są spójne z kryteriami włączenia do badania MajesTEC-1 dla teklistamabu, które zostało zakwalifikowane do AKL (AKL, Aneks B.1, str. 144, protokół do badania MajesTEC 1; będący załącznikiem do publikacji Moreau 2022¹, str. 35). Dołączona do wniosku AE opierając się na danych pochodzących z AKL również uwzględniła wymienione wyżej kryteria włączenia z badania MajesTEC-1 związane ze stanem sprawności ECOG oraz liczbą neutrofilii i płytek krwi. W BIA także ujęte są wskazane wyżej kryteria – kryterium progę liczby płytek krwi i liczby neutrofilii jest ujęte w liczbie pacjentów leczonych daratumumabem w Polsce oraz pacjentów przechodzących na kolejne linie leczenia, a więc danych na których opierano szacowanie populacji. Przy szacowaniu wielkości populacji uwzględniono również odsetek pacjentów z ECOG 0–1 (metodyka szacowania populacji przedstawiona szerzej w punkcie 8. niniejszego pisma).

Warto wskazać, że kryterium kwalifikacji obejmujące progową liczbę neutrofilii i płytek krwi dotyczy niemal wszystkich schematów w programie lekowym B.54 (schemat złożony z: pomalidomidu i deksametazonu; elotuzumabu pomalidomidu i deksametazonu; pomalidomidu, bortezomibu i deksametazonu; karfilzomibu i deksametazonu; karfilzomibu, lenalidomidu i deksametazonu; daratumumabu, lenalidomidu i deksametazonu), a w przypadku schematu złożonego z pomalidomidu i deksametazonu, elotuzumabu, pomalidomidu i deksametazonu oraz schematu złożonego z pomalidomidu, bortezomibu i deksametazonu omawiane progi dla ww. parametrów są identyczne jak w przypadku teklistamabu w ustalonym programie lekowym.

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] Zapisy dotyczące definicji populacji docelowej [REDACTED]
[REDACTED] zostały zaktualizowane i uspołnione z uzgodnionym programem lekowym w całym raporcie HTA. Analizy

¹ Protocol for: Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ, et al. Teclistamab in relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl J Med 2022;387:495-505. DOI: 10.1056/NEJMoa2203478
https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2203478/suppl_file/nejmoa2203478_protocol.pdf

HTA są zgodne z definicją populacji ujętą w uzgodnionym programie lekowym. [REDACTED]

[REDACTED] jest spójny z kryterium włączenia do badania MajesTEC-1 (AKL, Aneks B.1, str. 144 oraz protokół do badania MajesTEC-1 będący załącznikiem do publikacji Moreau 2022, str. 193). Oznacza to, że zarówno AKL jak i AE są zgodne z treścią uzgodnionego programu lekowego, gdyż opierają się na danych z badania MajesTEC-1. W przypadku BIA wskazana wyżej kwestia także nie ma wpływu na jej zakres, gdyż ujęta w niej metodyka oszacowań populacji jest zgodna z treścią ustalonego programu lekowego.

3. Dotyczy badania RWD Firestone 2023

Odp. Janssen

Przeprowadzono analizę wymienioną w piśmie nr OT.423.1.34.2023.2.TG pełnotekstowej publikacji Firestone 2023² opublikowanej w październiku 2023 roku, a więc po dacie złożenia wniosku refundacyjnego (marzec 2023 roku), która przedstawia wyniki badania obserwacyjnego dotyczącego leczenia teklistamabem. Trzeba zaznaczyć, że ww. publikacja uwzględnia zarówno pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali leczenie nierefundowaną aktualnie w Polsce terapię anty-BCMA (27/52 (52%)); do tej grupy terapii należy wykorzystująca zmodyfikowane/chimeryczne limfocyty T terapia CAR-T, a także przeciwciała bispecyficzne np. teklistamab, erlanatamab) jak i pacjentów wcześniej nieleczonych terapią anty-BCMA (25/52 (48%). W przypadku populacji odpowiadającej pacjentom leczonym zgodnie z obecnymi warunkami refundacyjnymi we wskazaniu szpiczak plazmocytowy w Polsce tj. populacji chorych, którzy nie byli uprzednio leczeni z wykorzystaniem terapii anty-BCMA dostępny jest tylko jeden wynik dotyczący skuteczności teklistamabu (tj. brak osiągnięcia mediany przeżycia wolnego od progresji (PFS)) Niemniej zdecydowano o opisanu pracy Firestone 2023 (Załącznik 1 do niniejszego pisma). Wynik PFS raportowany w pracy Firestone jest spójny z danymi dot. rzeczywistej praktyki klinicznej teklistamabu zawartymi w AKL (dane z badania Utterval 2022³, AKL, Rozdz. 4.2. str. 62–64).

4. Dotyczy parametrów podlegających ocenie w badaniu MajesTEC-1

Odp. Janssen

Przeprowadzono weryfikację opisu metodyki badania MajesTEC-1 jak i pozostałych prac włączonych do AKL pod kątem parametrów podlegających ocenie w ramach badań. Dokonano stosownych uzupełnień (AKL, Aneks B.1; str. 146; Aneks B2; Tabela 83 i Tabela 84; str. 148–151).

² Firestone RS, McAvoy D, Shekarkhand T, Serrano E, Hamadeh I, Wang A, Zhu M, Patel D, Tan CR, Hultcrantz M, Mailankody S, Hassoun H, Shah UA, Korde N, Maclachlan KH, i in. (2023) CD8 effector T cells enhance response in BCMA-exposed and -naïve multiple myeloma. *Blood Advances* bloodadvances.2023011225.

³ Uttervall K, Nahi H, Kashif M, Lemonakis K, Rosengren S, Brolin J, Lund J, Hansson M. (2022) Teclistamab for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Real-World Experience in an Early Access Program. *Blood* 140(Supplement 1):12605–12606.

5. Dotyczy odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu LocoMMotion

Odp. Janssen

Przeprowadzono analizę wszystkich badań włączonych do AKL i uzupełniono brakujące informacje dotyczące odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniach LocoMMotion, Mateos 2023, Flatiron, HDI UK, Brehbuchl 2021, Goldsmith 2022, Wang 2023 przed ich zakończeniem (AKL, Aneks B.2.21; Tabela 83 i Tabela 84; str. 148–151).

6. Dotyczy porównania z „komparatorem ważonym” w analizie ekonomicznej

Odp. Janssen

Porównanie pośrednie z poszczególnymi schematami wchodzącymi w skład terapii standardowej w oparciu o badania kliniczne nie jest możliwe ze względu na znaczną heterogeniczność populacji w odniesieniu do linii leczenia i wcześniejszego przebycia terapii anty-CD38. W świetle dostępnych danych klinicznych możliwe jest natomiast porównanie pośrednie teklistamabu z terapią standardową („komparatorem ważonym”) w oparciu o dane dla populacji zgodnej z docelową tj. u pacjentów uprzednio leczonych wcześniej ≥ 3 liniami, w tym inhibitorem proteasomu, lekiem immunomodulującym i przeciwciałem anty-CD38.

W konsekwencji w ramach analizy ekonomicznej nie jest możliwe przeprowadzenie porównania teklistamabu z poszczególnymi schematami, które by w sposób wiarygodny odzwierciedlało faktyczne efekty i koszty tych schematów w populacji docelowej.

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono skrajne warianty w których w ramach terapii standardowej uwzględniono jedynie najtańszą składową (schemat BP, wariant ST-1) oraz jedynie najdroższą składową (schemat IsaPd, wariant ST-2). Wartości ICUR i ceny progowe dla porównań z pozostałymi składowymi komparatora zawierają się pomiędzy testowanymi skrajnymi wariantami. Należy mieć przy tym na uwadze, że ze względu na wspomniany brak danych klinicznych dla tych schematów w populacji docelowej w ramach analizy wrażliwości testowano jedynie koszty komparatora, natomiast efekty kliniczne przyjęto jak w analizie podstawowej.

Analiza ekonomiczna została uzupełniona o zestawienie rocznych kosztów terapii poszczególnymi schematami wchodzącymi w skład komparatora, z wyszczególnieniem najtańszego i najdroższego schematu.

7. Dotyczy przedstawienia rankingu CUR

Odp. Janssen

Uzasadnieniem zastosowanego podejścia w zakresie „komparatora ważonego” przedstawiono powyżej (punkt 6 niniejszego pisma). Jak wspomniano, w ramach analizy wrażliwości przedstawiono oszacowania dla skrajnych wariantów, tj. porównania z najtańszym i najdroższym schematem wchodzącym w skład komparatora.

Analiza ekonomiczna została uzupełniona o wyniki dla CUR i cen progowych (urzędowych cen zbytu) względem CUR dla wszystkich wariantów analizy wrażliwości, w tym wspomnianych skrajnych wariantów dla składu komparatora.

8. Dotyczy uwzględnienia kryterium kwalifikacji do leczenia teklistamabem w zakresie bezwzględnej liczby neutrofilii lub liczby płytek krwi w ramach oszacowania liczebności populacji oraz braku oszacowania w oparciu o dane epidemiologiczne

Odp. Janssen

Oszacowanie liczebności populacji przeprowadzono w oparciu o dane o liczbie pacjentów leczonych daratumumabem w Polsce oraz odsetki pacjentów przechodzących na kolejne linie leczenia. Należy mieć przy tym na uwadze, że kryterium progowej liczby neutrofilii i płytek krwi dotyczy niemal wszystkich schematów w programie lekowym B.54. W związku z powyższym, odsetki pacjentów przechodzących na kolejne linie leczenia odzwierciedlają możliwość rozpoczęcia leczenia alternatywnymi interwencjami, uwzględniają również dopuszczalną progową liczbę neutrofilii i płytek krwi. Tym samym odsetki te odzwierciedlają również omawiane kryterium włączenia do terapii teklistamabem.

W odniesieniu do uwagi dot. oszacowania liczebności populacji na podstawie danych epidemiologicznych należy zaznaczyć, że dane epidemiologiczne zostały przedstawione w ramach analizy problemu decyzyjnego (APD, Rozdz. 2.2.). Nie odnaleziono jednak polskich badań epidemiologicznych dotyczących nawrotowego/opornego szpiczaka plazmocytozy. Podobny wniosek sformułowano w analizie weryfikacyjnej nr OT.4231.46.2022 dla produktu Sarclisa (izatukysmab) w schemacie IsaKd („Brak jest danych epidemiologicznych dla nawrotowego/opornego szpiczaka mnogiego”).

Populację docelową stanowi specyficzna grupa pacjentów, u której wymagane jest wykorzystanie na wcześniejszych etapach leczenia konkretnych grup leków (inhibitor proteasomu, lek immunomodulujący i przeciwciało anty-CD38). Biorąc pod uwagę mnogość leków stosowanych w szpiczaku plazmocytozy oraz dynamiczne zmiany w refundacji w ostatnich latach jedynie dane NFZ pozwalają na określenie liczby pacjentów stosujących poszczególne opcje terapeutyczne.

W konsekwencji najbardziej wiarygodnym źródłem danych dla pierwszego kroku oszacowania były dane NFZ dot. liczby pacjentów leczonych daratumumabem. Warto przy tym mieć na uwadze, że choć wykorzystano dane refundacyjne, to oszacowanie bazuje na faktycznych liczbach pacjentów leczonych daratumumabem, a nie jest próbą przybliżenia tej liczby na podstawie liczby zrefundowanych opakowań lub wartości refundacji tej substancji. To oznacza, że dane te cechują się wysokim stopniem precyzji.

W kolejnych krokach, w celu określenia przepływu pacjentów między liniami oraz odsetka pacjentów z ECOG 0-1 wykorzystano dane z opublikowanych badań obserwacyjnych dot. rzeczywistej praktyki klinicznej, a więc dane epidemiologiczne.

Brak jest możliwości wiarygodnego oszacowania liczebności populacji w oparciu o badania epidemiologiczne, a zatem zgodnie z wytycznymi AOTMiT korzystano z danych, „których użycie wiązać się będzie z najmniejszym błędem oszacowań”.

9. *Dotyczy punktów 2-4 w sekcji IV, tj. braku szczegółowych wyników analizy w podziale na kategorie kosztowe*

Odp. Janssen

Zgodnie z zacytowanymi w piśmie § 6 ust. 1 pkt 4-6 Rozporządzenia analiza wpływu na budżet powinna zawierać oszacowanie „rocznych wydatków (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii”. Nie wskazano zatem na konieczność wyszczególnienia innych kategorii kosztowych. Niemniej jednak, w ramach przygotowanych uzupełnień, zaktualizowano analizę wpływu na budżet (opis analizy i plik obliczeniowy) i przedstawiono wyniki z podziałem na kategorie kosztowe, w tym kwalifikację do PL i monitorowanie terapii, leczenie zdarzeń niepożądanych, leczenie kolejnych linii, leczenie po progresji choroby i opiekę terminalną.

10. *Dotyczy minimalnego i maksymalnego wariantu oszacowania w BIA*

Odp. Janssen

Projekt programu lekowego podlegał konsultacjom przed 1.07.2023 r., tj. przed ostatnimi zmianami w programie B.54, obejmującymi m.in. objęcie refundacją schematu IsaPd. W toku procesu akceptacji treści uzgodnionego programu lekowego nie została wskazana konieczność aktualizacji uzgodnionej treści programu o zmiany w refundacji w programie lekowym B.54, które miały miejsce od 1.07.2023 r.

W analizie wpływu na budżet uwzględniono schemat IsaPd, ze względu na aktualizację dokumentu przeprowadzoną na dzień 31 października 2023 r. (a więc gdy IsaPd był już refundowany w programie B.54) w związku z zarejestrowaniem w sierpniu 2023 roku przez EMA nowego schematu dawkowania produktu leczniczego Tecvayli. W konsekwencji, schemat IsaPd stanowił najdroższą opcję spośród schematów wchodzących w skład terapii standardowej i został przyjęty w wariantcie maksymalnym kosztu terapii standardowej.

Jednocześnie należy zaznaczyć, że powyższa kwestia nie wpływa na spełnienie wymogu zawartego w §6 ust. 1 pkt 7 Rozporządzenia. W analizie wpływu na budżet wskazano wariant minimalny i maksymalny dla wydatków inkrementalnych, [REDACTED]

11. *Dotyczy braku zestawienia tabelarycznego wartości liczbowych, na podstawie których dokonano oszacowań liczebności populacji docelowej i parametrów wykorzystywanych w analizie*

Odp. Janssen

Wszystkie parametry uwzględnione w analizie zestawione zostały w sposób tabelaryczny w odpowiednich rozdziałach wraz ze stosownymi objaśnieniami dotyczącymi metodyki przeprowadzenia obliczeń. Rozporządzenie nie nakłada wymogu przedstawienia wszystkich

wartości liczbowych w ramach jednej tabeli. Przedstawienie wszystkich wartości w ramach pojedynczej tabeli, biorąc pod uwagę stopień skomplikowania oszacowań (zwłaszcza w zakresie oszacowania liczebności populacji docelowej), skutkowałoby obszernym zestawieniem danych o niskiej czytelności i utrudniałoby klarowne przedstawienie kluczowych założeń metodycznych.

12. *Dotyczy punktu 7 w sekcji IV, tj. założeń w zakresie: braku uwzględnienia schematu DVTd w ramach ST (podpunkt a), braku uwzględnienia schematu IsaPd w projekcie programu lekowego (podpunkt b), braku oszacowania wielkości dostaw w BIA (podpunkt c)*

Odp. Janssen

- a. Zgodnie z zapisami programu B.54 schemat DVTd może być stosowany u pacjentów **z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym w I linii leczenia**. Populacja docelowa analizy obejmuje pacjentów po co najmniej 3 liniach leczenia. W konsekwencji, schemat DVTd nie jest stosowany w populacji docelowej i nie został uwzględniony w ramach terapii standardowej.
- b. Jak wskazano wyżej (por. punkt 10 niniejszego pisma), projekt programu lekowego podlegał konsultacjom przed 1.07.2023 r., tj. przed ostatnimi zmianami w programie B.54, obejmującymi m.in. refundację schematu IsaPd, a w trakcie procesu akceptacji uzgodnionego programu lekowego pomiędzy Ministrem Zdrowia a firmą Janssen nie wskazano na konieczność aktualizacji treści programu o zmiany w refundacji, które miały miejsce od 1.07.2023 r. W analizie wpływu na budżet uwzględniono schemat IsaPd, ze względu na aktualizację dokumentu przeprowadzoną na dzień 31 października 2023 r.
- c. Rozporządzenie dot. minimalnych wymagań nie nakłada wymogu przedstawienia oszacowań rocznej wielkości dostaw. Niemniej jednak, w ramach przygotowanych uzupełnień, w pliku obliczeniowym dodano stosowne oszacowanie (arkusz *Dostawy*).

13. *Dotyczy braku oszacowania w oparciu o dane epidemiologiczne*

Odp. Janssen

Wyjaśnienie w zakresie oszacowania w oparciu o dane epidemiologiczne przedstawiono wyżej (punkt 8 niniejszego pisma).

14. *Dotyczy uzasadnienia dla kwalifikacji do nowej grupy limitowej*

Odp. Janssen

Przewaga TEC nad alternatywnymi opcjami terapeutycznymi (dodatkowy efekt zdrowotny) została wykazana w analizie klinicznej, w szczególności wykazano istotne statystycznie zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz wydłużenie przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS).

W analizie wpływu na budżet uzupełniono opis w Rozdz. 1.3, zgodnie z powyższym wyjaśnieniem.

15. *Dotyczy braku tabel z danymi wejściowymi w analizie racjonalizacyjnej*

Odp. Janssen

Analiza racjonalizacyjna została uzupełniona o [REDACTED]

16. *Dotyczy uzasadnienia dla tworzenia nowych grup limitowych w analizie racjonalizacyjnej*

Odp. Janssen

17. *Dotyczy danych bibliograficznych*

Odp. Janssen

Wymienione w piśmie OT.423.1.34.2023.2.TG pozycje bibliograficzne z analizy klinicznej (15, 23, 25, 31, 44, 49, 52 i 57) zostały uzupełnione w sposób, który umożliwia ich identyfikację. Ponadto wszystkie pozycje bibliograficzne stanowiące źródło informacji w raporcie HTA zostaną przekazane.

Nr referencji z analizy klinicznej	Referencja po uzupełnieniu
15	Usmani S, Karlin L, Benboubker L, Nahi H. (2023) Durability of responses with biweekly dosing of teclistamab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma achieving a clinical response in the majesTEC-1 study. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 41(16 suppl):8034–8034..
23	Krishnan AY, Garfall AL, Mateos M-V. (2021) Updated phase 1 results of teclistamab, a B-cell maturation antigen (BCMA) Å– CD3 bispecific antibody, in relapsed/refractory multiple myeloma (MM). <i>Journal of Clinical Oncology</i> 39(15 suppl):8007–8007.
25	Martin TG, Moreau P, Usmani SZ. (2022) Health-related quality of life in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) treated with teclistamab, a B-cell maturation antigen (BCMA) x CD3 bispecific antibody: Patient-reported outcomes in MajesTEC-1. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 40(16 suppl):8033–8033
31	Nooka AK, Moreau P, Usmani SZ. (2022) Teclistamab, a B-cell maturation antigen (BCMA) x CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): Updated efficacy and safety results from MajesTEC-1. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 40(16 suppl):8007–8007.
44	Nooka AK, Moreau P, Usmani SZ. (2022) Teclistamab, a B-cell maturation antigen (BCMA) x CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): Updated efficacy and safety results from MajesTEC-1. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 40(16 suppl):8007–8007.
49	Moreau P, van de Donk NWCJ, Delforge M, Einsele H, De Stefano V, Perrot A, Besemer B, Pawlyn C, Karlin L, Manier S, Leleu X, Weisel K, Ghilotti F, Diels J, Elsada A, i in. (2023) Comparative Efficacy of Teclistamab Versus Current Treatments in Real-World Clinical Practice in the Prospective LocoMMotion Study in Patients with Triple-Class-Exposed Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. <i>Adv Ther</i> 40(5):2412–2425
52	Van De Donk NW, Moreau P, Delforge M. (2022) Comparative efficacy of teclistamab (tec) versus current treatments (tx) in real-world clinical practice in the prospective LocoMMotion

Nr referencji z analizy klinicznej	Referencja po uzupełnieniu
	study in patients (pts) with tripleclass exposed (TCE) relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). Journal of Clinical Oncology 40(16 suppl):8016–8016.
57	Krishnan AY, Nooka AK, Chari A. (2022) Comparative effectiveness of teclistamab versus real-world treatments for patients with triple-class exposed (TCE), relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). Journal of Clinical Oncology 40(16 suppl.):8036–8036.

18. *Dotyczy niepublikowanych danych i nazwisk ekspertów*

Odp. Janssen

[Redacted content]

Wymienione w piśmie tabele z analizy klinicznej (Tabele 43–49) zostały uzupełnione o przypis zawierający odniesienie bibliograficzne do konkretnych dokumentów, z których pochodzą przedstawione dane.

Dane kosztowe określone w oparciu o informacje uzyskane od Zamawiającego obejmują wyłącznie wnioskowaną ceny leku Tecvayli®. Cena ta stanowi element wniosku refundacyjnego i nie wymaga przedstawienia odnośnika bibliograficznego.

Dotyczy prośby o przekazanie nieopublikowanych źródeł wykorzystanych w AKL

Odp. Janssen

Dane nieopublikowane zostaną przekazane wraz z bibliografią do analiz HTA.

Dotyczy prośby o przedstawianie wariantu oszacowań w analizie ekonomicznych bez uwzględnienia założenia o wielkości realizowanych dawek

Odp. Janssen

Analiza ekonomiczna została uzupełniona o warianty analizy wrażliwości:

- wariant RDI-1, w którym nie uwzględniono względnej intensywności dawki dla TEC i komparatorów;
- wariant RDI-2, w którym nie uwzględniono względnej intensywności dawki komparatorów.

Należy przy tym zaznaczyć, że **uwzględnienie względnej intensywności dawki dla TEC jest w pełni uzasadnione w świetle wyników badania MajesTEC-1**. Mianowicie, przyjęte w analizie ekonomicznej założenia odnośnie do efektywności TEC są ściśle powiązane z liczbą

podanych dawek leku, zatem pominięcie tego parametru prowadziłyby do nieuzasadnionego przeszacowania kosztów TEC względem uzyskiwanego efektu.

W przypadku komparatora nie zidentyfikowano danych pozwalających na określenie względnej intensywności dawki. Jednakże przyjęcie tego parametru na poziomie 100% mogłoby prowadzić do przeszacowania kosztu komparatora i prowadzić do zaniżenia wartości ICUR.

W konsekwencji w analizie podstawowej zdecydowano o uwzględnieniu tej samej wartości parametru dla TEC i komparatora.

Inne kwestie – dane kliniczne dostępne po złożeniu wniosku o refundację

W toku prac dotyczących przygotowania odpowiedzi na pismo nr OT.423.1.34.2023.2.TG odnaleziono publikację pełnotekstową Martin 2023⁴ opublikowaną w listopadzie 2023 roku, a więc po dacie złożenia wniosku o refundację (marzec 2023 roku) oraz po dacie aktualizacji analiz HTA związanej z nową częstotliwością dawkowania teklistamabu (październik 2023 roku). Publikacja Martin 2023 zawiera dane dotyczące oceny jakości życia pacjentów z badania MajesTEC-1 z uwzględnieniem dłuższego okresu leczenia tj. 12 cykli (w złożonej analizie klinicznej dostępne były dane dotyczące jakości życia pacjentów sięgające 8. cyklu leczenia, Rozdz. 4.1.7, str.57–61). Wyniki pochodzące z ww. publikacji zostały przedstawione w Załączniku 2. do niniejszego pisma. W ramach publikacji Martin 2023 wykazano dalsze utrzymywanie się poprawy jakości życia pacjentów leczonych teklistamabem w ramach badania MajesTEC-1.

Jednocześnie, uprzejmie proszę o przyjęcie poniższych wyjaśnień:

1. Wskazuję, że wszelkie dane, informacje oraz dokumenty stanowiące elementy niniejszego wniosku, które nie zostały ujawnione do wiadomości publicznej, stanowią tajemnicę przedsiębiorstwa Spółki i jako takie podlegają ochronie na podstawie przepisów ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (t. j. Dz.U. z 2022 r. poz. 1233) oraz podlegają ochronie w ramach tajemnicy refundacyjnej, zgodnie z art. 30b Ustawy o refundacji, i w szczególności nie mogą one zostać ujawnione w ramach dostępu do informacji publicznej, zgodnie z art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (t.j. Dz. U. z 2022 r. poz. 902).
2. Zastrzegam, że w przypadku chęci przekazania, na podstawie art. 30b ust. 4 i 5 Ustawy o refundacji, informacji stanowiących tajemnicę przedsiębiorstwa Spółki, w rozumieniu art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (t. j. Dz.U. z 2022 r. poz. 1233), jakimkolwiek podmiotom, w tym organom krajowym bądź zagranicznym organom regulacyjnym, Spółka powinna zostać poinformowana o planach przekazania takich informacji z odpowiednim wyprzedzeniem, a samo przekazanie tych informacji nie powinno nastąpić bez uprzedniego wyrażenia przez Spółkę pisemnej zgody na takie działanie.

⁴ Martin TG, Moreau P, Usmani SZ, Garfall A, Mateos M-V, San-Miguel JF, Oriol A, Nooka AK, Rosinol L, Chari A, Karlin L, Krishnan A, Bahlis N, Popat R, Besemer B, i in. (2023) Teclistamab Improves Patient-Reported Symptoms and Health-Related Quality of Life in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Results From the Phase II MajesTEC-1 Study. Clin Lymphoma Myeloma LeukS2152-2650(23)02171-7.

3. W przypadku wątpliwości co do charakteru tajemnicy konkretnych informacji, Spółka zastrzega sobie prawo do wskazania, które z nich stanowią tajemnicę przedsiębiorstwa przed ich ewentualnym przekazaniem oraz powinny być zaanimizowane.

Jednocześnie uprzejmie informuję, że odrębnym pismem skierujemy do Państwa tzw. wersje zaczerpnięte i zażółcone analiz.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wszystkie informacje zawarte w niniejszym dokumencie stanowią tajemnicę przedsiębiorstwa w rozumieniu art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (t.j. Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) tj. informacje w nim zawarte posiadają wartość gospodarczą i jako całość lub w szczególnym zestawieniu i zbiorze ich elementów nie są powszechnie znane osobom zwykle zajmującym się tym rodzajem informacji albo nie są łatwo dostępne dla takich osób, a Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. podjęła, przy zachowaniu należytej staranności, wszelkie działania w celu utrzymania ich w poufności. Tym samym dostęp do niniejszego dokumentu podlega ograniczeniu na mocy art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (t.j. Dz. U. z 2022 r. poz. 902).

ZAŁĄCZNIK 1 – DANE Z BADANIA FIRESTONE 2023

W publikacji pełnotekstowej Firestone 2023⁵, która została opublikowana w październiku 2023 roku, a więc po dacie złożenia wniosku refundacyjnego (marzec 2023 roku) przedstawiono wyniki jednoośrodkowego retrospektywnego badania obserwacyjnego, do którego włączano pacjentów z nawrotowym lub opornym MM, u których zastosowano komercyjnie dostępną monoterapię TEC. W badaniu wzięło udział 52 pacjentów, którzy otrzymali leczenie TEC pomiędzy listopadem 2022 roku, a lipcem 2023 roku. U 27 pacjentów (52%) zastosowano wcześniejsze leczenie ukierunkowane na antygen BCMA (leczenie anty-BCMA; m.in. terapię CAR-T, przeciwciała bispecyficzne). Pozostałych 25 pacjentów (48%) nie stosowało uprzednio leczenia anty-BCMA i spełniało kryteria włączenia do analizy klinicznej. Ze względu na przedmiot niniejszej analizy poniżej opisano charakterystykę pacjentów wcześniej nieleczonych anty-BCMA.

Mediana wieku pacjentów wcześniej niestosujących terapii anty-BCMA wynosiła 70 lat, a mediana wcześniejszych linii leczenia wynosiła 5. U 23 pacjentów (92%) występowała oporność na trzy klasy leków a, u 56% oporność na 5 różnych leków, w tym 2 leki z grupy IMiD, 2 leki z grupy IP oraz jeden lek z grupy przeciwciał anty CD38. U 68% przeprowadzono wcześniej autologiczny przeszczep komórek macierzystych (ASCT, ang. Autologous stem cell transplantation), a u 4% allogeniczny przeszczep komórek macierzystych (alloSCT, ang. Allogenic stem cell transplantation (Tabela 1,

Tabela 2).

Dane dla dostępnej mediany okresu obserwacji wynoszącej 3,1 mies wykazały, że w grupie pacjentów wcześniej nieleczonych terapią BCMA mediana przeżycia wolnego od progresji choroby nie została osiągnięta (Tabela 3, Wykres 1). Wynik ten jest spójny z wynikiem zaprezentowanego w ramach analizy klinicznej badania obserwacyjnego Utterval 2022⁶ (AKL, Rozdz. 4.2. str. 62–64) w którym przy medianie okresu obserwacji 3,8 mies. u pacjentów leczonych TEC także nie osiągnięto mediany PFS. W publikacji nie raportowano innych punktów końcowych uwzględniających wyniki dla pacjentów wcześniej nieleczonych terapią anty-BCMA.

Tabela 1.
Charakterystyka badania efektywności rzeczywistej Firestone 2023

Charakterystyka	Firestone 2023
Cel badania	Ocena efektywności i bezpieczeństwa terapii TEC oraz analiza wpływu wcześniejszego leczenia anty-BCMA na skuteczność terapii
Schematy leczenia	TEC
Typ badania	Retrospektywne

⁵ Firestone RS, McAvoy D, Shekarkhand T, Serrano E, Hamadeh I, Wang A, Zhu M, Patel D, Tan CR, Hultcrantz M, Mailankody S, Hassoun H, Shah UA, Korde N, Maclachlan KH, i in. (2023) CD8 effector T cells enhance response in BCMA-exposed and -naïve multiple myeloma. Blood Advances bloodadvances.2023011225.

⁶ Uttervall K, Nahi H, Kashif M, Lemonakis K, Rosengren S, Brolin J, Lund J, Hansson M. (2022) Teclistamab for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Real-World Experience in an Early Access Program. Blood 140(Supplement 1):12605–12606.

Charakterystyka		Firestone 2023
Kryteria włączenia		bd
Kryteria wykluczenia		bd
Populacja		Pacjenci nieleczeni wcześniej terapią anty-BCMA
Liczebność grupy		25
Wiek w latach, średnia (SD)		70 (55–88)
Status ECOG (%)	0	20%
	≥1	80%
Stan zaawansowania choroby wg ISS (%)	I	bd
	II	bd
	III	bd
Profil cytogenetyczny (%)	Standardowe ryzyko	bd
	Wysokie ryzyko	20%
Czas od diagnozy: mediana (zakres)		6,3 roku (0,7–29)
Liczba wcześniejszych linii terapii: mediana (zakres)		5 (4–11)
Rodzaj wcześniejszego leczenia (%)	ASCT	68%
	alloSCT	4%
Wcześniejsze leczenie 5 różnymi lekami (2 lekami z grupy IMiD, 2 lekami z grupy IP oraz przeciwciałem anty-CD38; penta-drug exposed, %)		67%
Oporność na trzy wcześniej zastosowane leki (<i>triple-class refractory</i> , %)		92%
Oporność na 5 wcześniej zastosowanych leków (<i>penta-drug refractory</i> , %)		56%
Okres leczenia; mediana (zakres)		bd
Dawkowanie		Podanie podskórne TEC raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie w dawce 1,5 mg na kilogram, którą poprzedzono dawkami wstępnymi wynoszącymi 0,06 i 0,3 mg na kilogram.
Kointerwencje		bd
Mediana okresu obserwacji; mediana (zakres)		3,1 mies. (0,1–7,3)
Zaprzestanie udziału w badaniu*		bd
Lokalizacja badania		Jednośrodkowe (Stany Zjednoczone)
Parametry podlegające ocenie w badaniu		ORR, VGPR, PFS, farmakokinetyka
Sponsor badania		Leukemia and Lymphoma Society and the Wilkes Family Fund.
Ocena NICE		4/8

Tabela 2.
Ocena wiarygodności badania Firestone 2023 z zastosowaniem skali NICE

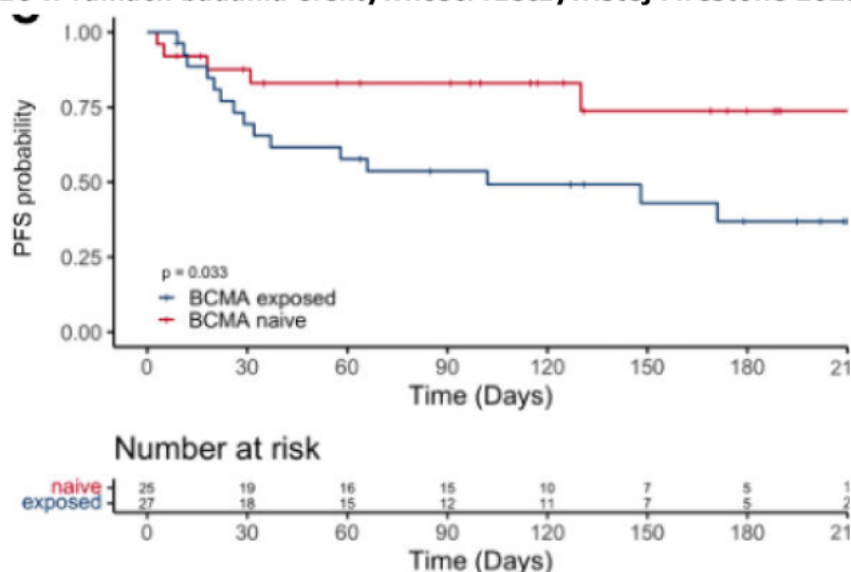
Pytanie	Uterval 2022
Czy badanie było wielośrodkowe?	0
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1
Czy badanie było prospektywne?	0
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	0
SUMA	4/8

Tabela 3.
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TEC w ramach badania efektywności rzeczywistej Firestone 2023

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

NR – nie osiągnięto (ang. *Not reached*)

Wykres 1.
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TEC w ramach badania efektywności rzeczywistej Firestone 2023



ZAŁĄCZNIK 2 – DANE Z BADANIA MAJESTEC-1 OPUBLIKOWANE PO DACIE ZŁOŻENIA WNIOSKU O REFUNDACJĘ

W publikacji pełnotekstowej Martin 2023⁷ opublikowanej po dacie złożenia wniosku refundacyjnego przedstawiono dane z badania MajesTEC-1 dotyczące jakości życia pacjentów uwzględniające dłuższy okres leczenia tj. czas do 12 cyklu leczenia TEC (w złożonej AKL dostępne były dane dotyczące jakości życia pacjentów sięgające 8. cyklu leczenia, AKL, Rozdz. 4.1.7). Wyniki badania Martin 2023 wykazały występującą w 12. cyklu leczenia:

- **istotną klinicznie** średnią poprawę w zakresie obniżenia odczuwania bólu względem wartości początkowej (Tabela 4, Wykres 2),
- **istotną klinicznie** średnią poprawę w zakresie polepszenia jakości życia pacjentów ocenianej kwestionariuszem EQ-5D-5L VAS względem wartości początkowej (**Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**),
- średnią poprawę globalnej oceny jakości życia ocenianą kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 (Wykres 4)
- średnią poprawę w odczuwaniu zmęczenia oraz nasileniu nudności i wymiotów (Wykres 5, Wykres 6),
- średnią poprawę w zakresie funkcjonowania emocjonalnego, funkcjonowania w rolach życiowych, funkcjonowania społecznego i funkcjonowania fizycznego (Wykres 7 Wykres 8, Wykres 9,
- Wykres 10), oraz
- trend w kierunku poprawy funkcjonowania poznawczego (Wykres 11).

W 12. cyklu leczenia u ponad 50% pacjentów obserwowana była klinicznie istotna poprawa w porównaniu z wartościami początkowymi w zakresie jakości życia pacjentów ocenianej kwestionariuszem EQ-5D-5L VAS, jak również w zakresie odczuwania bólu i zmęczenia (Tabela 5, Wykres 12, Wykres 13).

Podsumowując, dane z publikacji Martin 2023 potwierdzają pozytywny, sięgający 12. cyklu leczenia wpływ teklistambu na poprawę jakości życia pacjentów z nawrotowym i opornym MM, którzy otrzymali wcześniej co najmniej 3 linie leczenia.

⁷ Martin TG, Moreau P, Usmani SZ, Garfall A, Mateos M-V, San-Miguel JF, Oriol A, Nooka AK, Rosinol L, Chari A, Karlin L, Krishnan A, Bahlis N, Popat R, Besemer B, i in. (2023) Teclistamab Improves Patient-Reported Symptoms and Health-Related Quality of Life in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Results From the Phase II MajesTEC-1 Study. Clin Lymphoma Myeloma LeukS2152-2650(23)02171-7.

Tabela 4.

Średnia zmiana jakości życia pacjentów mierzona kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 oraz EQ-5D-5L-VAS pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych teklistamabem w ramach badania II fazy MajesTEC-1

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

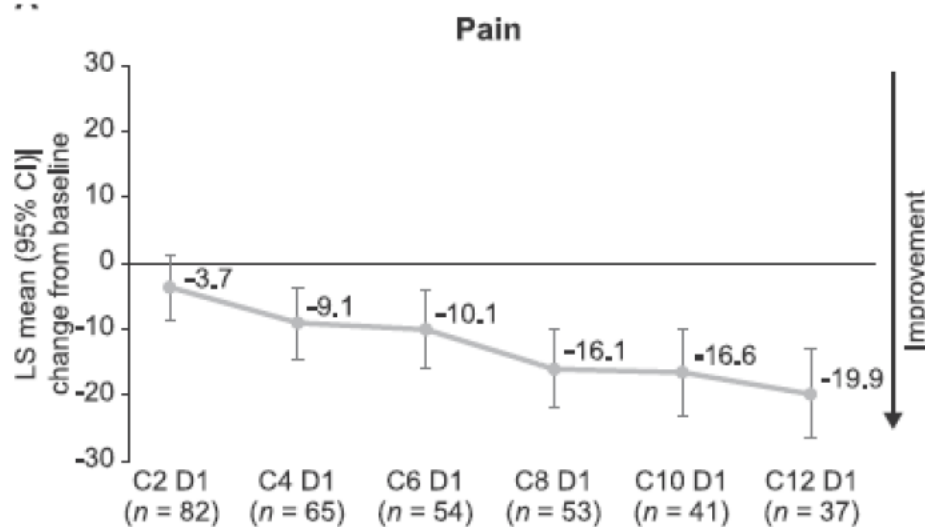
a) Dane pochodzą z publikacji Martin 2023.

b) 95% CI odczytany z wykresu.

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

Wykres 2.

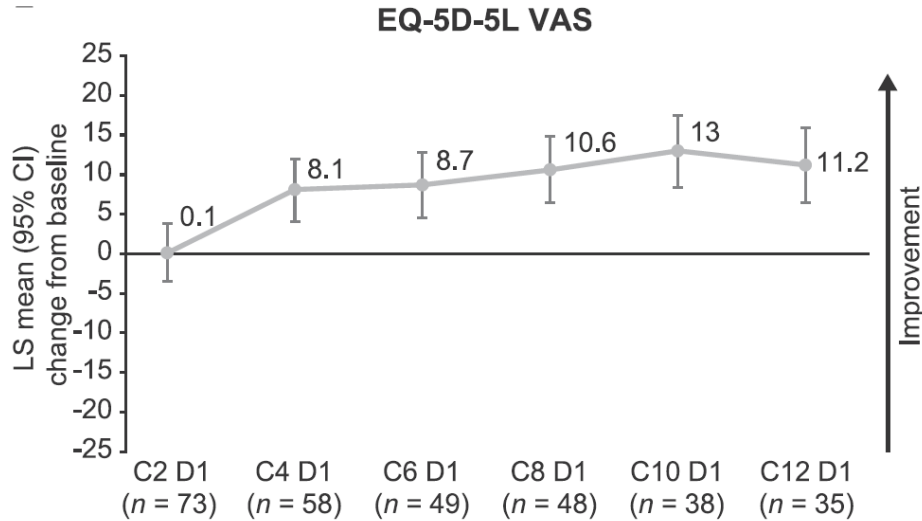
Średnia^a zmiana w zakresie odczuwania bólu mierzonego kwestionariuszem EORTC-C30 u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych teklistamabem w ramach badania MajesTEC-1



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

Wykres 3.

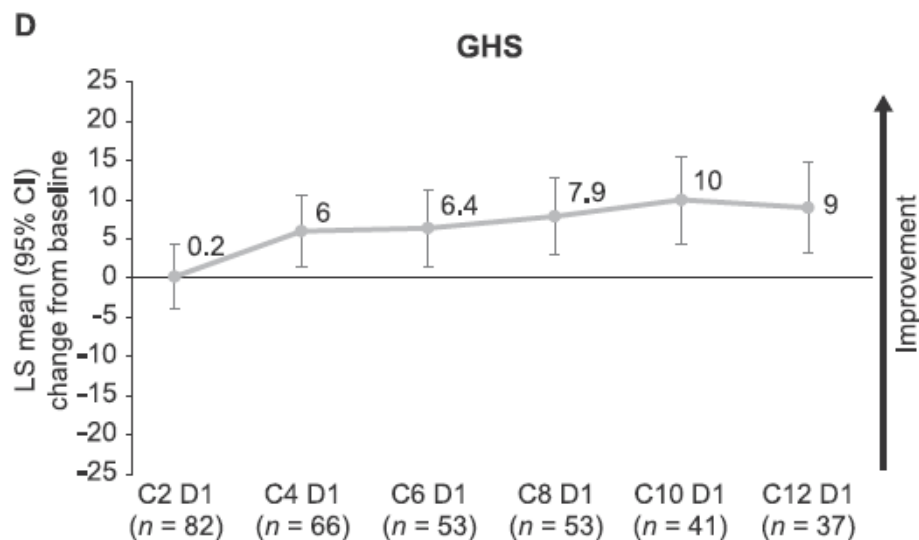
Średnia^a zmiana w zakresie jakości życia pacjentów mierzonej kwestionariuszem EQ-5D-5L VAS u pacjentów z narutowym i opornym MM leczonych teklistamabem w ramach badania MajesTEC-1



a) Średnia względem wartości wyjściowej obliczana metodą najmniejszych kwadratów (LS; ang. least squares mean). Zmiana istotna klinicznie zdefiniowana jako ≥ 7 -punktowa różnica względem wartości początkowej. Wynik dodatni oznacza poprawę.
 Źródło grafiki: Martin 2023.

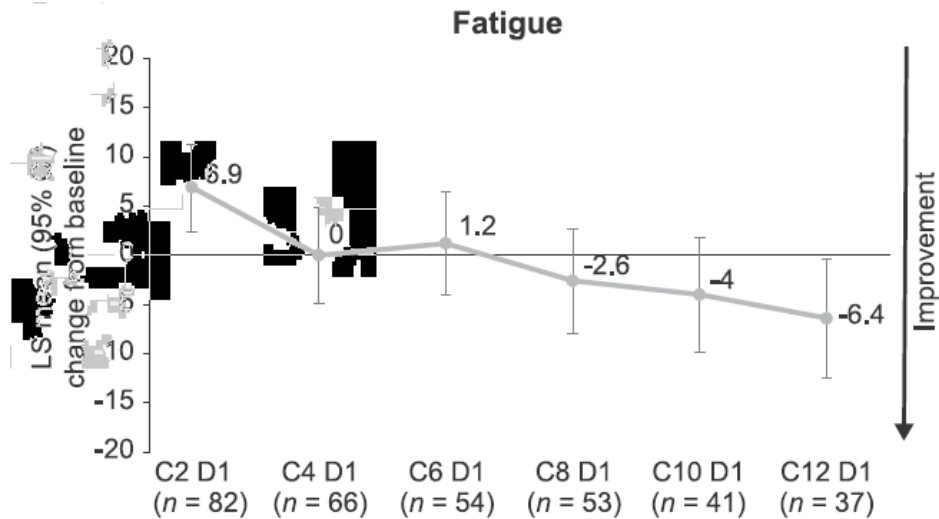
Wykres 4.

Średnia^a zmiana w zakresie globalnej jakości życia pacjentów mierzonej kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 u pacjentów z narutowym i opornym MM leczonych teklistamabem w ramach badania MajesTEC 1



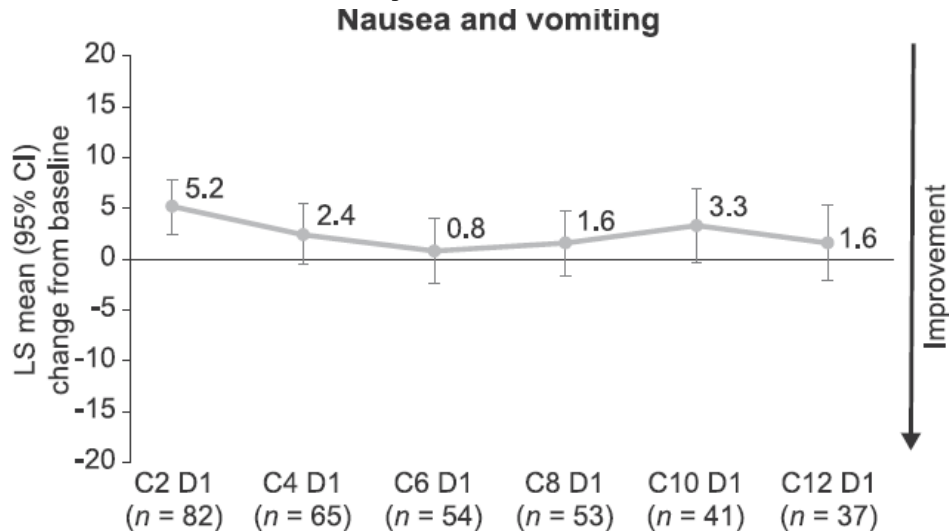
a) Średnia względem wartości wyjściowej obliczana metodą najmniejszych kwadratów (LS; ang. least squares mean). Zmiana istotna klinicznie zdefiniowana jako ≥ 10 -punktowa różnica względem wartości początkowej. Wynik dodatni oznacza poprawę.
 Źródło grafiki: Martin 2023.

Wykres 5.
Średnia^a zmiana w zakresie odczuwania zmęczenia mierzonego kwestionariuszem EORTC-C30 u pacjentów z narutowym i opornym MM leczonych teklistamabem w ramach badania MajesTEC-1



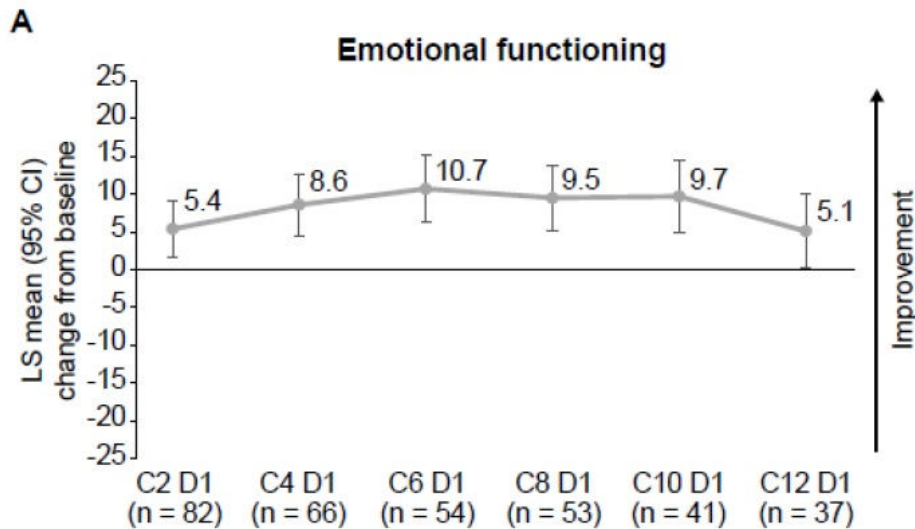
a) Średnia względem wartości wyjściowej obliczana metodą najmniejszych kwadratów (LS; ang. least squares mean). Zmiana istotna klinicznie zdefiniowana jako ≥ 10 -punktowa różnica względem wartości początkowej. Wynik ujemny oznacza poprawę.
 Źródło grafiki: Martin 2023.

Wykres 6.
Średnia^a zmiana w zakresie nasilenia nudności i wymiotów mierzonych kwestionariuszem EORTC-C30 u pacjentów z narutowym i opornym MM leczonych teklistamabem w ramach badania MajesTEC-1



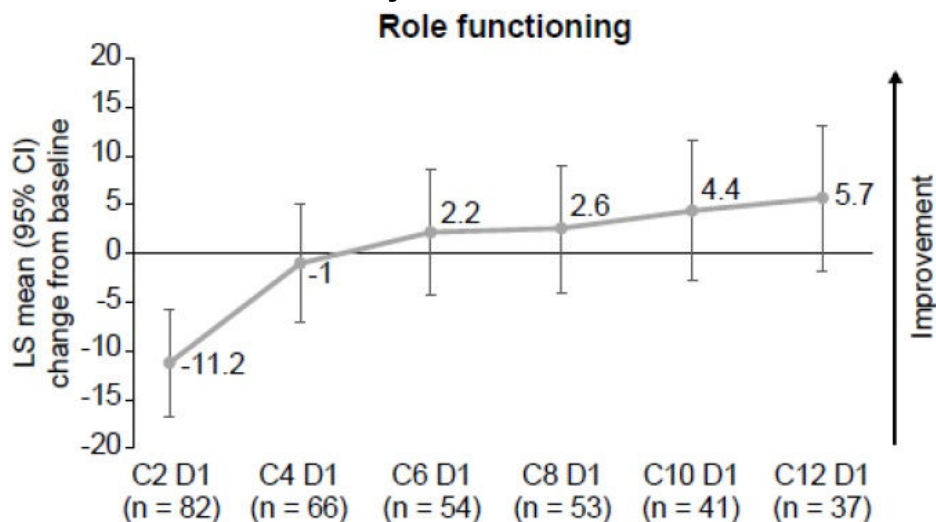
a) Średnia względem wartości wyjściowej obliczana metodą najmniejszych kwadratów (LS; ang. least squares mean). Zmiana istotna klinicznie zdefiniowana jako ≥ 10 -punktowa różnica względem wartości początkowej. Wynik ujemny oznacza poprawę.
 Źródło grafiki: Martin 2023.

Wykres 7.
Średnia^a zmiana w zakresie funkcjonowania emocjonalnego mierzonego
kwestionariuszem EORTC-C30 u pacjentów z narutowym i opornym MM leczonych
teklistamabem w ramach badania MajesTEC-1



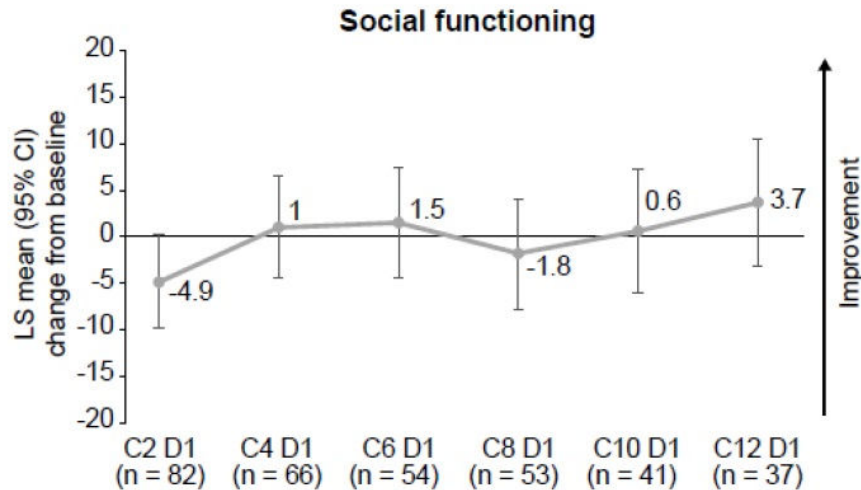
a) Średnia względem wartości wyjściowej obliczana metodą najmniejszych kwadratów (LS; ang. least squares mean). Zmiana istotna klinicznie zdefiniowana jako ≥ 10 -punktowa różnica względem wartości początkowej. Wynik dodatni oznacza poprawę.
 Źródło grafiki: Martin 2023.

Wykres 8.
Średnia^a zmiana w zakresie funkcjonowania w rolach życiowych mierzonego
kwestionariuszem EORTC-C30 u pacjentów z narutowym i opornym MM leczonych
teklistamabem w ramach badania MajesTEC-1



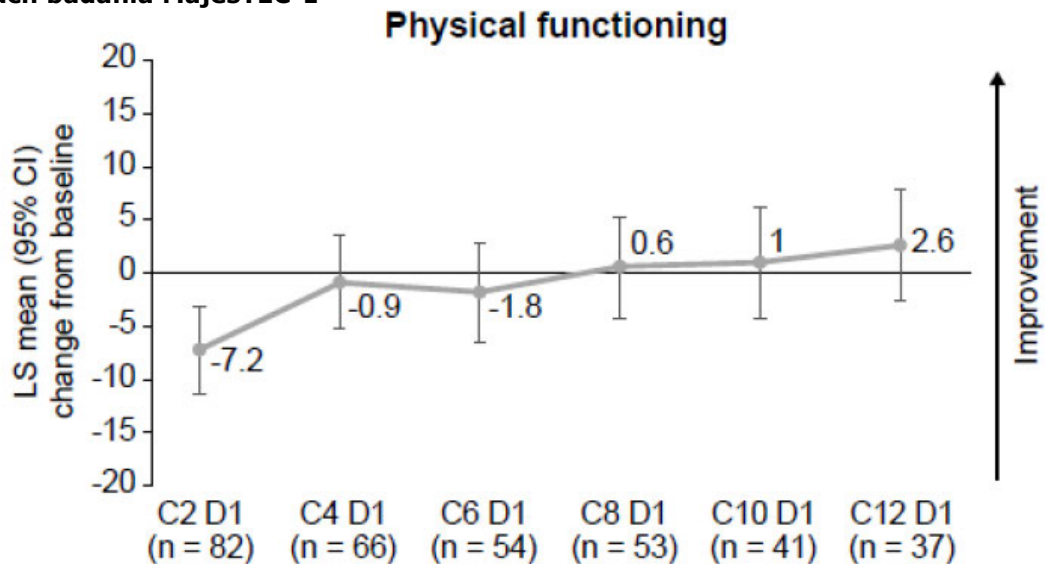
a) Średnia względem wartości wyjściowej obliczana metodą najmniejszych kwadratów (LS; ang. least squares mean). Zmiana istotna klinicznie zdefiniowana jako ≥ 10 -punktowa różnica względem wartości początkowej. Wynik dodatni oznacza poprawę.
 Źródło grafiki: Martin 2023.

Wykres 9.
Średnia^a zmiana w zakresie funkcjonowania społecznego mierzonego
kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 u pacjentów z narutowym i opornym MM leczonych
teklistamabem w ramach badania MajesTEC-1



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

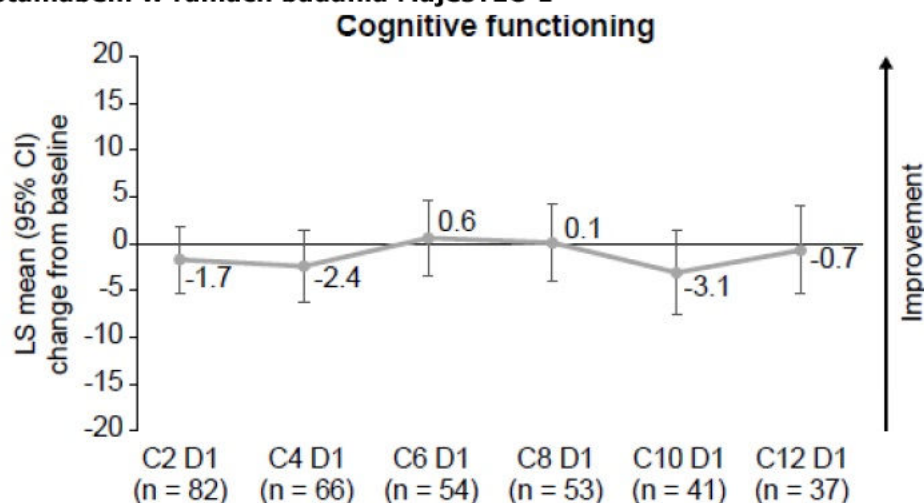
Wykres 10.
Średnia^a zmiana w zakresie funkcjonowania fizycznego mierzonego
kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 u pacjentów z narutowym i opornym MM leczonych
teklistamabem w ramach badania MajesTEC-1



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

Wykres 11.

Średnia^a zmiana w zakresie funkcjonowania poznawczego mierzonego kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 u pacjentów z narutowym i opornym MM leczonych teklistamabem w ramach badania MajesTEC-1



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

Tabela 5.

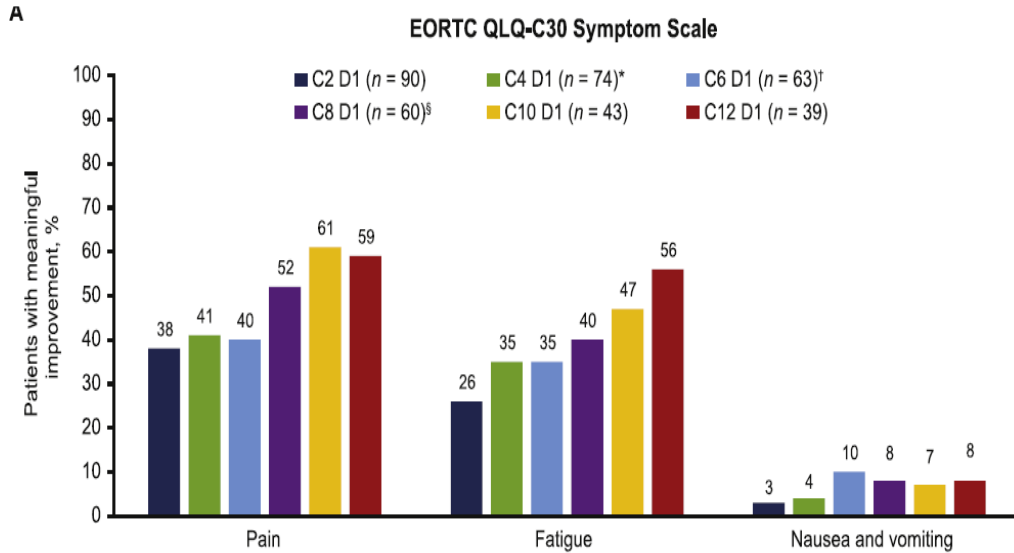
Odsetek pacjentów z klinicznie istotną poprawą jakości życia względem wartości początkowej leczonych teklistamabem w ramach badania II fazy MajesTEC-1

Domena	n/N (%)
Globalna jakość życia (kwestionariusz EORTC-QLQ-C30)	19/39 (49%)
Jakość życia oceniana kwestionariuszem EQ-5D-5L VAS	20/36 (56%)
Domeny objawowe (kwestionariusz EORTC-QLQ-C30)	
Ból	23/39 (59%)
Zmęczenie	22/39 (56%)
Nudności i wymioty	3/39 (8%)
Domeny funkcjonalne (kwestionariusz EORTC-QLQ-C30)	
Funkcjonowanie emocjonalne	12/39 (31%)
Funkcjonowanie fizyczne	14/39 (36%)
Funkcjonowanie w rolach życiowych	17/39 (44%)
Funkcjonowanie poznawcze	10/39 (26%)
Funkcjonowanie społeczne	15/39 (39%)

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

Wykres 12.

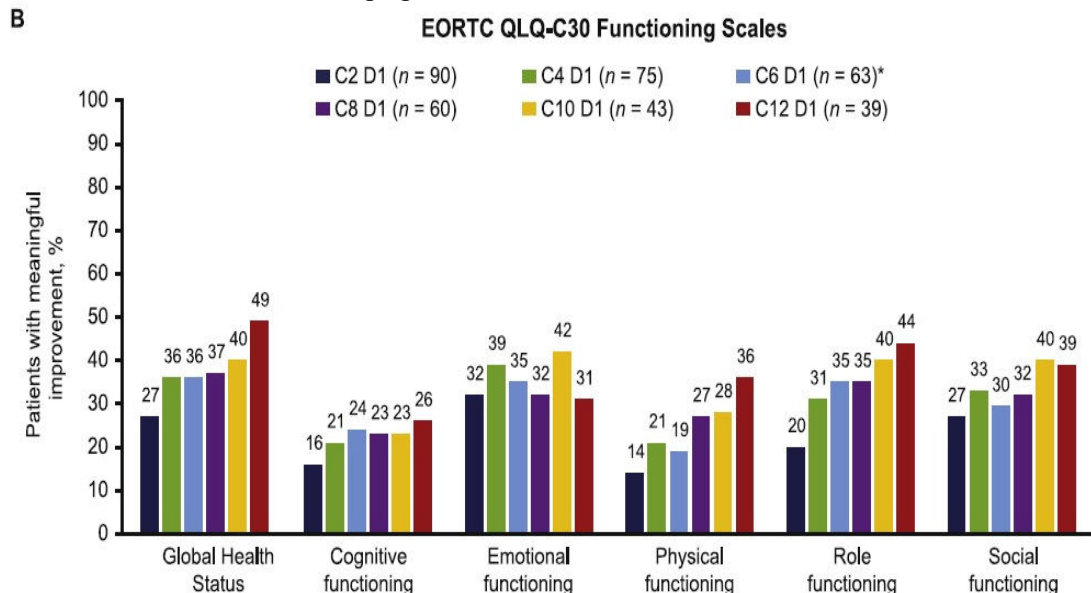
Odsetek pacjentów leczonych teklistamabem w ramach badania II fazy MajesTEC-1, u których wystąpiła klinicznie istotna poprawa w domenach objawowych ocenianych kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 względem wartości początkowej



Istotna poprawa zdefiniowana jako ≥ 10 -punktowe zmniejszenie w stosunku do wartości wyjściowej dla skal objawów i ≥ 10 . Pomiar wykonany w 12. cyklu leczenia.
Źródło grafiki: Martin 2023.

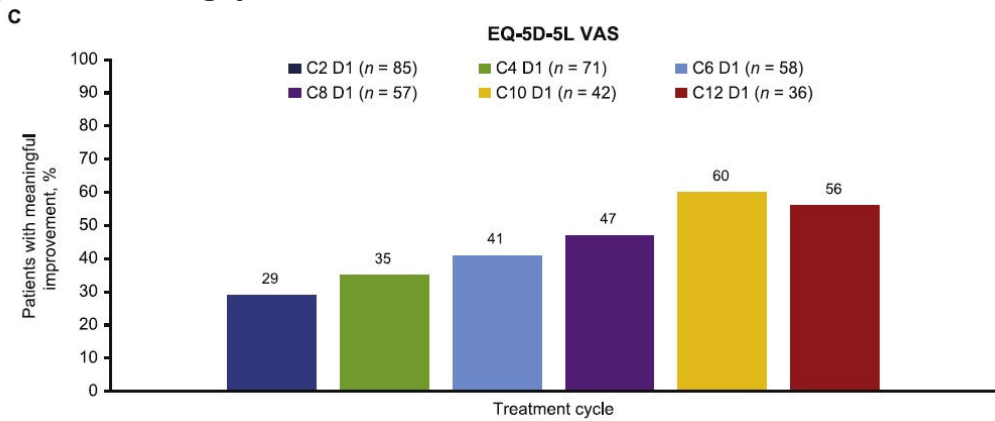
Wykres 13.

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



Istotna poprawa zdefiniowana jako ≥ 10 -punktowe zmniejszenie w stosunku do wartości wyjściowej dla skal objawów i ≥ 10 . Pomiar wykonany w 12. cyklu leczenia.
Źródło grafiki: Martin 2023.

Wykres 14.
Odsetek pacjentów leczonych teklistamabem w ramach badania II fazy MajesTEC-1, u których wystąpiła klinicznie istotna poprawa jakości życia ocenianej kwestionariuszem EQ-5D-5L VAS względne wartości



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

Źródło grafiki: Martin 2023.