



## Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### **Blenrep (belantamab mafodotin) we wskazaniu: szpiczak mnogi u pacjentów po co najmniej czterech liniach leczenia (ICD-10 C90.0)**

Opracowanie analityczne **oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego**

**004/2020**

Data ukończenia: 19.02.2021

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AE</b>	Zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i> )
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>alloHSCT</b>	Allogeniczne przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. <i>Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant</i> )
<b>ATC</b>	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
<b>Auto-HSCT</b>	Autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>autologous hematopoietic stem cells transplantations</i> )
<b>BCMA</b>	Antygen dojrzewania komórek B (ang. <i>B Cell Maturation Antigen</i> )
<b>BIP</b>	Biuletyn Informacji Publicznej
<b>BSC</b>	Najlepsza opieka podtrzymująca (ang. <i>Best Supportive Care</i> )
<b>CADTH</b>	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
<b>CBR</b>	Odsetek korzyści klinicznej (ang. <i>clinical benefit rate</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>CR</b>	Odpowiedź całkowita (ang. <i>Complete Response</i> )
<b>DALY</b>	Lata życia skorygowane niesprawnością (ang. <i>Disability Adjusted Life-Years</i> )
<b>DoR</b>	Czas trwania odpowiedzi (ang. <i>Duration of response</i> )
<b>DW</b>	Współczynnik wagowy choroby (ang. <i>Disability Weight</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EPAR</b>	Raport EMA (ang. <i>European Public Assessment Report</i> )
<b>ESMO</b>	Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> )
<b>EUR</b>	Euro – nazwa waluty wprowadzonej w większości państw Unii Europejskiej
<b>G-BA</b>	<i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i>
<b>GBD</b>	<i>Global Burden of Disease</i>
<b>HAS</b>	<i>Haute Autorité de Santé</i>
<b>HRQoL</b>	Jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>Health-Related Quality of Life</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, <i>ICD-10-CM International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> , wykorzystywana przez NFZ
<b>IMWG</b>	Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Szpiczaka (ang. <i>International Myeloma Working Group</i> )
<b>IQWiG</b>	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> (ang. <i>Institute for Quality and Efficiency in Health Care</i> )
<b>IRC</b>	Niezależna Komisja Oceny Odpowiedzi (ang. <i>Independent Response Committee</i> )
<b>ISS</b>	Międzynarodowy System Oceny Zaawansowania Klinicznego (ang. <i>International Staging System</i> )
<b>ITT</b>	Analiza zgodna z intencją leczenia (ang. <i>Intention To Treat Analysis</i> )
<b>Komparator</b>	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142)
<b>LZ</b>	Lecznictwo zamknięte

<b>MM</b>	Szpiczak mnogi (ang. <i>multiple myeloma</i> )
<b>MR</b>	Minimalna odpowiedź (ang. <i>minimal response</i> )
<b>MRD</b>	Choroba resztkowa (ang. <i>minimal residual disease</i> )
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCCN</b>	<i>The National Comprehensive Cancer Network</i>
<b>NCI-CTCAE</b>	<i>National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria for Adverse Events</i>
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>NR</b>	Nie osiągnięto (ang. <i>not reached</i> )
<b>ORR</b>	Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ang. <i>overall response rate</i> )
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite (ang. <i>Overall Survival</i> )
<b>PCM</b>	Szpiczak plazmocytowy (ang. <i>plasma cell myeloma</i> )
<b>PD</b>	Progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i> )
<b>PFS</b>	Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>Progression-Free Survival</i> )
<b>PGSz</b>	Polska Grupa Szpiczakowa
<b>PI</b>	Inhibitor proteasomów (ang. <i>proteasome inhibitor</i> )
<b>PR</b>	Odpowiedź częściowa (ang. <i>Partial Remission</i> )
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>QALY</b>	Lata życia skorygowane jakością (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i> )
<b>QALYG</b>	Dodatkowe lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality-Adjusted Life Years Gained</i> )
<b>RCT</b>	Randomizowane kontrolowane badania kliniczne (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
<b>RDTL</b>	Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych
<b>Rpz</b>	Kategoria dostępności produktu leczniczego: wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania
<b>SAE</b>	ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i> )
<b>sCR</b>	Rygorystyczna odpowiedź (remisja) całkowita (ang. <i>stringent complete remission</i> )
<b>Skala ECOG</b>	skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
<b>SMC</b>	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
<b>TLV</b>	<i>Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket</i>
<b>TTBR</b>	Czas do uzyskania najlepszej odpowiedzi (ang. <i>time to best response</i> )
<b>TTP</b>	Czas do progresji choroby (ang. <i>time to progression</i> )
<b>TTR</b>	Czas do uzyskania odpowiedzi (ang. <i>time to response</i> )
<b>VGPR</b>	Bardzo dobra odpowiedź (remisja) częściowa (ang. <i>very good partial remission</i> )
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.
<b>YLL</b>	Utracone lata życia (ang. <i>Years of Life Lost</i> )

---

# 1 SPIS TREŚCI

Wykaz wybranych skrótów .....	2
<b>1 SPIS TREŚCI.....</b>	<b>4</b>
<b>2 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE.....</b>	<b>6</b>
<b>3 PRZEDMIOT ANALIZY.....</b>	<b>10</b>
<b>4 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ .....</b>	<b>11</b>
4.1. Zdefiniowanie stanu klinicznego .....	11
<i>Informacje ogólne</i> .....	12
<i>Kryteria populacji docelowej</i> .....	12
<i>Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)</i> .....	14
4.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej .....	15
4.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT.....	19
4.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.....	21
Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych .....	21
Dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej.....	22
4.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej .....	23
<b>5 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ .....</b>	<b>25</b>
5.3 Szacowanie wielkości populacji .....	25
5.4 Podsumowanie szacowania populacji .....	25
<b>6 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH.....</b>	<b>26</b>
6.1. Opis badań rejestracyjnych leku .....	26
Opis komparatora .....	30
Punkty końcowe: .....	30
Ocena innych elementów jakości badania .....	30
Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania .....	31
Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania .....	31
6.2. Podsumowanie jakości materiału dowodowego .....	31
<b>7. OCENA SIŁY INTERWENCJI .....</b>	<b>32</b>
7.1. Ocena skuteczności klinicznej .....	32
7.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania.....	38
7.3. Podsumowanie siły interwencji .....	40
<b>8. OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI .....</b>	<b>41</b>
8.1. Model farmakoekonomiczny .....	41
8.1.1. Analiza kliniczna .....	41
8.1.2. Analiza ekonomiczna.....	43
8.2. Oszacowanie kosztów terapii i komparatora .....	43
8.3. Wyniki.....	44
8.3.1. Analiza kliniczna .....	44
8.3.1. Analiza ekonomiczna.....	46

---

<b>9. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA.....</b>	<b>47</b>
9.3. Niepewność metodyki materiału dowodowego.....	47
9.4. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich ( <i>transferability</i> ) .....	47
9.5. Niepewność założeń modelu ekonomicznego.....	47
Ocena niepewności statystycznej.....	47
9.6. Przegląd opublikowanych analiz HTA .....	49
9.7. Przegląd rekomendacji refundacyjnych .....	50
<b>10. ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH .....</b>	<b>52</b>
<b>11. PIŚMIENNICTWO .....</b>	<b>55</b>
<b>12. ZAŁĄCZNIKI .....</b>	<b>57</b>
12.1. Cennik technologii lekowych.....	57
12.2. Fragmenty EPAR dotyczące stanu klinicznego .....	57

---

## 2 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

### CHARAKTERYSTYKA TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

Produkt leczniczy Blenrep (belantamab mafodotin) jest lekiem przeciwnowotworowym z grupy przeciwciał monoklonalnych (kod ATC: L01XC39). Lek został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Posiada status leku sierocego.

Wskazaniem do stosowania leku Blenrep jest monoterapia szpiczaka mnogiego u dorosłych pacjentów, którzy wcześniej otrzymali co najmniej cztery schematy leczenia, których choroba jest oporna na co najmniej jeden inhibitor proteasomów, jeden lek immunomodulujący i przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko CD38, i u których wystąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu.

Zalecane dawkowanie zakłada podawanie 2,5 mg/kg mc. belantamabu mafodotinu w postaci infuzji dożylniej co 3 tygodnie, do momentu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

W międzynarodowej klasyfikacji rozpoznań ICD-10 szpiczak mnogi jest klasyfikowany pod kodem: C.90.0.

### OCENA POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Choroba dotyczy głównie osób starszych, z medianą wieku rozpoznania 65–70 lat. Przebieg kliniczny szpiczaka mnogiego charakteryzuje się naprzemiennymi okresami remisji uzyskiwanymi za pomocą chemioterapii i nawrotów. W grupie pacjentów potrójnie opornych (ang. triple-class refractory), obejmującej pacjentów z chorobą oporną na co najmniej 1 inhibitor proteasomu, 1 lek immunomodulujący i przeciwciało monoklonalne przeciwko CD38 (zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym), istnieją ograniczone możliwości leczenia, a mediana całkowitego przeżycia wynosi około 3-5 miesięcy.

Choroba wiąże się z postępującą utratą jakości życia i prowadzi do przedwczesnego zgonu pomimo stosowanego obecnie leczenia. Według danych GBD 2019, w terminalnej fazie choroby średnia waga niepełnosprawności wynosi 0,540 (95% CI: 0,377–0,687). Zgodnie z danymi GBD dla wskazania szerszego niż oceniane (szpiczak mnogi) utracone lata życia (ang. years of life lost, YLLs), współczynnik na 100 tys. oszacowano na ogółem 81,93 (95%CI: 51,39; 100,83), u kobiet 71,13 (95%CI: 41,77; 92,66), natomiast u mężczyzn 93,43 (95%CI: 49,50; 123,34).

Odnaleziono 4 dokumenty opisujące postępowanie w kolejnych liniach leczenia szpiczaka mnogiego, polskie wytyczne PTOK 2020 i PGSz 2018/2019, europejskie wytyczne ESMO 2021 oraz amerykańskie wytyczne NCCN 2021. Spośród wymienionych, wytyczne amerykańskie oraz europejskie powstały po dopuszczeniu do obrotu produktu leczniczego Blenrep, uwzględniają one zastosowanie belantamabu mafodotinu w terapii szpiczaka.

Wszystkie z odnalezionych dokumentów podają zalecane schematy leczenia w przypadku chorych z nawrotowym/ opornym szpiczakiem mnogim (kolejne linie leczenia), bez szczegółowego wskazania postępowania w poszczególnych liniach. Wytyczne NCCN podają, że wybór odpowiedniego schematu leczenia powinien być oparty na kontekście klinicznym nawrotu. Dopuszczają również ponowne zastosowanie schematu stosowanego wcześniej. Wśród preferowanych schematów leczenia podano dziewięć schematów trójlekowych (inhibitor proteasomu + lek immunomodulujący + deksametazon lub przeciwciało monoklonalne + inhibitor proteasomu/ lek immunomodulujący + deksametazon), a spośród nich dla siedmiu kategorii dowodów określono jako najwyższą możliwą (pierwszą). Wśród innych rekomendowanych schematów wymieniono m. in. zastosowanie belantamabu mafodotinu w zakresie zarejestrowanego wskazania. Wytyczne ESMO 2021 podają, że u pacjentów potrójnie opornych zalecana jest terapia selineksorem w skojarzeniu z deksametazonem lub monoterapia belantamabem mafodotinu, o ile leczenie jest dostępne. Oczekiwane są wyniki badań III fazy dla melflufenu, przeciwciała aktywujące limfocyty T (ang. T-cell engagers, TCEs) oraz CAR-T w populacji pacjentów potrójnie opornych.

Żaden z pozostałych odnalezionych dokumentów nie odnosi się wprost do kwestii pacjentów opornych na co najmniej jeden inhibitor proteasomów, jeden lek immunomodulujący i przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko CD38. PGSz zaleca, aby wybór sposobu leczenia nawrotu powinien być dokonany z uwzględnieniem czynników takich jak przebyte leczenie i jego skuteczność, czasu utrzymywania się odpowiedzi na ostatnie leczenie, toksyczne następstwa leczenia, stan biologiczny chorego, wiek, choroby współistniejące, wydolność nerek i szpiku oraz preferencje pacjenta. Do leczenia nawrotu należy wybrać lek nowej generacji alternatywny w stosunku do uprzednich linii leczenia i co do zasady w układzie wielolekowym z deksametazonem +/- cytostatykiem, o ile nie ma przeciwwskazań. Wytyczne PTOK po wyczerpaniu innych opcji leczenia zalecają postępowanie paliatywne (radioterapia lub długotrwałe stosowanie małych dawek cyklofosfamidu z prednizonem).

---

Wszystkie z odnalezionych wytycznych zalecają, aby pacjentom z nawrotowym/ opornym szpiczakiem mnogim proponować udział w badaniach klinicznych.

Według Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21.12.2020r. w leczeniu szpiczaka plazmocytowego aktualnie refundowane są następujące substancje czynne: w ramach refundacji aptecznej m.in. prednizon, deksametazon, cyklofosfamid; w ramach programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD10 C90.0)”, biorąc pod uwagę kryteria uczestnictwa w programie lekowym, u pacjentów ze szpiczakiem mnogim po co najmniej 4 schematach leczenia, możliwe jest zastosowanie schematów: lenalidomid/ pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem. W ramach chemioterapii: siarczan bleomycyny, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna pegylowana, epirubicyna, etopozyd, ifosfamid, winkrystyna, chlorowodorek bendamustyny, pleryksafor oraz bortezomib; w ramach importu docelowego: talidomid.

Pacjenci po wyczerpaniu innych opcji leczenia, poza rekomendowaną przez PTOK 2020 i refundowaną terapią paliatywną (cyklofosfamid z prednizonem), mają zapewnione najlepsze leczenie podtrzymujące, obejmujące leki przeznaczone do lecznictwa zamkniętego (LZ) i inne wykorzystywane rutynowo w ramach praktyki szpitalnej.

Produkt leczniczy Blenrep nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji. AOTMiT wielokrotnie oceniała terapie w szpiczaku mnogim, ale tylko jedno ze zleceń Ministra Zdrowia dotyczyło populacji w ocenianym stanie klinicznym. Było to zlecenie nr 175/2019 dotyczące ratunkowego dostępu do technologii lekowej (karfilzomibu) dla pacjentów, u których nieskuteczne było zastosowanie co najmniej 1 leku immunomodulującego, 1 inhibitora proteasomów oraz przeciwciała monoklonalnego przeciwko CD38. Zdaniem ekspertów, technologią medyczną uważaną za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu jest *Kyprolis (karfilzomib) oraz możliwe, że wszelkie inne, ale nowsze i jeszcze nie dostępne w Polsce (niektóre w Europie), we wskazaniu i stanie pacjenta po wyczerpaniu wszystkich możliwych terapii finansowanych ze środków publicznych*. Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji uznali refundację za zasadną, z uwagi na wyczerpanie wszystkich dostępnych możliwości terapeutycznych.

## **WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ**

Szpiczak mnogi stanowi około 1% wszystkich nowotworów występujących u ludzi oraz 10–15% nowotworów hematologicznych.

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów, w Polsce w 2018 r. ogółem zarejestrowano 1583 nowych zachorowań na szpiczaka mnogiego i inne nowotwory z komórek plazmatycznych (wg ICD-10: C90), zachorowalność wyniosła 4,12/100 tys. Zachorowalność wśród kobiet wyniosła 4,06/ 100 tys. (odnotowano 806 nowych zachorowań), a wśród mężczyzn 4,18/ 100 tys. (odnotowano 777 nowych zachorowań).

Według danych Global Burden of Disease, chorobowość ogółem w 2019 r. w Polsce wyniosła 2 927, wśród kobiet wyniosła 1 577, a wśród mężczyzn 1 349.

Nie odnaleziono wiarygodnych danych dotyczących liczebności populacji pacjentów, spełniających kryteria rejestracyjne. W raporcie do zlecenia MZ nr 175/2019 dotyczącym ratunkowego dostępu do technologii lekowej (karfilzomibu) dla pacjentów, u których nieskuteczne było zastosowanie co najmniej 1 leku immunomodulującego (lenalidomid, pomalidomid), 1 inhibitora proteasomów (bortezomib) oraz przeciwciała monoklonalnego przeciwko CD38 (daratumumab), czyli w populacji odpowiadającej populacji docelowej dla leku Blenrep, liczebność populacji przyjęto na podstawie opinii eksperta jako 5-20 osób rocznie. Podmiot odpowiedzialny dla produktu leczniczego Blenrep w Niemczech, w złożonej na potrzeby procesu refundacyjnego ocenie kosztów terapii oszacował liczebność populacji docelowej z dużą niepewnością na 184-567 osób rocznie, co mogłoby sugerować około 84-259 pacjentów w Polsce.

## **JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH**

Badanie rejestracyjne DREAMM-2 było prospektywnym, randomizowanym, dwuramiennym badaniem klinicznym II fazy prowadzonym w trybie otwartym, porównującym belantamab mafodotin w postaci infuzji dożylnych co trzy tygodnie, aż do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności w dawce 2,5 mg/kg masy ciała lub 3,4 mg/kg masy ciała w zależności od grupy badanej u dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy wcześniej otrzymali co najmniej 3 schematy leczenia i którzy wykazywali oporność na lek immunomodulujący, inhibitor proteasomów i przeciwciała skierowane przeciwko CD38 pojedynczo i w skojarzeniu.

Czas trwania badania zaplanowano w protokole do 48 tygodni, jednakże lek został warunkowo dopuszczony do obrotu przed uzyskaniem końcowych wyników (EMA zobowiązała podmiot odpowiedzialny do przedstawienia końcowych wyników badania DREAMM-2).



---

Przyjęte punkty końcowe odnosiły się m. in. do przeżycia całkowitego (OS stanowił drugorzędowy punkt końcowy), jakości życia, czasu do progresji choroby (PFS), odpowiedzi na leczenie, czasu trwania odpowiedzi (DoR), odsetka osób bez choroby resztkowej (MRD) oraz profilu bezpieczeństwa.

Jakość badania rejestracyjnego, DREAMM-2, analitycy Agencji ocenili za pomocą skali NICE dla badań jednoramiennych, przyznając 7 punktów na 8 możliwych. Odjęto 1 punkt za brak stwierdzenia w opisie badania, że pacjenci byli włączani kolejno.

Główne ograniczenia badania wskazane przez Europejską Agencję Leków (EMA) dotyczyły braku grupy kontrolnej z aktywnym komparatorem oraz przyjęty pierwszy rzędowy punkt końcowy (ORR), na podstawie którego trudno udowodnić korzyść kliniczną (wpływ na przeżycie całkowite lub poprawę jakości życia). Z uwagi na brak alternatywnego leczenia w ocenianej populacji, EMA zaakceptowała powyższe ograniczenia.

Francuska Agencja HAS wśród pozostałych ograniczeń badania wymienia niewielką liczbę pacjentów, krótki czas obserwacji oraz wynikającą z tego niepewność trwałości uzyskanych wyników, brak wiarygodnych danych dotyczących jakości życia oraz krótki okres oceny bezpieczeństwa zwłaszcza w kontekście powikłań ocznych (keratopatie wymagające odpowiedniego monitorowania i reakcji na wlew).

### **OCENA SIŁY INTERWENCJI**

Mediana przeżycia całkowitego (OS) w ocenianej populacji wyniosła 13,7 mies. (95% CI: 9,9 do wartości nie zmierzonej).

Wpływ interwencji na zależną od zdrowia jakość życia pacjentów oceniano za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz EORTC QLQ-MY20. Uzyskane za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 wyniki wskazują, że ocena ogólnego stanu zdrowia/ jakości życia w większości punktów czasowych była gorsza niż wyjściowo (największa zmiana w 25. tygodniu obserwacji:  $-4,4 \pm 16,52$  w stosunku do wartości wyjściowej). Pacjenci raportowali lepszą jakość życia w większości punktów czasowych w zakresie 4 skal funkcjonowania: funkcjonowania fizycznego, funkcjonowania w rolach społecznych i w pracy, funkcjonowania emocjonalnego oraz funkcjonowania poznawczego. Dodatkowo, pacjenci w większości punktów czasowych ocenili, że terapia miała korzystny wpływ na składowe choroby takie jak: odczuwanie duszności, bezsenność i trudności finansowe. Pogorszenie jakości życia zależnej od zdrowia w większości punktów czasowych pacjenci raportowali w skali funkcjonowania społecznego, a także w skalach objawów: ból oraz nudności/ wymioty. Dla pozostałych parametrów uzyskane w kolejnych punktach czasowych wyniki cechowały się zmiennością.

Wyniki uzyskane za pomocą kwestionariusza specyficznego dla pacjentów ze szpiczakiem mnogim, EORTC QLQ-MY20, wskazują, że pacjenci w większości punktów czasowych zaraportowali korzystny wpływ terapii na postrzeganie perspektyw na przyszłość (największa zmiana w 37. tygodniu obserwacji:  $14,8 \pm 23,13$  w stosunku do wartości wyjściowej), wyglądu ciała (największa zmiana w 25. tygodniu obserwacji:  $7,4 \pm 24,40$  w stosunku do wartości wyjściowej) oraz występowanie objawów choroby (największa zmiana w 31. tygodniu obserwacji:  $-3,0 \pm 11,75$  w stosunku do wartości wyjściowej), a pogorszenie jakości życia w zakresie występowania działań niepożądanych terapii (największa zmiana w 25. tygodniu obserwacji:  $3,7 \pm 8,48$  w stosunku do wartości wyjściowej).

Mediana PFS na podstawie oceny niezależnego komitetu wyniosła 2,9 mies. (95% CI: 0,9; wartość nieoszacowana). Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji (PFS) co najmniej 6 miesięcy u pacjentów stosujących zarejestrowaną dawkę leku (2,5 mg/ kg masy ciała) wyniosło 0,32 (95% CI: 0,22; 0,42).

W badaniu DREAMM-2 osiągnięto zakładaną w projekcie badania wielkość efektu dla pierwszorzędnego punktu końcowego. Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) w grupie pacjentów otrzymujących dawkowanie zarejestrowane w ChPL wyniósł 32% (95% CI: 22, 44).

W badaniu rejestracyjnym dla leku Blenrep (DREAMM-2) mediana czasu ekspozycji na leczenie wyniosła 9 tyg. (zakres: 2-75), mediana liczby cykli leczenia wyniosła 3 (zakres: 1-17).

Najczęściej obserwowanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były zapalenie płuc (7%), gorączka (7%) i reakcje związane z infuzją (3%). Trwałe przerwanie leczenia w związku z działaniami niepożądanymi nastąpiło u 9% pacjentów otrzymujących Blenrep, przy czym u 3% związane było to działaniami niepożądanymi dotyczącymi oka.

### **OCENA FARMAKOEKONOMICZNA**

Średnią cenę 1 mg substancji czynnej przyjęto w wysokości 314,93 PLN. Roczny koszt terapii 1 pacjenta oszacowano na 936 931 PLN.

Analiza niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej dotyczy populacji w wieku 64 lat (wartość przyjęta na podstawie średniej wieku pacjentów w badaniu rejestracyjnym), dla której przewidywane lata życia wynoszą 19,15 lat.



---

Przewidywane lata życia w przypadku stosowania ocenianego leku oszacowano na 1,85 roku, a dla pacjentów w grupie komparatora – na 0,48 roku. UN oszacowano jako utracone lata życia spowodowane chorobą, które przy stosowaniu komparatora wynoszą 18,67 lat. Utracone lata życia przy stosowaniu ocenianej technologii wynoszą 17,30 lat.

Oszacowano, że dzięki zastosowaniu ocenianej interwencji pacjent zyska ok. 7% przewidywanej dla populacji generalnej długości życia.

Oszacowany oczekiwany inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia (LYG) wyniósł 0,40 LYG w horyzoncie badania i 1,37 LYG w horyzoncie dożywoćnim.

Średni roczny koszt terapii lekiem Blenrep oszacowano na 936 931 PLN. Dodatkowe obliczenia wykonano przyjmując 80% i 120% tej wartości.

Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER wyniósł: 1,9 mln PLN/LYG w horyzoncie badania i 1,3 mln PLN/LYG w horyzoncie dożywoćnim, przekraczając próg opłacalności kosztowej odpowiednio o ok. 13 i 8 razy.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono dla różnych wariantów inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów. Oszacowana wartość współczynnika efektywności kosztów dla stałego efektu zdrowotnego przy zmianie kosztów mieści się w zakresie 1,6 mln–2,3 mln PLN/LYG w horyzoncie badania oraz 1 mln–1,5 mln PLN/LYG w horyzoncie dożywoćni i przekracza aktualny próg efektywności kosztowej 7–15 razy.

Oszacowana wartość oczekiwanego współczynnika efektywności kosztów dla stałego kosztu przy zmianie efektów zdrowotnych wyniósł ok. 2 mln PLN/LYG w horyzoncie badania (przekraczając próg efektywności kosztowej trzynastokrotnie) i ok. 1,3 mln PLN/LYG w horyzoncie dożywoćnim, przekraczając próg ośmiokrotnie.

Aby oceniana technologia mogła zostać uznana za efektywną kosztowo, jej cena powinna stanowić ok. 12% ceny rynkowej.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację refundacyjną dotyczącą finansowania leku Blenrep. Francuska Agencja HAS w grudniu 2020 r. wydała wstępną pozytywną rekomendację refundacyjną dla leku Blenrep w zakresie zarejestrowanego wskazania. HAS dokona ponownej oceny leku po zakończeniu badania rejestracyjnego DREAMM-2.

Odnaleziono również informację o 2 toczących się aktualnie procesach oceny produktu leczniczego Blenrep, w Niemczech oraz w Szwecji.

Nie odnaleziono pełnych analiz HTA dla leku Blenrep, a jedynie 1 ocenę kosztów terapii dla leku Blenrep, przedłożoną przez podmiot odpowiedzialny w Niemczech. Przyjęto, że pacjent przyjmie 17 cykli leczenia w ciągu roku, łącznie zużywając 34 fiołki leku Blenrep. Wśród ograniczeń tego założenia podano, że takie założenie jest mało realistyczne, z uwagi na nie uwzględnienie możliwości przerwania terapii, jednak przyjęto ten wariant w oszacowaniach. Koszt zakupu 1 fiołki został przyjęty w wysokości 8 068,82 EUR (80,69 EUR /mg substancji czynnej). Roczny koszt terapii lekiem Blenrep przypadający na 1 pacjenta obliczono jako 34 x 8 068,82 = 274 339,76 EUR.

Liczebność populacji docelowej z dużą niepewnością oszacowano na 184-567 osób rocznie. Roczny koszt zakupu leku Blenrep w całej populacji oszacowano na 51 036 077,72 – 157 470 113,33 EUR.

## **OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA**

Lek został zarejestrowany na podstawie niepełnych wyników pochodzących z badania klinicznego II fazy DREAMM-2, bez aktywnego komparatora. Wątpliwości organu rejestracyjnego budził przyjęty pierwszorzędowy punkt końcowy, którym był całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) oraz jego znaczenie kliniczne.

Produkt leczniczy Blenrep został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego.

Należy wskazać również na pozostałe ograniczenia badania rejestracyjnego jak niewielka liczba pacjentów, krótki okres obserwacji oraz wynikającą z tego niepewność trwałości uzyskanych wyników, brak wiarygodnych danych dotyczących jakości życia oraz krótki okres oceny bezpieczeństwa.

### 3 PRZEDMIOT ANALIZY

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę ocenianego produktu leczniczego.

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie</b>	Blenrep 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiolka
<b>Substancja czynna</b>	Belantamab mafodotin
<b>Oceniane wskazanie</b>	ICD-10: C90.0 - Szpiczak mnogi W monoterapii szpiczaka mnogiego u dorosłych pacjentów, którzy wcześniej otrzymali co najmniej cztery schematy leczenia, których choroba jest oporna na co najmniej jeden inhibitor proteasomów, jeden lek immunomodulujący i przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko CD38, i u których wystąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu.
<b>Pozostałe zarejestrowane wskazania</b>	Brak
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Lek otrzymał warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. Zostało ono przyznane w interesie zdrowia publicznego, ponieważ lek jest odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę medyczną, a korzyści wynikające z natychmiastowej dostępności przewyższają ryzyko wynikające z mniej obszernych danych klinicznych niż zwykle są wymagane. Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania.
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka to 2,5 mg/kg mc. produktu BLENREP podawane w postaci infuzji dożylną co 3 tygodnie. Zaleca się, aby kontynuować leczenie do momentu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.
<b>Droga podania</b>	Dożylna
<b>Mechanizm działania</b>	Belantamab mafodotin jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1k skoniugowanym z produktem cytotoksycznym, maleimidokaproilo-monometylo-aurystatyną F (mcMMAF). Belantamab mafodotin wiąże się z antygenem dojrzewania komórek B (ang. B cell maturation antigen, BCMA) na powierzchni komórki i szybko ulega internalizacji. Wewnątrz komórki nowotworowej uwalniany jest produkt cytotoksyczny, który zakłóca funkcjonowanie sieci mikrotubul, prowadząc do zatrzymania cyklu komórkowego i do apoptozy. Przeciwciało zwiększa rekrutację i aktywację komórek efektorowych, zabija komórki guza poprzez zależną od przeciwciała cytotoksyczność komórkową i fagocytozę. Apoptozie indukowanej przez belantamab mafodotin towarzyszą markery immunogennej śmierci komórki, które mogą wspomagać adaptacyjną odpowiedź immunologiczną na komórki nowotworu.
<b>Grupa ATC</b>	L01XC39; leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
<b>Status leku sierocego</b>	Decyzja wykonawcza KE z dnia 16.10.2017 r. na mocy rozporządzenia (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady (nr decyzji: EU/3/17/1925).
<b>Data dopuszczenia do obrotu</b>	25.08.2020, numer pozwolenia: EU/1/20/1474/001
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	GlaxoSmithKline (Ireland) Limited 12 Riverwalk, Citywest Business Campus Dublin 24 Irlandia

Źródło: ChPL Blenrep, EPAR Blenrep, Blenrep status leku sierocego

## 4 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

### 4.1. Zdefiniowanie stanu klinicznego

#### Definicja

Szpiczak mnogi (ang. multiple myeloma, MM), zwany również szpiczakiem plazmocytowym (ang. plasma cell myeloma, PCM) jest najczęstszym nowotworem wywodzącym się z komórek plazmatycznych.

Główne objawy kliniczne PCM są konsekwencją naciekania szpiku kostnego lub innych tkanek przez klonalne plazmocyty, produkcji monoklonalnego białka immunoglobulinowego (tzw. białka M) oraz uwalniania cytokin stymulujących osteolizę. Przebieg kliniczny PCM charakteryzuje się naprzemiennymi okresami remisji uzyskiwanymi za pomocą chemioterapii i nawrotów. Mimo wrażliwości klonalnych plazmocytołów na wiele różnych leków cytotoksycznych uzyskiwane odpowiedzi mają charakter przejściowy i są coraz krótsze w kolejnych liniach leczenia. Z tego powodu PCM pozostaje nowotworem nieuleczalnym u znacznej większości chorych.

Klasyfikacja ICD 10: C90.0 - szpiczak mnogi

#### Epidemiologia

PTOK 2020 podaje, że szpiczak plazmocytowy stanowi około 1% wszystkich nowotworów występujących u ludzi oraz 10–15% nowotworów hematologicznych. Współczynnik zachorowalności na MM w Europie wynosi 5,5/100 tys. osób rocznie. W Polsce według danych rejestrowych stwierdza się ponad 1500 nowych zachorowań na MM rocznie, jednak liczba ta jest prawdopodobnie niedoszacowana. Choroba dotyczy głównie osób starszych z medianą wieku rozpoznania 65–70 lat. Zachorowania poniżej 50. roku życia stanowią mniej niż 10% wszystkich przypadków. Ryzyko wystąpienia MM jest około 1,2–1,5-krotnie większe u mężczyzn.

Według danych KRN, w Polsce w 2018 r. ogółem zarejestrowano 1583 nowych zachorowań na szpiczaka mnogiego i inne nowotwory z komórek plazmatycznych (wg ICD-10: C90), zachorowalność wyniosła 4,12/100 tys. Zachorowalność wśród kobiet wyniosła 4,06/100 tys. (odnotowano 806 nowych zachorowań), a wśród mężczyzn 4,18/100 tys. (odnotowano 777 nowych zachorowań). W tym samym roku wg danych KRN w Polsce z powodu szpiczaka mnogiego i innych nowotworów z komórek plazmatycznych odnotowano 1434 zgonów (umieralność 3,73/100 tys.). Zmarło 760 kobiet (umieralność 3,83/100 tys.) oraz 674 mężczyzn (umieralność 3,63/100 tys.).

Szacowaną w badaniu Global Burden of Disease (GBD) dla roku 2019 chorobowość z powodu szpiczaka plazmocytoowego w Polsce przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 2. Szacowana na podstawie danych GBD chorobowość

Parametr	Razem	Kobiety	Mężczyźni
<b>Chorobowość I. bezwzględne (zakres)</b>	2 926,56 (2 201,18; 3 561,60)	1 577,28 (1 111,86; 2 070,28)	1 349,28 (958,98; 1 750,14)
<b>Zgony I. bezwzględne (zakres)</b>	1,618,56 (1 184,51; 1 931,50)	817,04 (556,84; 1 039,12)	801,52 (559,33; 1 020,58)

Źródło: GBD 2019

Szpiczak występuje częściej u mężczyzn niż u kobiet oraz dwukrotnie częściej u osób rasy czarnej niż kaukaskiej. Nie występuje u dzieci i niezwykle rzadko rozpoznaje się go u osób poniżej 30. roku życia. Większość przypadków (90%) odnotowuje się u osób powyżej 50. roku życia.

#### Rokowanie

PTOK 2020 podaje, że objawowy szpiczak plazmocytowy jest obecnie nowotworem nieuleczalnym u większości chorych. Opracowanie procedury leczenia za pomocą wysokich dawek melfalanu wspomaganego auto-HSCT, a w jeszcze większym stopniu wprowadzenie do terapii nowych grup leków, w tym immunomodulujących (talidomid, lenalidomid, pomalidomid), inhibitorów proteasomu (bortezomib, karfilzomib, iksazomib), a ostatnio przeciwciał monoklonalnych (daratumumab, elotuzumab), umożliwiają znaczną i postępującą poprawę rokowania w objawowym szpiczaku mnogim. W ostatniej dekadzie dzięki zastosowaniu nowych leków uzyskano co najmniej podwojenie mediany czasu życia chorych, która obecnie kształtuje się na poziomie 5–7 lat. Należy jednak wziąć pod uwagę, że poprawa rokowania dotyczy przede wszystkim pacjentów z grupy standardowego ryzyka. [PTOK 2020, KRN 2021, GBD 2019, onkologia.org]

## Informacje ogólne

Na szpiczaka mnogiego chorują głównie osoby starsze po 60 r.ż. (z medianą wieku rozpoznania 65–70 lat). Według danych KRN, w Polsce w 2018 r. ogółem zarejestrowano 1583 nowe zachorowania na szpiczaka mnogiego i inne nowotwory z komórek plazmatycznych (wg ICD-10: C90), 806 wśród kobiet oraz 777 wśród mężczyzn oraz odnotowano 1434 zgonów, zmarło 760 kobiet i 674 mężczyzn.

Do prognozowania przebiegu choroby wykorzystuje się R-ISS (ang. Revised International Staging System for Multiple Myeloma). Pacjenci są klasyfikowani w momencie rozpoznania choroby według R-ISS, wieku, chorób współistniejących i możliwości zastosowania intensywnego leczenia.

Przebieg kliniczny PCM charakteryzuje się naprzemiennymi okresami remisji uzyskiwanymi za pomocą chemioterapii i nawrotów. Uzyskiwane odpowiedzi na leczenie mają charakter przejściowy i są coraz krótsze w kolejnych liniach leczenia. Z tego powodu PCM pozostaje nowotworem nieuleczalnym u znacznej większości chorych.

Szpiczak występuje częściej u mężczyzn niż u kobiet oraz dwukrotnie częściej u osób rasy czarnej niż kaukaskiej. Nie występuje u dzieci i niezwykle rzadko rozpoznaje się go u osób poniżej 30. roku życia. Większość przypadków (90%) odnotowuje się u osób powyżej 50. roku życia.

EPAR Blenrep podaje, że po dopuszczeniu do obrotu daratumumabu oraz stosowania go w terapiach skojarzonych we wcześniejszych liniach terapii spowodowało powstanie nowej populacji pacjentów, określanej jako pacjenci potrójnie oporni (ang. triple-class refractory), obejmującej pacjentów z chorobą oporną na co najmniej 1 inhibitor proteasomu, 1 lek immunomodulujący i przeciwciało monoklonalne przeciwko CD38. Ci pacjenci zazwyczaj byli eksponowani na wszystkie 5 leków wykazujących działanie jednoczynnikowe (w kombinacji lub bez glikokortykosteroidów), w tym bortezomib, karfilzomib, lenalidomid, pomalidomid i daratumumab. Większość z tych pacjentów otrzymywała już terapię środkami alkilującymi, innymi lekami przeciw MM, a także kilkoma cyklami glikokortykoidów, mają też liczne choroby współistniejące i otrzymują jednocześnie wiele leków. W tej grupie chorych istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna z uwagi na bardzo ograniczone możliwości leczenia oraz medianę całkowitego przeżycia wynoszącą około 3-5 miesięcy.

## Kryteria populacji docelowej

W tabeli poniżej przedstawiono zarejestrowane wskazanie leku Blenrep oraz kryteria kwalifikacji pacjentów w badaniu rejestracyjnym DREAMM-2.

**Tabela 3. Kryteria populacji docelowej według ChPL Blenrep oraz kryteria kwalifikacji pacjentów w badaniu rejestracyjnym**

Kryteria wg ChPL Blenrep	Kryteria kwalifikacji badania rejestracyjnego DREAMM-2
<p><u>Wskazania do stosowania</u></p> <p>Produkt Blenrep jest przeznaczony do stosowania w monoterapii szpiczaka mnogiego u dorosłych pacjentów, którzy wcześniej otrzymali co najmniej cztery schematy leczenia, których choroba jest oporna na co najmniej jeden inhibitor proteasomów, jeden lek immunomodulujący i przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko CD38, i u których wystąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu.</p> <p><u>Przeciwwskazania</u></p> <p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"><li>kobiety i mężczyźni w wieku <math>\geq 18</math> lat (w momencie podpisania świadomej zgody na udział w badaniu)</li><li>stan ogólny stan sprawności pacjenta ocenione w skali ECOG na 0-2</li><li>histologicznie lub cytologicznie potwierdzone rozpoznanie szpiczaka mnogiego według kryteriów IMGW</li></ol> <p>ORAZ</p> <p>a) wcześniej przebyte autologiczne przeszczepienie szpiku kostnego lub uznanie pacjenta za niekwalifikującego się do przeszczepienia</p> <p>ORAZ</p> <p>b) niepowodzenie co najmniej 3 wcześniej stosowanych schematów terapii szpiczaka, włączając przeciwciało skierowane przeciwko CD38 (np. daratumumab) w monoterapii lub w skojarzeniu oraz oporność na lek immunomodulujący (np. lenalidomid lub pomalidomid) i inhibitor proteasomów (np. bortezomib, iksazomib lub karfilzom b).</p> <p>Szpiczak oporny na leczenie został zdefiniowany jako brak odpowiedzi podczas terapii podstawowej lub ratunkowej lub progresja w ciągu 60 dni od ostatniej terapii.</p> <p>Choroba niereagująca na leczenie została zdefiniowana jako nieosiągnięcie przynajmniej minimalnej odpowiedzi lub progresja choroby podczas terapii.</p> <ol style="list-style-type: none"><li>Mierzalna choroba z co najmniej jednym z poniższych:<ul style="list-style-type: none"><li>Białko M w surowicy <math>\geq 0,5</math> g / dl (<math>\geq 5</math> g / l),</li><li>Białko M w moczu <math>\geq 200</math> mg / 24h,</li><li>Test wolnego łańcucha lekkiego w surowicy (FLC): poziom zaangażowanego FLC <math>\geq 10</math> mg / dl (<math>\geq 100</math> mg / l) i nieprawidłowy stosunek wolnych łańcuchów lekkich w surowicy (<math>&lt; 0,26</math> lub <math>&gt; 1,65</math>).</li></ul></li></ol>

Kryteria wg ChPL Blenrep	Kryteria kwalifikacji badania rejestracyjnego DREAMM-2
	<p>5. Uczestnicy z historią autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych kwalifikują się do udziału w badaniu, pod warunkiem spełnienia następujących kryteriów kwalifikacyjnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeszczepienie nastąpiło &gt; 100 dni przed włączeniem do badania,</li> <li>• brak aktywnych infekcji,</li> <li>• uczestnik spełnia pozostałe kryteria kwalifikacyjne określone w tym protokole.</li> </ul> <p>6. Prawidłowe funkcje narządów.</p> <p>7. Wszystkie objawy toksyczności związane z wcześniejszym leczeniem (zdefiniowane wg NCI-CTCAE, wersja 4.03), w momencie rejestracji muszą być stopnia ≤1, z wyjątkiem łysienia i neuropatii obwodowej (stopnia 2).</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Leczenie systemowe przeciw szpiczakowi w ciągu &lt;14 dni lub plazmafereza w ciągu 7 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku.</li> <li>2. Objawowa amyloidoza, aktywna polineuropatia, organomegalia, endokrynopatia, zespół białek szpiczaka i zmian skórnych (POEMS), aktywna białaczka plazmatyczna w czasie badania przesiewowego.</li> <li>3. Przebyte przeszczepienie allogenicznego komórek macierzystych.</li> <li>4. Obecna choroba nabłonka rogówki, z wyjątkiem łagodnej punktowej keratopatii.</li> <li>5. Zastosowanie badanego leku w ciągu 14 dni lub pięciu okresów półtrwania, w zależności od tego, który z nich jest krótszy, przed podaniem pierwszej dawki badanego leku. Terapia przeciwciałem monoklonalnym w okresie krótszym niż 30 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku. Wcześniejsza terapia celowana BCMA.</li> <li>6. Dowody czynnego krwawienia śluzówkowego lub wewnętrznego.</li> <li>7. Jakakolwiek poważna operacja w ciągu ostatnich czterech tygodni.</li> <li>8. Obecność czynnej choroby nerek (infekcja, konieczność dializy lub jakiegokolwiek inny stan, który może mieć wpływ na bezpieczeństwo uczestnika).</li> <li>9. Wszelkie poważne i / lub niestabilne istniejące wcześniej zaburzenia medyczne, psychiatryczne lub inne stany (w tym nieprawidłowości laboratoryjne), które mogą wpływać na bezpieczeństwo uczestnika, uzyskanie świadomej zgody lub przestrzeganie procedur badania.</li> <li>10. Obecna niestabilna choroba wątroby lub dróg żółciowych według oceny badacza określona przez obecność wodobrzusza, encefalopatii, koagulopatii, hipoa buminemii, żylaków przełyku lub żołądka, uporczywej żółtaczki lub marskości wątroby. Uwaga: Stabilna przewlekła choroba wątroby (w tym zespół Gilberta lub bezobjawowe kamienie żółciowe) lub złośliwe zajęcie wątroby i dróg żółciowych jest dopuszczalna, jeśli uczestnik spełnia inne kryteria wstępne.</li> <li>11. Wyklucza się nowotwory inne niż choroba będąca przedmiotem badania, z wyjątkiem wszelkich innych nowotworów złośliwych, od których uczestnik był wolny przez ponad 2 lata i, w opinii głównego badacza i monitora medycznego GSK, nie wpłyną one na ocenę efektu stosowania analizowanej w badaniu terapii na obecnie docelowo nowotwór złośliwy.</li> <li>12. Dowody ryzyka sercowo-naczyniowego, w tym którekolwiek z poniższych: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Odstęp QTcF <math>\geq 470</math> ms,</li> <li>b. Dowody na obecne klinicznie istotne niekontrolowane zaburzenia rytmu serca, w tym istotne klinicznie nieprawidłowości w EKG, takie jak blok przedsionkowo-komorowy II stopnia (typ II) lub III stopnia,</li> <li>c. Zawał mięśnia sercowego w wywiadzie, ostre zespoły wieńcowe (w tym niestabilna dławica piersiowa), angioplastyka wieńcowa lub stentowanie lub wszczepianie bajpasów w ciągu sześciu miesięcy od badania przesiewowego,</li> <li>d. Niewydolność serca klasy III lub IV, zgodnie z definicją systemu klasyfikacji NYHA,</li> <li>e. Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze.</li> </ol> </li> <li>13. Rozpoznana natychmiastowa lub opóźniona reakcja nadwrażliwości lub idiosynkrazja na leki chemicznie powiązane z badaną substancją aktywną lub którymkolwiek ze składników badanego leku.</li> <li>14. Ciąża lub karmienie piersią.</li> <li>15. Aktywna infekcja wymagająca leczenia antybiotykowego, przeciwwirusowego lub przeciwgrzybiczego.</li> <li>16. Znane zakażenie wirusem HIV.</li> <li>17. Obecność antygenu powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B (HBsAg) lub przeciwciała rdzeniowego wirusa zapalenia wątroby typu B (HBcAb) podczas badania przesiewowego lub w ciągu 3 miesięcy przed pierwszą dawką badanego leku.</li> <li>18. Dodatni wynik testu na obecność przeciwciał przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C lub dodatni wynik testu RNA na obecność wirusa zapalenia wątroby typu C podczas badań przesiewowych lub w ciągu 3 miesięcy przed pierwszą dawką badanego leku.</li> </ol>



Skróty: skala ECOG – skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group, IMGW – Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Szpiczaka Mnogiego (ang. International Myeloma Working Group), NCI-CTCAE – National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria for Adverse Events, BCMA – antygen dojrzewania komórek B (ang. B Cell Maturation Antigen)  
 Źródło: EPAR Blenrep

### Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)

Szpiczak mnogi wiąże się ze znacznym obciążeniem chorobą pacjentów. Pacjenci doświadczają różnych objawów i stanów chorobowych związanych z przebiegiem MM, w tym niewydolności nerek, niedokrwistości, zmęczenia, duszności wysiłkowej, bólu kości, złamań i niedoboru odporności/ nawracających infekcji. Pogorszenie jakości życia jest szczególnie widoczne u starszych, słabych pacjentów, którzy stanowią ok. 30% pacjentów z MM.

Zgodnie z przygotowanym przez Instytut Miar Zdrowia i Ewaluacji raportem dot. globalnego obciążenia chorobami (GBD, ang. Global Burden of Disease) w 2019 r. wagi niesprawności dla szpiczaka mnogiego zostały oszacowane w zależności od faz choroby i wynoszą od 0,288 dla nowo zdiagnozowanego MM do 0,540 dla terminalnej fazy MM. Średnie wagi niesprawności dla poszczególnych faz przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 4. Wagi niesprawności w poszczególnych fazach MM wg GBD 2019 (0 – pełne zdrowie, 1 – zgon)**

Faza choroby	Średnia waga niesprawności (95% CI)
Diagnoza i pierwsza faza terapii szpiczaka plazmocytoowego (ang. <i>diagnosis and primary therapy phase of multiple myeloma</i> )	0,288 (0,193; 0,399)
Faza przerzutowa szpiczaka plazmocytoowego (ang. <i>metastatic phase of multiple myeloma</i> )	0,451 (0,307; 0,600)
Terminalna/końcowa faza szpiczaka plazmocytoowego (ang. <i>terminal phase of multiple myeloma</i> )	0,540 (0,377; 0,687)
Kontrolowana faza szpiczaka plazmocytoowego (ang. <i>controlled phase of multiple myeloma</i> )	0,049 (0,031; 0,072)

Źródło: GBD 2019.

Przyjmując, że jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (HRQoL) jest odwrotnością wagi niesprawności stanu zdrowia, użyteczność dla MM może wynosić od 0,712 dla nowo zdiagnozowanego MM do 0,46 dla terminalnej fazy MM.

Według danych Global Burden of Disease (GBD) z 2019 r. wskaźniki dla szpiczaka plazmocytoowego w Polsce wynoszą:

- YLLs – utracone lata życia (ang. *years of life lost*), współczynnik na 100 tys.:
  - ogółem: 81,93 (95%CI: 51,39; 100,83) [procent: 0,41 (95%CI: 0,26; 0,45)];
  - kobiety: 71,13 (95%CI: 41,77; 92,66) [procent: 0,46 (95%CI: 0,28; 0,51)];
  - mężczyźni: 93,43 (95%CI: 49,50; 123,34) [procent: 0,37 (95%CI: 0,22; 0,42)].
- DALYs – lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. *disability adjusted life-years*), współczynnik na 100 tys.:
  - ogółem: 82,96 (95%CI: 52,12; 102,04) [procent: 0,25 (95%CI: 0,16; 0,30)];
  - kobiety: 72,11 (95%CI: 42,26; 93,95) [procent: 0,25 (95%CI: 0,15; 0,31)];
  - mężczyźni: 94,51 (95%CI: 50,23; 124,48) [procent: 0,25 (95%CI: 0,14; 0,30)].

W tabeli poniżej przedstawiono podstawowe parametry obciążenia stanem klinicznym w liczbach bezwzględnych.

**Tabela 5. Szacowana na podstawie danych GBD chorobowość oraz wskaźniki DALY, YLL, Polska, 2019 r.**

Parametr	Razem	Kobiety	Mężczyźni
<b>Chorobowość</b>	2 926,56	1 577,28	1 349,28
<b>I. bezwzględne (zakres)</b>	(2 201,18; 3 561,60)	(1 111,86; 2 070,28)	(958,98; 1 750,14)
<b>DALY</b>	33 948,34	16 121,75	17 826,58
<b>I. bezwzględne (zakres)</b>	(25 430,90; 40 397,50)	(11 386,41; 20 533,17)	(12 619,74; 22 898,99)
<b>YLL</b>	33 258,93	15 757,09	17 501,84
<b>I. bezwzględne (zakres)</b>	(24 918,84; 39 718,00)	(11 110,66; 20 127,88)	(12 406,32; 22 510,31)
<b>Zgony</b>	1,618,56	817,04	801,52
<b>I. bezwzględne (zakres)</b>	(1 184,51; 1 931,50)	(556,84; 1 039,12)	(559,33; 1 020,58)

Źródło: GBD 2019



## 4.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

W celu odnalezienia aktualnych rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy wcześniej otrzymali co najmniej cztery schematy leczenia, których choroba jest oporna na co najmniej jeden inhibitor proteasomów, jeden lek immunomodulujący i przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko CD38, i u których wystąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu, w dniu 08.01.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie przy zastosowaniu następujących słów kluczowych: „szpiczak mnogi”, „multiple myeloma”, „belantamab mafodotin”. Wyszukiwaniem objęto strony internetowe następujących agencji i organizacji:

- Polska Grupa Szpiczakowa, <https://hematoonkologia.pl/>,
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, <http://onkologia.zalaczenia.med.pl/>,
- European Society For Medical Oncology, <https://www.esmo.org/>,
- National Comprehensive Cancer Network, <https://www.nccn.org/>.

W dniu 19.02. 2021 r. przeprowadzono aktualizację wyszukiwania. W jej wyniku odnaleziono zalecenia ESMO z lutego 2021. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Data	Kraj/region	Link	Rekomendowane interwencje
PTOK 2020	Maj 2020	Polska	<a href="http://onkologia.zalaczenia.med.pl/pdf/zalaczenia_PTOK_tom2_2.9.%20Szpiczak_plazmocytowy_200520.pdf">http://onkologia.zalaczenia.med.pl/pdf/zalaczenia_PTOK_tom2_2.9.%20Szpiczak_plazmocytowy_200520.pdf</a>	<p><b>Wytyczne dotyczą rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego. Opisano zalecenia dotyczące leczenia szpiczaka opornego oraz nawrotowego.</b></p> <p><i>Nawroty szpiczaka plazmocytoowego (ang. plasma cell myeloma, PCM) i oporność na chemioterapię (brak odpowiedzi lub odpowiedź krótsza niż 60 dni) obserwowano podczas leczenia każdym z dotychczas testowanych leków. Optymalne planowanie leczenia w kolejnych nawrotach ma więc kluczowe znaczenie dla osiągnięcia maksymalnego czasu przeżycia chorych i jego jakości.</i></p> <p><i>Ze względu na różnorodność sytuacji klinicznych oraz dużą liczbę nowo zarejestrowanych leków i schematów terapeutycznych, brak bezpośrednich porównań między poszczególnymi schematami chemioterapii i ostatnio również immunochemioterapii, a także różnice w kryteriach włączenia i wyłączenia do badań rejestracyjnych brakuje wystarczających podstaw naukowych, które pozwoliłyby na definitywny wybór optymalnej strategii leczenia nawrotu i/lub oporności PCM. Przy podejmowaniu decyzji o wyborze terapii należy uwzględnić wiele różnych parametrów, w tym wiek i stan kliniczny chorego, wywiad dotyczący chorób współistniejących i powikłań związanych z poprzednio stosowanymi lekami, rodzaj wcześniej stosowanych leków i schematów chemioterapii, głębokość i długość odpowiedzi po każdym z wcześniej stosowanych schematów oraz aktualną dostępność nowoczesnych terapii. W wielu krajach, w tym również w Polsce, istnieją ekonomiczne ograniczenia w dostępie do ostatnio zarejestrowanych leków, takich jak pomalidomid, karfilzomib, iksazomib, elotuzumab, panobinostat i daratumumab. Ponieważ często refundacja takich leków obejmuje tylko wybrane sytuacje kliniczne (np. określone linie terapii lub terapie skojarzone), wpływa to istotnie na indywidualne decyzje terapeutyczne. W Polsce w 2019 roku spośród najnowszych terapii zarejestrowanych w PCM istniała możliwość refundacji terapii pomalidomidem, karfilzomibem oraz daratumumabem w odniesieniu do ściśle zdefiniowanych sytuacji klinicznych i skojarzeń lekowych.</i></p> <p><i>Z tych względów strategia leczenia nawrotowego/opornego PCM powinna być ustalana indywidualnie na podstawie następujących możliwości [IVD]:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li><i>1) badanie kliniczne z nowym potencjalnie aktywnym lekiem lub schematem — zalecane w każdej sytuacji; obecnie należy szczególnie rozważyć badania kliniczne oceniające immunochemioterapię z zastosowaniem przeciwciała monoklonalnego anti-CD38;</i></li> <li><i>2) zastosowanie innego schematu terapeutycznego lub rozszerzenie stosowanego poprzednio schematu o dodatkowy lek/leki o innym mechanizmie działania (z założenia należy wykorzystywać najbardziej aktywne nowoczesne schematy leczenia w jak najwcześniejszych liniach terapii) — zalecane zawsze, gdy odpowiedź na poprzednio stosowany schemat trwała krócej niż 6 miesięcy, i jako opcja, gdy odpowiedź utrzymywała się dłużej;</i></li> <li><i>3) powtórzenie leczenia zgodnie z ostatnio stosowanym schematem — możliwe do rozważenia, gdy odpowiedź utrzymywała się co najmniej 6 miesięcy;</i></li> </ol>

Organizacja, rok (kraj/region)	Data	Kraj/region	Link	Rekomendowane interwencje
				<p>4) kolejne leczenie dużymi dawkami melfalanu (ang. high-dose melphalan, HDMeI) i auto-HSCT — zalecane, gdy remisja po poprzedniej takiej procedurze utrzymywała się co najmniej 12–18 miesięcy;</p> <p>5) przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation) z pełnym lub zredukowanym kondycjonowaniem — do rozważenia u młodszych chorych z grupy wysokiego ryzyka i krótkotrwałą odpowiedzią na optymalną chemioterapię;</p> <p>6) postępowanie paliatywne (radioterapia lub długotrwałe stosowanie małych dawek cyklofosfamid z prednizolem) — zalecane po wyczerpaniu innych opcji leczenia i/lub u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem powikłań.</p>
PGSz 2018/2019	Lipiec 2019	Polska	<a href="http://szpiczak.org/wp-content/uploads/aktualnosc/2019/ZALLECENIA-MM-2019-PTHIT.pdf">http://szpiczak.org/wp-content/uploads/aktualnosc/2019/ZALLECENIA-MM-2019-PTHIT.pdf</a>	<p><b>Wytyczne dotyczą rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozowego oraz innych dyskrazji plazmocytozowych. Opisano zalecenia dotyczące leczenia szpiczaka opornego oraz nawrotowego.</b></p> <p>Podstawą doboru leczenia jest zasada stosowania co najmniej 1 leku nowej generacji, w połączeniu z kortykosteroidem i/lub cytostatykiem w układzie, na który nie rozwinęła się oporność i który nie spowoduje nieakceptowalnej toksyczności. Część chorych nie odpowiada na nowe leki, a ci, którzy odpowiedzieli na to leczenie, ponownie mają nawrót choroby albo z czasem stają się oporni na nowe leki. O ile odpowiedź na leczenie pierwszoliniowe u większości chorych nie przekracza 3 lat, to czas jej trwania skraca się po każdym kolejnym nawrocie. Najgorsze rokowanie mają chorzy z nawrotem opornym na lenalidomid i bortezomib, u których mediany PFS i OS wynoszą odpowiednio tylko 5 i 9 miesięcy.</p> <p><u>Szpiczak oporny na leczenie indukujące</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wszyscy chorzy powinni być kwalifikowani do leczenia w badaniach klinicznych</li> <li>pacjenci bez przeciwwskazań powinni być kwalifikowani do chemioterapii wysokodawkowanej z autoHSCT</li> <li>terapia ratunkowa oparta na bortezomibie jest zalecana dla chorych nietolerujących talidomidu lub opornych na ten lek w 1. linii, w przypadku oporności na bortezomib chorzy powinni być leczeni schematami z lenalidomidem, ewentualnie z bendamustyną</li> <li>chorzy z polineuropatią obwodową stopnia &gt; 2, powinni być leczeni układami z lenalidomidem, ewentualnie z bendamustyną</li> <li>chorzy podwójnie oporni powinni otrzymywać leczenie w oparciu o schemat PomDex (pomalidomid + deksametazon)</li> </ul> <p><u>Szpiczak nawrotowy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wybór sposobu leczenia nawrotu powinien być dokonany z uwzględnieniem czynników takich jak przebyte leczenie i jego skuteczność, czasu utrzymywania się odpowiedzi na ostatnie leczenie, toksyczne następstwa leczenia, stan biologiczny chorego, wiek, choroby współistniejące, wydolność nerek i szpiku oraz preferencje pacjenta</li> <li>Leczenie pierwszego jak i kolejnych nawrotów powinno opierać się na bortezomibie, lenalidomidzie lub pomalidomidzie, albo innych lekach nowej generacji dostępnych w badaniach klinicznych</li> <li>Do leczenia nawrotu należy wybrać lek nowej generacji alternatywny w stosunku do uprzednich linii leczenia i co do zasady w układzie wielolekowym z deksametazonem +/- cytostatyk, o ile nie ma przeciwwskazań</li> <li>Powtórzenie chemioterapii wysokodawkowej z autoHSCT należy rozważyć, jeżeli po pierwszej transplantacji odpowiedź utrzymywała się &gt; 18-24 mies.</li> </ul> <p><u>Schematy leczenia chorych opornych/ nawrotowych</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (RD)</li> <li>Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (PomDex)</li> <li>Bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem (VD)</li> <li>Lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (RVD)</li> <li>Bendamustyna w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BBD)</li> <li>Bendamustyna w skojarzeniu z talidomidem i prednizolem (BTP)</li> <li>Bendamustyna w skojarzeniu z talidomidem i deksametazonem (BTD)</li> <li>Elotuzumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (Elo-RD)</li> <li>Panobinostat w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (PanoVD)</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Data	Kraj/region	Link	Rekomendowane interwencje
				<ul style="list-style-type: none"> <li>Karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (KRD)</li> <li>Etopozyd w skojarzeniu z cisplatyną, deksametazonem, Ara-C oraz G-CSF</li> <li>Talidomid w skojarzeniu z deksametazonem, cisplatyną, doksorubicyną, cyklofosfamidem i etopozydem (DT-PACE)</li> <li>Talidomid w skojarzeniu z deksametazonem, cyklofosfamidem i etopozydem (DT-CE)</li> <li>Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem i iksazom bem (Ixa-RD)</li> <li>Daratumumab w monoterapii</li> <li>Deksametazon w monoterapii (puls steroidowy wg Aleksaniana).</li> </ul>
ESMO 2021	Luty 2021	Europa	<a href="https://www.annalsofoncology.org/act/act/showPdf?pii=S0923-7534%2820%2943169-2">https://www.annalsofoncology.org/act/act/showPdf?pii=S0923-7534%2820%2943169-2</a>	<p><b>Wytyczne dotyczą diagnostyki, leczenia i dalszego postępowania u pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Opisano wytyczne dotyczące leczenia opornego/nawrotowego szpiczaka mnogiego, u pacjentów w ocenianym stanie klinicznym.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>U pacjentów potrójnie opornych zalecana jest terapia selineksorem w skojarzeniu z deksametazonem lub monoterapia belantamabem mafodotinu [II, B], o ile leczenie jest dostępne. Oczekiwane są wyniki badań III fazy dla melflufenu, przeciwciała aktywujące limfocyty T (ang. T-cell engagers, TCEs) oraz CAR-T w populacji pacjentów potrójnie opornych.</li> </ul>
NCCN 2021	Grudzień 2020	USA	<a href="https://www.nccn.org/professionals/p_hysician_gls/PDF/myeloma.pdf">https://www.nccn.org/professionals/p_hysician_gls/PDF/myeloma.pdf</a>	<p><b>Wytyczne dotyczą terapii systemowej szpiczaka mnogiego. Opisano wytyczne odnoszące się do terapii pacjentów z wcześniej leczonym szpiczakiem mnogim.</b></p> <p><i>W wytycznych przedstawiono wybrane schematy leczenia.</i></p> <p><i>Wybór odpowiedniego schematu leczenia powinien być oparty na kontekście klinicznym nawrotu.</i></p> <p><i>Jeżeli opisany w poniższym zestawieniu schemat był stosowany wcześniej jako pierwotna terapia indukująca, a nawrót choroby nastąpił w okresie &gt; 6 miesięcy, ten sam schemat może być zastosowany.</i></p> <p><b>Schematy preferowane:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bortezomib + lenalidomid + deksametazon (kategoria 2A)</li> <li>Karfilzomib + lenalidomid + deksametazon (kategoria 1)</li> <li>Daratumumab + bortezomib + deksametazon (kategoria 1)</li> <li>Daratumumab + karfilzom b + deksametazon (kategoria 1)</li> <li>Daratumumab + lenalidomid + deksametazon (kategoria 1)</li> <li>Izatuksymab + pomalidomid + deksametazon (kategoria 1)</li> <li>Iksazom b + lenalidomid + deksametazon (kategoria 1)</li> <li>Iksazom b + pomalidomid + deksametazon (kategoria 2A)</li> <li>Pomalidomid + bortezom b + deksametazon (kategoria 1)</li> </ul> <p><b>Inne schematy rekomendowane:</b></p> <p>Wytyczne podają 18 różnych schematów, jeden z nich dotyczy zastosowania <b>belantamabu mafodotinu w monoterapii</b> w zakresie zarejestrowanego wskazania (kategoria 2A).</p>

## PODSUMOWANIE

Odnaleziono 4 dokumenty opisujące postępowanie w kolejnych liniach leczenia szpiczaka mnogiego, polskie wytyczne PTOK 2020 i PGSz 2018/2019, europejskie wytyczne ESMO 2021 oraz amerykańskie wytyczne NCCN 2021. Spośród wymienionych, wytyczne amerykańskie oraz europejskie powstały po dopuszczeniu do obrotu produktu leczniczego Blenrep, uwzględniają one zastosowanie belantamabu mafodotinu w terapii szpiczaka.

Wszystkie z odnalezionych dokumentów podają zalecane schematy leczenia w przypadku chorych z nawrotowym/ opornym szpiczakiem mnogim (kolejne linie leczenia), bez szczegółowego wskazania postępowania w poszczególnych liniach. Wytyczne NCCN podają, że wybór odpowiedniego schematu leczenia powinien być oparty na kontekście klinicznym nawrotu. Dopuszczają również ponowne zastosowanie schematu stosowanego wcześniej. Wśród preferowanych schematów leczenia podano dziewięć schematów trójlekowych (inhibitor proteasomu + lek immunomodulujący + deksametazon lub przeciwciało monoklonalne + inhibitor proteasomu/ lek immunomodulujący + deksametazon), a spośród nich dla siedmiu kategorii dowodów określono jako najwyższą możliwą (pierwszą). Wśród innych rekomendowanych schematów wymieniono m. in. zastosowanie belantamabu mafodotinu w zakresie zarejestrowanego wskazania (u dorosłych pacjentów, którzy wcześniej otrzymali co najmniej cztery schematy leczenia, których choroba jest oporna na co najmniej jeden

---

inhibitor proteasomów, jeden lek immunomodulujący i przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko CD38, i u których wystąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu).

Wytyczne ESMO 2021 podają, że u pacjentów potrójnie opornych zalecana jest terapia selineksorem w skojarzeniu z deksametazonem lub monoterapia belantamabem mafodotin, o ile leczenie jest dostępne. Oczekiwane są wyniki badań III fazy dla melflufenu, przeciwciała aktywujące limfocyty T (ang. T-cell engagers, TCEs) oraz CAR-T w populacji pacjentów potrójnie opornych.

Żaden z pozostałych odnalezionych dokumentów nie odnosi się wprost do kwestii pacjentów opornych na co najmniej jeden inhibitor proteasomów, jeden lek immunomodulujący i przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko CD38. Polskie wytyczne PGSz oraz PTOK wskazują, że oporność na leczenie jest istotnym problemem w terapii szpiczaka mnogiego. PGSz podaje, że część chorych nie odpowiada na nowe leki, a ci, którzy odpowiedzieli na to leczenie, ponownie mają nawrót choroby albo z czasem stają się oporni na nowe leki. Czas trwania odpowiedzi na leczenie skraca się po każdym kolejnym nawrocie. Zdaniem PTOK, nawroty szpiczaka plazmocytozy i oporność na chemioterapię obserwowano podczas leczenia każdym z dotychczas testowanych leków, dlatego optymalne planowanie leczenia w kolejnych nawrotach ma kluczowe znaczenie dla osiągnięcia maksymalnego czasu przeżycia chorych i jego jakości.

PGSz zaleca, aby wybór sposobu leczenia nawrotu powinien być dokonany z uwzględnieniem czynników takich jak przebyte leczenie i jego skuteczność, czasu utrzymywania się odpowiedzi na ostatnie leczenie, toksyczne następstwa leczenia, stan biologiczny chorego, wiek, choroby współistniejące, wydolność nerek i szpiku oraz preferencje pacjenta. Do leczenia nawrotu należy wybrać lek nowej generacji alternatywny w stosunku do uprzednich linii leczenia i co do zasady w układzie wielolekowym z deksametazonem +/- cytostatyk, o ile nie ma przeciwwskazań.

Wytyczne PTOK po wyczerpaniu innych opcji leczenia zalecają postępowanie paliatywne (radioterapia lub długotrwałe stosowanie małych dawek cyklofosfamidu z prednizonem).

Wszystkie z odnalezionych wytycznych zalecają, aby pacjentom z nawrotowym/ opornym szpiczakiem mnogim proponować udział w badaniach klinicznych.

### 4.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Leczenia szpiczaka plazmocytoowego było wielokrotnie przedmiotem oceny Agencji. W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie prac Agencji w tym wskazaniu w ciągu ostatnich 5 lat.

**Tabela 7. Oceny AOTMiT we wskazaniu: szpiczak plazmocytoowy (ICD-10 C90.0) w latach 2015-2020 [źródło: BIP Agencji]**

Lp.	Nr zlec.	Rodzaj wniosku	Technologia	Wskazanie	Stanowisko RP	Rekomendacja PA	Link do BIP Agencji
1.	285/2020	RDTL	Revlimid (lenalidomid)	szpiczak plazmocytoowy (ICD-10: C90.0) po zastosowaniu więcej niż trzech poprzedzających protokołów leczenia, w tym przeszczepienia komórek krwiotwórczych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych	Zasadne	Rekomenduje	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zleceni-a-mz-2020/939-materialy-2020/7116-285-2020-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zleceni-a-mz-2020/939-materialy-2020/7116-285-2020-zlc</a>
2.	246/2020	Program lekowy	Revlimid (lenalidomid)	Lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytoowym (ICD10 C90.0)	Zasadne pod warunkiem zmodyfikowanej propozycji (RSS) oraz określenia maksymalnego poziomu wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego.	Nie rekomenduje	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zleceni-a-mz-2020/939-materialy-2020/7033-246-2020-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zleceni-a-mz-2020/939-materialy-2020/7033-246-2020-zlc</a>
3.	34/2020	Program lekowy	Revlimid (lenalidomid)	nieleczony uprzednio szpiczak plazmocytoowy u osób dorosłych (ICD10 C90.0)	Zasadne	Rekomenduje	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zleceni-a-mz-2020/939-materialy-2020/6588-34-2020-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zleceni-a-mz-2020/939-materialy-2020/6588-34-2020-zlc</a>
4.	9/2020	RDTL	Darzalex (daratumumab)	w terapii skojarzonej z deksametazonem we wskazaniu nawracający i oporny szpiczak mnogi (ICD-10: C90.0)	Niezasadne	Rekomenduje	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zleceni-a-mz-2020/939-materialy-2020/6528-9-2020-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zleceni-a-mz-2020/939-materialy-2020/6528-9-2020-zlc</a>
5.	175/2019	RDTL	Kyprolis (karfilzomib)	szpiczak plazmocytoowy (ICD-10: C90.0)	Zasadne	Rekomenduje	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zleceni-a-mz-2019/908-materialy-2019/6221-175-2019-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zleceni-a-mz-2019/908-materialy-2019/6221-175-2019-zlc</a>
6.	166/2019	Program lekowy	Kyprolis (karfilzomib)	Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0) z zastosowaniem karfilzomibu	Zasadne pod warunkiem obniżenia kosztów i wprowadzenia dodatkowego mechanizmu dzielenia ryzyka (capping)	Rekomenduje pod warunkiem pogłębienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz wprowadzeniu dodatkowego mechanizmu uzależnionego od wielkości sprzedaży	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zleceni-a-mz-2019/908-materialy-2019/6201-166-2019-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zleceni-a-mz-2019/908-materialy-2019/6201-166-2019-zlc</a>
7.	16/2019	Program lekowy	Ninlaro (ixazomibum)	Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C.90)	Zasadne; RP nie akceptuje mechanizmu dzielenia ryzyka i uważa, że należy	Nie rekomenduje	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zleceni-a-mz-2019/908-materialy-2019/6117-126-2019-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zleceni-a-mz-2019/908-materialy-2019/6117-126-2019-zlc</a>

Lp.	Nr zlec.	Rodzaj wniosku	Technologia	Wskazanie	Stanowisko RP	Rekomendacja PA	Link do BIP Agencji
					dopracować definicję progresji choroby		
8.	114/2019	Przygotowanie opinii Rady Przejrzystości w sprawie substancji czynnych peginterferonu alfa-2a oraz peginterferonu alfa-2b (art. 40 ust. 1 ust. ref.)	peginterferon alfa-2a, peginterferon alfa-2b	m. in peginterferon alfa-2b w rozpoznaniu C90.0 szpiczak mnogi	Niezasadne	Nie dotyczy	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zleceni-a-mz-2019/908-materialy-2019/6090-114-2019-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zleceni-a-mz-2019/908-materialy-2019/6090-114-2019-zlc</a>
9.	198/2018	RDTL	Darzalex (daratumumab)	leczenie szpiczaka plazmocytoowego daratumumabem w skojarzeniu z inhibitorem proteasomu oraz deksametazonem u dorosłego pacjenta ze współistniejącą chorobą Gauchera	Zasadne	Rekomenduje	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zleceni-a-mz-2018/883-materialy-2018/5760-198-2018-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zleceni-a-mz-2018/883-materialy-2018/5760-198-2018-zlc</a>
10.	80/2018	Program lekowy	Darzalex (daratumumab)	"Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)"	Zasadne	Rekomenduje	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zleceni-a-mz-2018/883-materialy-2018/5512-80-2018-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zleceni-a-mz-2018/883-materialy-2018/5512-80-2018-zlc</a>
11.	20/2018	Program lekowy	Kyprolis (karfilzomib)	"Karfilzomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10: C90.0)"	Zasadne; Rada nie akceptuje zaproponowanego mechanizmu dzielenia ryzyka, a także wnioskuje o obniżenie ceny leku oraz wprowadzenie dodatkowego mechanizmu RSS ograniczającego niepewność wpływu na budżet płatnika	Nie rekomenduje	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zleceni-a-mz-2018/883-materialy-2018/5383-20-2018-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zleceni-a-mz-2018/883-materialy-2018/5383-20-2018-zlc</a>
12.	116/2017	RDTL	Darzalex (daratumumab)	szpiczak plazmocytoowy (ICD-10 C90.0)	Niezasadne	Nie rekomenduje	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zleceni-a-mz-2017/855-materialy-2017/5116-116-2017-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zleceni-a-mz-2017/855-materialy-2017/5116-116-2017-zlc</a>
13.	38/2017	Program lekowy	Imnovid (pomalidomidum)	Pomalidomid w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego	Niezasadne	Nie rekomenduje	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zleceni-a-mz-2017/855-materialy-2017/4904-038-2017-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zleceni-a-mz-2017/855-materialy-2017/4904-038-2017-zlc</a>
14.	146/2016	Program lekowy	Farydak (panobinostat)	„Panobinostat w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem w	Niezasadne	Nie rekomenduje	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zleceni-a-mz-2016/837-materialy-2016/4653-146-2016-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zleceni-a-mz-2016/837-materialy-2016/4653-146-2016-zlc</a>



Lp.	Nr zlec.	Rodzaj wniosku	Technologia	Wskazanie	Stanowisko RP	Rekomendacja PA	Link do BIP Agencji
				leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (mnogiego) (ICD-10 C90.0)”			

## PODSUMOWANIE

Produkt leczniczy Blenrep nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji. AOTMiT wielokrotnie oceniała terapie w szpiczaku mnogim, ale tylko jedno ze zleceń Ministra Zdrowia dotyczyło populacji w ocenianym stanie klinicznym. Było to zlecenie nr 175/2019 dotyczące ratunkowego dostępu do technologii lekowej (karfilzomibu) dla pacjentów, u których nieskuteczne było zastosowanie co najmniej 1 leku immunomodulującego, 1 inhibitora proteasomów oraz przeciwciała monoklonalnego przeciwko CD38.

Zdaniem ekspertów, technologią medyczną uważaną za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu jest *Kyprolis (karfilzomib) oraz możliwe, że wszelkie inne, ale nowsze i jeszcze nie dostępne w Polsce (niektóre w Europie), we wskazaniu i stanie pacjenta po wyczerpaniu wszystkich możliwych terapii finansowanych ze środków publicznych.*

Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji uznali refundację za zasadną, z uwagi na wyczerpanie wszystkich dostępnych możliwości terapeutycznych.

## 4.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

### *Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych*

Według Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21.12.2020r. we wskazaniu: szpiczak plazmocytoowy (ICD-10 C90.0) refundowane są następujące substancje czynne:

- w ramach refundacji aptecznej we wskazaniu „nowotwory złośliwe”: m.in. prednizon, deksametazon, cyklofosfamid
- w ramach programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD10 C90.0)”:
  - lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem,
  - pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem,
  - daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem,
  - karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem.

Wyżej wymieniony program lekowy zakłada, że schemat z wykorzystaniem karfilzomibu będzie stosowany u pacjentów, u których stosowano jeden, dwa lub trzy poprzedzające protokoły leczenia, a schemat z daratumumabem u pacjentów, u których stosowano dwa lub trzy poprzedzające linie leczenia, zatem obejmuje pacjentów na wcześniejszym etapie choroby niż pacjenci z populacji docelowej dla leku Blenrep (pacjentów, którzy wcześniej otrzymali co najmniej cztery schematy leczenia, których choroba jest oporna na co najmniej jeden inhibitor proteasomów, jeden lek immunomodulujący i przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko CD38, i u których wystąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu).

Jednakże, schemat zakładający zastosowanie lenalidomidu jest refundowany dla chorych, u których stosowano co najmniej dwa poprzedzające protokoły leczenia, u chorego nie jest planowane przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i w pierwszym rzucie leczenia stosowano bortezomib. Schemat z wykorzystaniem pomalidomidu może być stosowany u chorych, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby. Zatem, refundacja schematów opartych na lenalidomidzie lub pomalidomidzie nie została ograniczona dla późniejszych linii leczenia, w tym dla docelowej populacji dla leku Benrep.

- w ramach chemioterapii (katalog C) w leczeniu szpiczaka mnogiego (ICD-10: C90): siarczan bleomycyny, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, doksorubicyna

---

liposomalna pegylowana, epirubicyna, etopozyd, ifosfamid, winkrystyna, chlorowodorek bendamustyny, pleryksafor oraz bortezomib

- w ramach importu docelowego zgodnie z załącznikiem 1t Zarządzenie Nr 180/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii: talidomid.

Warto nadmienić, że wytyczne PTOK 2020 po wyczerpaniu innych opcji leczenia zalecają postępowanie paliatywne (radioterapia lub długotrwałe stosowanie małych dawek cyklofosfamidu z prednizonem). Zarówno cyklofosfamid, jak i prednizon są finansowane w Polsce w mechanizmach refundacyjnych.

### *Dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej.*

Dorośli pacjenci, którzy wcześniej otrzymali co najmniej cztery schematy leczenia, których choroba jest oporna na co najmniej jeden inhibitor proteasomów, jeden lek immunomodulujący i przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko CD38, i u których wystąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu, poza wyżej opisaną terapią paliatywną, mają zapewnione najlepsze leczenie podtrzymujące, obejmujące leki przeznaczone do leczenia zamkniętego (LZ) i inne wykorzystywane rutynowo w ramach praktyki szpitalnej.

Na terenie Polski dopuszczono do obrotu produkty lecznicze wymieniane w wytycznych klinicznych wśród schematów zalecanych w leczeniu szpiczaka opornego/ nawrotowego, ale nie objęto finansowaniem w mechanizmach refundacyjnych:

- iksazomib (Ninlaro, kategoria dostępności: wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania-Rpz) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej jeden schemat leczenia,
- elotuzumab (Empliciti, kategoria dostępności: Rpz) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem jest wskazany w leczeniu szpiczaka mnogiego u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej jedną terapię, w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem jest wskazany w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia,
- panobinostat (Farydak, kategoria dostępności: Rpz) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym i (lub) opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący.

### **PODSUMOWANIE**

Według Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21.12.2020r. w leczeniu szpiczaka plazmocytowego aktualnie refundowane są następujące substancje czynne:

- w ramach refundacji aptecznej we wskazaniu „nowotwory złośliwe”: m.in. prednizon, deksametazon, cyklofosfamid
- w ramach programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD10 C90.0)”:
  - lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem,
  - pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem,
  - daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem,
  - karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem.

Z uwagi na kryteria uczestnictwa w programie lekowym w populacji docelowej dla leku Blenrep możliwe jest zastosowanie schematów: lenalidomid/ pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem.

- w ramach chemioterapii (katalog C) w leczeniu szpiczaka mnogiego (ICD-10: C90): siarczan bleomycyny, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna pegylowana, epirubicyna, etopozyd, ifosfamid, winkrystyna, chlorowodorek bendamustyny, pleryksafor oraz bortezomib

- w ramach importu docelowego zgodnie z załącznikiem 1t Zarządzenie Nr 180/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii: talidomid.

Pacjenci po wyczerpaniu innych opcji leczenia, poza rekomendowaną przez PTOK 2020 i refundowaną terapią paliatywną (cyklofosfamid z prednizonem), mają zapewnione najlepsze leczenie podtrzymujące, obejmujące leki przeznaczone do leczenia zamkniętego (LZ) i inne wykorzystywane rutynowo w ramach praktyki szpitalnej.

## 4.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Szpiczak mnogi (ang. multiple myeloma, MM), zwany również szpiczakiem plazmocytowym (ang. plasma cell myeloma, PCM) jest najczęstszym nowotworem wywodzącym się z komórek plazmatycznych.

PTOK 2020 podaje, że szpiczak plazmocytowy stanowi około 1% wszystkich nowotworów występujących u ludzi oraz 10–15% nowotworów hematologicznych. Choroba dotyczy głównie osób starszych z medianą wieku rozpoznania 65–70 lat. Według danych KRN, w Polsce w 2018 r. ogółem zarejestrowano 1583 nowych zachorowań oraz 1434 zgonów z powodu szpiczaka mnogiego i innych nowotworów z komórek plazmatycznych (wg ICD-10: C90).

Przebieg kliniczny PCM charakteryzuje się naprzemiennymi okresami remisji uzyskiwanymi za pomocą chemioterapii i nawrotów. Uzyskiwane odpowiedzi mają charakter przejściowy i są coraz krótsze w kolejnych liniach leczenia, dlatego PCM pozostaje nowotworem nieuleczalnym u znacznej większości chorych. Choroba wiąże się z postępującą utratą jakości życia i prowadzi do przedwczesnego zgonu pomimo stosowanego obecnie leczenia.

EPAR Blenrep podaje, że po dopuszczeniu do obrotu daratumumabu oraz stosowania go w terapiach skojarzonych we wcześniejszych liniach terapii spowodowało powstanie nowej populacji pacjentów, określanej jako pacjenci potrójnie oporni (ang. triple-class refractory), obejmującej pacjentów z chorobą oporną na co najmniej 1 inhibitor proteasomu, 1 lek immunomodulujący i przeciwciało monoklonalne przeciwko CD38. W tej grupie chorych istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna z uwagi na bardzo ograniczone możliwości leczenia oraz medianę całkowitego przeżycia wynoszącą około 3-5 miesięcy.

Odnaleziono 4 dokumenty opisujące postępowanie w kolejnych liniach leczenia szpiczaka mnogiego, polskie wytyczne PTOK 2020 i PGSz 2018/2019, europejskie wytyczne ESMO 2021 oraz amerykańskie wytyczne NCCN 2021. Spośród wymienionych, wytyczne amerykańskie oraz europejskie powstały po dopuszczeniu do obrotu produktu leczniczego Blenrep, uwzględniają one zastosowanie belantamabu mafodotin w terapii szpiczaka.

Wszystkie z odnalezionych dokumentów podają zalecane schematy leczenia w przypadku chorych z nawrotowym/ opornym szpiczakiem mnogim (kolejne linie leczenia), bez szczegółowego wskazania postępowania w poszczególnych liniach. Wytyczne NCCN podają, że wybór odpowiedniego schematu leczenia powinien być oparty na kontekście klinicznym nawrotu. Dopuszczają również ponowne zastosowanie schematu stosowanego wcześniej. Wśród preferowanych schematów leczenia podano dziewięć schematów trójlekowych (inhibitor proteasomu + lek immunomodulujący + deksametazon lub przeciwciało monoklonalne + inhibitor proteasomu/ lek immunomodulujący + deksametazon), a spośród nich dla siedmiu kategorii dowodów określono jako najwyższą możliwą (pierwszą). Wśród innych rekomendowanych schematów wymieniono m. in. zastosowanie belantamabu mafodotin w zakresie zarejestrowanego wskazania (u dorosłych pacjentów, którzy wcześniej otrzymali co najmniej cztery schematy leczenia, których choroba jest oporna na co najmniej jeden inhibitor proteasomów, jeden lek immunomodulujący i przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko CD38, i u których wystąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu).

Wytyczne ESMO 2021 podają, że u pacjentów potrójnie opornych zalecana jest terapia selineksorem w skojarzeniu z deksametazonem lub monoterapia belantamabem mafodotin, o ile leczenie jest dostępne. Oczekiwane są wyniki badań III fazy dla melflufenu, przeciwciała aktywujące limfocyty T (ang. T-cell engagers, TCEs) oraz CAR-T w populacji pacjentów potrójnie opornych.

Żaden z pozostałych odnalezionych dokumentów nie odnosi się wprost do kwestii pacjentów opornych na co najmniej jeden inhibitor proteasomów, jeden lek immunomodulujący i przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko CD38. Polskie wytyczne PGSz oraz PTOK wskazują, że oporność na leczenie jest istotnym problemem w terapii szpiczaka mnogiego. PGSz podaje, że część chorych nie odpowiada na nowe leki, a ci, którzy odpowiedzieli na to leczenie, ponownie mają nawrót choroby albo z czasem stają się oporni na nowe leki. Czas trwania odpowiedzi na leczenie skraca się po każdym kolejnym nawrocie. Zdaniem PTOK, nawroty szpiczaka plazmocytowego i oporność na chemioterapię obserwowano podczas leczenia każdym z dotychczas

---

testowanych leków, dlatego optymalne planowanie leczenia w kolejnych nawrotach ma kluczowe znaczenie dla osiągnięcia maksymalnego czasu przeżycia chorych i jego jakości.

PGSz zaleca, aby wybór sposobu leczenia nawrotu powinien być dokonany z uwzględnieniem czynników takich jak przebyte leczenie i jego skuteczność, czasu utrzymywania się odpowiedzi na ostatnie leczenie, toksyczne następstwa leczenia, stan biologiczny chorego, wiek, choroby współistniejące, wydolność nerek i szpiku oraz preferencje pacjenta. Do leczenia nawrotu należy wybrać lek nowej generacji alternatywny w stosunku do uprzednich linii leczenia i co do zasady w układzie wielolekowym z deksametazonem +/- cytostatyki, o ile nie ma przeciwwskazań.

Wytyczne PTOK po wyczerpaniu innych opcji leczenia zalecają postępowanie paliatywne (radioterapia lub długotrwałe stosowanie małych dawek cyklofosfamidu z prednizonem).

Wszystkie z odnalezionych wytycznych zalecają, aby pacjentom z nawrotowym/ opornym szpiczakiem mnogim proponować udział w badaniach klinicznych.

Produkt leczniczy Blenrep nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji. AOTMiT wielokrotnie oceniała terapie w szpiczaku mnogim, ale tylko jedno ze zleceń Ministra Zdrowia dotyczyło populacji w ocenianym stanie klinicznym. Było to zlecenie nr 175/2019 dotyczące ratunkowego dostępu do technologii lekowej (karfilzomibu) dla pacjentów, u których nieskuteczne było zastosowanie co najmniej 1 leku immunomodulującego, 1 inhibitora proteasomów oraz przeciwciała monoklonalnego przeciwko CD38. Zdaniem ekspertów, technologią medyczną uważaną za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu jest Kyprolis (karfilzomib) oraz możliwe, że wszelkie inne, ale nowsze i jeszcze nie dostępne w Polsce (niektóre w Europie), we wskazaniu i stanie pacjenta po wyczerpaniu wszystkich możliwych terapii finansowanych ze środków publicznych. Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji uznali refundację za zasadną, z uwagi na wyczerpanie wszystkich dostępnych możliwości terapeutycznych.

Według Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21.12.2020r. w leczeniu szpiczaka plazmocytozy aktualnie refundowane są następujące substancje czynne:

- w ramach refundacji aptecznej we wskazaniu „nowotwory złośliwe”: m.in. prednizon, deksametazon, cyklofosfamid
- w ramach programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD10 C90.0)”:
  - lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem,
  - pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem,
  - daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem,
  - karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem.

Z uwagi na kryteria uczestnictwa w programie lekowym w populacji docelowej dla leku Blenrep możliwe jest zastosowanie schematów: lenalidomid/ pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem.

- w ramach chemioterapii (katalog C) w leczeniu szpiczaka mnogiego (ICD-10: C90): siarczan bleomycyny, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna pegylowana, epirubicyna, etopozyd, ifosfamid, winkrystyna, chlorowodorek bendamustyny, pleryksafor oraz bortezomib
- w ramach importu docelowego zgodnie z załącznikiem 1t Zarządzenie Nr 180/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii: talidomid.

Pacjenci po wyczerpaniu innych opcji leczenia, poza rekomendowaną przez PTOK 2020 i refundowaną terapią paliatywną (cyklofosfamid z prednizonem), mają zapewnione najlepsze leczenie podtrzymujące, obejmujące leki przeznaczone do leczenia zamkniętego (LZ) i inne wykorzystywane rutynowo w ramach praktyki szpitalnej.

---

## 5 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

### 5.3 Szacowanie wielkości populacji

PTOK 2020 podaje, że szpiczak plazmocytowy stanowi około 1% wszystkich nowotworów występujących u ludzi oraz 10–15% nowotworów hematologicznych. Współczynnik zachorowalności na MM w Europie wynosi 5,5/100 tys. osób rocznie.

Według danych KRN, w Polsce w 2018 r. ogółem zarejestrowano 1583 nowych zachorowań na szpiczaka mnogiego i inne nowotwory z komórek plazmatycznych (wg ICD-10: C90), zachorowalność wyniosła 4,12/100 tys. Zachorowalność wśród kobiet wyniosła 4,06/ 100 tys. (odnotowano 806 nowych zachorowań), a wśród mężczyzn 4,18/ 100 tys. (odnotowano 777 nowych zachorowań).

W tym samym roku wg danych KRN w Polsce z powodu szpiczaka mnogiego i innych nowotworów z komórek plazmatycznych odnotowano 1434 zgonów (umieralność 3,73/100 tys.). Zmarło 760 kobiet (umieralność 3,83/ 100 tys.) oraz 674 mężczyzn (umieralność 3,63/ 100 tys.). Chorują głównie osoby po 60 r.ż. (mediana wieku w momencie rozpoznania wynosi 70 lat).

Szacowana na podstawie danych GBD chorobowość na szpiczaka mnogiego w roku 2019 wynosiła 2 927 osób (1 577 kobiet oraz 1 349 mężczyzn).

Nie odnaleziono wiarygodnych danych dotyczących liczebności populacji pacjentów, u których oceniana technologia mogłaby być zastosowana.

W raporcie do zlecenia MZ nr 175/2019 dotyczącym ratunkowego dostępu do technologii lekowej (karfilzomibu) dla pacjentów, u których nieskuteczne było zastosowanie co najmniej 1 leku immunomodulującego (lenalidomid, pomalidomid), 1 inhibitora proteasomów (bortezomib) oraz przeciwciała monoklonalnego przeciwko CD38 (daratumumab), czyli w populacji odpowiadającej populacji docelowej dla leku Blenrep, liczebność populacji przyjęto na podstawie opinii eksperta jako 5-20 osób rocznie.

Podmiot odpowiedzialny dla produktu leczniczego Blenrep w Niemczech, w złożonej na potrzeby procesu refundacyjnego ocenie kosztów terapii oszacował liczebność populacji docelowej z dużą niepewnością na 184-567 osób rocznie, podczas gdy według szacunków Populationof.net liczba ludności w Niemczech w 2021 r. wynosi 82,2 mln.

Nie odnaleziono również szczegółowych danych do wiarygodnego oszacowania dynamiki zmian wielkości populacji. Z powodu braku wiarygodnych danych oraz krótkich spodziewanych przeżyć w ocenianej populacji, odstąpiono od szacowania wielkości populacji w kolejnych latach.

### 5.4 Podsumowanie szacowania populacji

Nie odnaleziono wiarygodnych danych dotyczących liczebności populacji pacjentów, u których oceniana technologia mogłaby być zastosowana.

W raporcie do zlecenia MZ nr 175/2019 dotyczącym ratunkowego dostępu do technologii lekowej (karfilzomibu) dla pacjentów, u których nieskuteczne było zastosowanie co najmniej 1 leku immunomodulującego (lenalidomid, pomalidomid), 1 inhibitora proteasomów (bortezomib) oraz przeciwciała monoklonalnego przeciwko CD38 (daratumumab), czyli w populacji odpowiadającej populacji docelowej dla leku Blenrep, liczebność populacji przyjęto na podstawie opinii eksperta jako 5-20 osób rocznie.

Podmiot odpowiedzialny dla produktu leczniczego Blenrep w Niemczech, w złożonej na potrzeby procesu refundacyjnego ocenie kosztów terapii oszacował liczebność populacji docelowej z dużą niepewnością na 184-567 osób rocznie, podczas gdy według szacunków Populationof.net liczba ludności w Niemczech w 2021 r. wynosi 82,2 mln.

Z powodu braku wiarygodnych danych oraz krótkich spodziewanych przeżyć w ocenianej populacji, odstąpiono od szacowania wielkości populacji w kolejnych latach.



## 6 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

### 6.1. Opis badań rejestracyjnych leku

W tabeli poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę badania rejestracyjnego dla leku Blenrep.

Tabela 8. Skrótowa charakterystyka badania rejestracyjnego DREAMM-2 [źródło: EPAR Blenrep]

Badanie	URL (clinicaltrials.gov)	Źródło finansowania	Typ badania	Metodyka	Punkty końcowe	Populacja	Kryteria włączenia/ wyłączenia	Liczebność w grupie interwencji	Interwencja	Liczebność w grupie komparatora	Długość obserwacji
Badanie 205678 (DREAMM-2)	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03525678?term=Belantamab&amp;draw=3&amp;rank=14">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03525678?term=Belantamab&amp;draw=3&amp;rank=14</a>	GlaxoSmith Kline (Ireland) Limited	Prospektywne badanie kliniczne II fazy	- badanie II fazy wieloośrodkowe, randomizowane, dwuramiennie, niezaślepienie - czas ekspozycji: mediana 9 tyg. (zakres: 2-75) - cykle leczenia: mediana 3 (zakres: 1-17)	<u>Pierwszorzędowe:</u> - całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) oceniany przez niezależny komitet oceniający (ang. Independent Review Committee, IRC) na podstawie ujednoliconych kryteriów odpowiedzi przyjętych przez IMWG. <u>Kluczowe drugorzędowe:</u> - czas odpowiedzi (DoR) definiowany jako czas od pierwszej udokumentowanej odpowiedzi częściowej (PR) lub lepszej do najwcześniejszej zaraportowanej daty progresji choroby (PD) przyjętej przez IMWG lub śmierci z powodu progresji choroby wśród uczestników, którzy odpowiedzieli na leczenie (potwierdzona odpowiedź częściowa lub lepsza). - czas do progresji (TTP) - czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) zdefiniowany jako czas pomiędzy datą otrzymania pierwszej dawki leku a pierwszym udokumentowanym	Dorośli pacjenci ze szpiczakiem mnogim, którzy wcześniej otrzymali co najmniej 3 schematy leczenia i którzy wykazywali oporność na lek immunomodulujący, inhibitor proteasomów i przeciwciała skierowane przeciwko CD38 pojedynczo i w skojarzeniu.	Kryteria włączenia: 1. kobiety i mężczyźni w wieku $\geq 18$ lat (w momencie podpisania świadomej zgody na udział w badaniu) 2. ogólny stan sprawności pacjenta oceniony w skali ECOG na 0-2 3. histologicznie lub cytologicznie potwierdzone rozpoznanie szpiczaka mnogiego według kryteriów IMGW ORAZ a) wcześniej przebyte autologiczne przeszczepienie szpiku kostnego lub uznanie pacjenta za niekwalifikującego się do przeszczepienia ORAZ b) niepowodzenie co najmniej 3 wcześniej stosowanych schematów terapii szpiczaka, włączając przeciwciała skierowane przeciwko CD38 (np. daratumumab) w monoterapii lub w skojarzeniu oraz oporność na lek immunomodulujący (np. lenalidomid lub pomalidomid) i inhibitor proteasomów (np. bortezomib, ibraxomab lub karfilzomib). Szpiczak oporny na leczenie został zdefiniowany jako brak odpowiedzi podczas terapii podstawowej lub ratunkowej lub progresja w ciągu 60 dni od ostatniej terapii. Choroba niereagująca na leczenie została zdefiniowana jako nieosiągnięcie przynajmniej minimalnej odpowiedzi lub progresja choroby podczas terapii. 4. Mierzalna choroba z co najmniej jednym z poniższych:	Liczba pacjentów:  Grupa otrzymująca 2,5 mg/kg mc. belantamabu mafodotinu: N=97  Grupa otrzymująca 3,4 mg/kg mc. belantamabu mafodotinu: N=99	belantamab mafodotinu w postaci infuzji dożylnych co trzy tygodnie, aż do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności w dawce 2,5 mg/kg masy ciała lub 3,4 mg/kg masy ciała w zależności od grupy badanej	Brak komparatora	Do 48 tygodni



				<p>uzyskaniem odpowiedzi na leczenie (odpowieź częściowa lub lepsza)</p> <p>- czas wolny od progresji choroby (PFS) zdefiniowany jako czas od otrzymania pierwszej dawki a najwcześniej udokumentowaną datą progresji choroby (PD) według kryteriów IMWG lub śmierci z jakiegokolwiek powodu</p> <p>- przeżycie całkowite (OS) zdefiniowane jako czas od otrzymania pierwszej dawki leku do śmierci z jakiegokolwiek powodu.</p> <p>Pozostałe drugorzędowe:</p> <p>- odsetek osób bez choroby resztkowej (MRD) definiowana jako odsetek osób, u których nie występuje choroba resztkowa w jakimkolwiek punkcie czasowym określonym w protokole badania</p> <p>- jakość życia, zdefiniowana jako zmiana w stosunku do wartości wyjściowej mierzona z wykorzystaniem kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz kwestionariusza EORTC QLQ 20-item Multiple Myeloma Module (MY20), który jest modyfikacją kwestionariusza stosowaną wśród pacjentów ze szpiczakiem mnogim</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Białko M w surowicy <math>\geq 0,5</math> g / dl (<math>\geq 5</math> g / l),</li> <li>• Białko M w moczu <math>\geq 200</math> mg / 24h,</li> <li>• Test wolnego łańcucha lekkiego w surowicy (FLC): poziom zaangażowanego FLC <math>\geq 10</math> mg / dl (<math>\geq 100</math> mg / l) i nieprawidłowy stosunek wolnych łańcuchów lekkich w surowicy (<math>&lt; 0,26</math> lub <math>&gt; 1,65</math>).</li> </ul> <p>5. Uczestnicy z historią autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych kwalifikują się do udziału w badaniu, pod warunkiem spełnienia następujących kryteriów kwalifikacyjnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeszczepienie nastąpiło <math>&gt; 100</math> dni przed włączeniem do badania,</li> <li>• brak aktywnych infekcji,</li> <li>• uczestnik spełnia pozostałe kryteria kwalifikacyjne określone w tym protokole.</li> </ul> <p>6. Prawidłowe funkcje narządów.</p> <p>7. Wszystkie objawy toksyczności związane z wcześniejszym leczeniem (zdefiniowane wg NCI-CTCAE, wersja 4.03), w momencie rejestracji muszą być stopnia <math>\leq 1</math>, z wyjątkiem łysienia i neuropatii obwodowej (stopnia 2).</p> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Leczenie systemowe przeciw szpiczakowi w ciągu <math>&lt; 14</math> dni lub plazmafereza w ciągu 7 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku.</li> <li>2. Objawowa amyloidoza, aktywna polineuropatia, organomegalia, endokrynopatia, zespół białek szpiczaka i zmian skórnych (POEMS), aktywna białaczka plazmatyczna w czasie badania przesiewowego.</li> <li>3. Przebyte przeszczepienie allogenicznego komórek macierzystych.</li> <li>4. Obecna choroba nabłonka rogówki, z wyjątkiem łagodnej punktowej keratopatii.</li> <li>5. Zastosowanie badanego leku w ciągu 14 dni lub pięciu okresów półtrwania, w zależności od tego, który z nich jest krótszy, przed podaniem pierwszej dawki badanego leku. Terapia przeciwciałem monoklonalnym w okresie krótszym niż 30 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku. Wcześniejsza terapia celowana BCMA.</li> </ol>				
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

						<p>6. Dowody czynnego krwawienia śluzówkowego lub wewnętrznego.</p> <p>7. Jakakolwiek poważna operacja w ciągu ostatnich czterech tygodni.</p> <p>8. Obecność czynnej choroby nerek (infekcja, konieczność dializy lub jakikolwiek inny stan, który może mieć wpływ na bezpieczeństwo uczestnika).</p> <p>9. Wszelkie poważne i / lub niestabilne istniejące wcześniej zaburzenia medyczne, psychiatryczne lub inne stany (w tym nieprawidłowości laboratoryjne), które mogą wpływać na bezpieczeństwo uczestnika, uzyskanie świadomej zgody lub przestrzeganie procedur badania.</p> <p>10. Obecna niestabilna choroba wątroby lub dróg żółciowych według oceny badacza określona przez obecność wodobrzusza, encefalopatii, koagulopatii, hipoalbuminemii, żylaków przełyku lub żołądka, uporczywej żółtaczki lub marskości wątroby. Uwaga: Stabilna przewlekła choroba wątroby (w tym zespół Gilberta lub bezobjawowe kamienie żółciowe) lub złośliwe zajęcie wątroby i dróg żółciowych jest dopuszczalna, jeśli uczestnik spełnia inne kryteria wstępne.</p> <p>11. Wyklucza się nowotwory inne niż choroba będąca przedmiotem badania, z wyjątkiem wszelkich innych nowotworów złośliwych, od których uczestnik był wolny przez ponad 2 lata i, w opinii głównego badacza i monitora medycznego GSK, nie wpłyną one na ocenę efektu stosowania analizowanej w badaniu terapii na obecnie docelowy nowotwór złośliwy.</p> <p>12. Dowody ryzyka sercowo-naczyniowego, w tym którekolwiek z poniższych:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Odstęp QTcF <math>\geq 470</math> ms,</li> <li>Dowody na obecne klinicznie istotne niekontrolowane zaburzenia rytmu serca, w tym istotne klinicznie nieprawidłowości w EKG, takie jak blok przedsionkowo-komorowy II stopnia (typ II) lub III stopnia,</li> <li>Zawał mięśnia sercowego w wywiadzie, ostre zespoły wieńcowe (w tym niestabilna dławica piersiowa), angioplastyka wieńcowa lub stentowanie lub wszczepianie bajpasów</li> </ol>				
--	--	--	--	--	--	---	--	--	--	--

							<p>w ciągu sześciu miesięcy od badania przesiewowego,</p> <p>d. Niewydolność serca klasy III lub IV, zgodnie z definicją systemu klasyfikacji NYHA,</p> <p>e. Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze.</p> <p>13. Rozpoznana natychmiastowa lub opóźniona reakcja nadwrażliwości lub idiosynkrazja na leki chemicznie powiązane z badaną substancją aktywną lub którymkolwiek ze składników badanego leku.</p> <p>14. Cięża lub karmienie piersią.</p> <p>15. Aktywna infekcja wymagająca leczenia antybiotykowego, przeciwwirusowego lub przeciwgrzybiczego.</p> <p>16. Znane zakażenie wirusem HIV.</p> <p>17. Obecność antygenu powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B (HBsAg) lub przeciwciała rdzeniowego wirusa zapalenia wątroby typu B (HBcAb) podczas badania przesiewowego lub w ciągu 3 miesięcy przed pierwszą dawką badanego leku.</p> <p>18. Dodatni wynik testu na obecność przeciwciał przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C lub dodatni wynik testu RNA na obecność wirusa zapalenia wątroby typu C podczas badań przesiewowych lub w ciągu 3 miesięcy przed pierwszą dawką badanego leku.</p>			
--	--	--	--	--	--	--	---	--	--	--

Skróty: skala ECOG – skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group, IMGW – Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Szpiczaka Mnogiego (ang. International Myeloma Working Group), NCI-CTCAE – National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria for Adverse Events, BCMA – antygen dojrzewania komórek B (ang. B Cell Maturation Antigen), OS- przeżycie całkowite (ang. overall survival), PFS – przeżycie wolne od progresji (progression free survival), ORR – całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ang. overall response rate), PD – progresja choroby (ang. progressive disease), TTP – czas do progresji choroby (ang. time to progression), TTR – czas do uzyskania odpowiedzi (ang. time to response), MRD – choroba resztkowa (ang. minimal residual disease)

Źródło: EPAR Blenrep

Lek Blenrep został warunkowo dopuszczony do obrotu na podstawie wyników badania II fazy DREAMM-2. W badaniu oceniano stosowanie belantamabu mafodotinu w dwóch dawkach: 2,5 mg/kg masy ciała i 3,4 mg/kg masy ciała. W badaniu tym nie było aktywnego komparatora.

Aktualnie toczy się m. in. badanie kliniczne III fazy DREAMM-3, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo belantamabu mafodotinu w monoterapii z pomalidomidem w skojarzeniu z niskimi dawkami deksametazonu u pacjentów z opornym/ nawrotowym szpiczakiem mnogim.

## Opis komparatora

W badaniu rejestracyjnym DREAMM-2 nie było aktywnego komparatora. W komentarzu do wyników skuteczności z badania II fazy DREAMM-2 Europejska Agencja Leków uznała, że brak grupy kontrolnej z aktywnym komparatorem był ograniczeniem, ale z uwagi na brak alternatywnego leczenia w ocenianej populacji, można to zaakceptować. Jednocześnie EMA zobowiązała podmiot odpowiedzialny do przedstawienia nie tylko końcowych wyników badania DREAMM-2, ale również wyników badania porównującego ocenianą technologię z komparatorem, celem potwierdzenia jej skuteczności.

Aktualnie toczy się badanie kliniczne III fazy DREAMM-3, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo belantamabu mafodotinu w monoterapii z pomalidonem w skojarzeniu z niskimi dawkami deksametazonu u pacjentów z opornym/ nawrotowym szpiczakiem mnogim (populacja na wcześniejszym etapie choroby niż oceniana).

Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jest obecnie refundowany w Polsce w ramach programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD10 C90.0)”.

## Punkty końcowe:

W badaniu DREAMM-2 przyjęto punkty końcowe odnoszące się do:

- Przeżycia: przeżycie całkowite (OS) było drugorzędowym punktem końcowym, zdefiniowanym jako czas od otrzymania pierwszej dawki leku do śmierci z jakiegokolwiek powodu;
- Jakości życia, zdefiniowanej jako zmiana w stosunku do wartości wyjściowej mierzona z wykorzystaniem kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz kwestionariusza EORTC QLQ 20-item Multiple Myeloma Module (MY20), który jest modyfikacją kwestionariusza stosowaną wśród pacjentów ze szpiczakiem mnogim;
- Pozostałych aspektów choroby:
  - całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) oceniany przez niezależny komitet oceniający (ang. Independent Review Committee, IRC) na podstawie ujednoliconych kryteriów odpowiedzi przyjętych przez IMWG był pierwszorzędowym punktem końcowym;
  - czas trwania odpowiedzi (DoR) definiowany jako czas od pierwszej udokumentowanej odpowiedzi częściowej (PR) lub lepszej do najwcześniejszej zareportowanej daty progresji choroby (PD) przyjętej przez IMWG lub śmierci z powodu progresji choroby wśród uczestników, którzy odpowiedzieli na leczenie (potwierdzona odpowiedź częściowa lub lepsza);
  - czas do progresji (TTP) definiowany jako czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej daty wystąpienia progresji choroby według IMWG lub śmierci z powodu progresji choroby;
  - czas wolny od progresji choroby (PFS) zdefiniowany jako czas od otrzymania pierwszej dawki do najwcześniejszej udokumentowanej daty progresji choroby (PD) według kryteriów IMWG lub śmierci z jakiegokolwiek powodu;
  - odsetek osób bez choroby resztkowej (MRD) definiowany jako odsetek osób u których nie występuje choroba resztkowa w jakimkolwiek punkcie czasowym określonym w protokole badania;
  - czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) zdefiniowany jako czas pomiędzy datą otrzymania pierwszej dawki leku a pierwszym udokumentowanym uzyskaniem odpowiedzi na leczenie (odpowiedź częściowa lub lepsza);
  - bezpieczeństwo.

## Ocena innych elementów jakości badania

Jakość badania rejestracyjnego DREAMM-2 analitycy Agencji ocenili za pomocą skali NICE dla badań jednoramiennych, przyznając 7 na 8 możliwych punktów. Odjęto 1 punkt za brak stwierdzenia w opisie badania, że pacjenci byli włączani kolejno. Wyniki przeprowadzonej oceny przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 9. Ocena jakości badania rejestracyjnego DREAMM-2 na podstawie skali NICE dla badań jednoramiennych.**

Pytanie	Lonial 2020
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	Tak

Pytanie	Lonial 2020
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	Tak
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	Tak
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	Tak
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	Tak
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	Nie
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	Tak
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	Tak
<b>Podsumowanie wyników (za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8)</b>	<b>7/8</b>

### *Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania*

W komentarzu do wyników skuteczności w badaniu II fazy DREAMM-2 Europejska Agencja Leków uznała, że brak grupy kontrolnej z aktywnym komparatorem był ograniczeniem, ale z uwagi na brak alternatywnego leczenia w ocenianej populacji, można je zaakceptować. EMA wskazuje również ograniczenia z oceną pierwszorzędowego punktu końcowego. Jako, że był nim ORR, uznano, że wpływ interwencji na wyniki w zakresie tego punktu końcowego musi być znaczący, aby udowodnić korzyść kliniczną. Założono, że jeśli ORR okaże się zgodny z oczekiwanym, oraz jeśli wyniki uzyskane w zakresie drugorzędowych punktów końcowych oraz bezpieczeństwa będą wskazywać na pozytywny stosunek korzyści do ryzyka, wyniki uzyskane w badaniu DREAMM-2 zostaną uznane za klinicznie istotne. [EPAR Blenrep]

HAS podczas oceny leku Blenrep wśród ograniczeń wymienia:

- dane pochodzą z badania II fazy bez grupy kontrolnej, grupa badawcza nie była liczna (liczba pacjentów, którzy otrzymywali belantamab mafodotin w dawce 2,5 mg/ kg wynosiła 97);
- niepewność co do znaczenia pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniu DREAMM-2 (ORR) i jego przełożenia na całkowity czas przeżycia lub poprawę jakości życia;
- brak aktywnego komparatora (możliwości leczenia są ograniczone, a pacjenci najczęściej znajdują się w sytuacji impasu terapeutycznego);
- krótki czas obserwacji oraz wynikającą z tego niepewność trwałości uzyskanych wyników dotyczących skuteczności leku;
- brak wiarygodnych danych dotyczących jakości życia;
- krótki okres oceny bezpieczeństwa zwłaszcza w kontekście powikłań ocznych (keratopatie wymagające odpowiedniego monitorowania) i reakcji na wlew [HAS 2020].

### *Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania*

Z uwagi na krótki czas obserwacji istnieje konieczność przyjęcia założeń niezbędnych do ekstrapolacji.

## **6.2. Podsumowanie jakości materiału dowodowego**

Z uwagi na fakt, że produkt leczniczy Blenrep został warunkowo dopuszczony do obrotu na podstawie nieukończonego badania klinicznego II fazy, materiał dowodowy dotyczący skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa substancji aktywnej w badanej populacji dostarcza mniej danych niż w przypadku standardowego postępowania rejestracyjnego.

Główne ograniczenia badania wskazane przez EMA dotyczyły braku grupy kontrolnej z aktywnym komparatorem oraz przyjęty pierwszy rzędowy punkt końcowy (ORR), na podstawie którego trudno udowodnić korzyść kliniczną (wpływ na przeżycie całkowite lub poprawę jakości życia). Z uwagi na brak alternatywnego leczenia w ocenianej populacji, EMA zaakceptowała powyższe ograniczenia.

Francuska Agencja HAS wśród pozostałych ograniczeń badania wymienia niewielką liczbę pacjentów, krótki czas obserwacji oraz wynikającą z tego niepewność trwałości uzyskanych wyników, brak wiarygodnych danych



dotyczących jakości życia oraz krótki okres oceny bezpieczeństwa zwłaszcza w kontekście powikłań ocznych (keratopatie wymagające odpowiedniego monitorowania i reakcji na wlew).

Jakość badania rejestracyjnego DREAMM-2 analitycy Agencji ocenili za pomocą skali NICE dla badań jednoramiennych, przyznając 7 punktów na 8 możliwych. Odjęto 1 punkt za brak stwierdzenia w opisie badania, że pacjenci byli włączani kolejno.

## 7. OCENA SIŁY INTERWENCJI

### 7.1. Ocena skuteczności klinicznej

Poniżej przedstawiono wyniki uzyskane w badaniu DREAMM-2 dla ramienia otrzymującego belantamabu mafodotinu w dawce 2,5 mg/ kg mc. (dawka zarejestrowana, w ChPL podano, że została ustalona na podstawie kompleksowej oceny stosunku korzyści do ryzyka), zestawione w ChPL Blenrep.

- wpływ na przeżycie całkowite (OS)

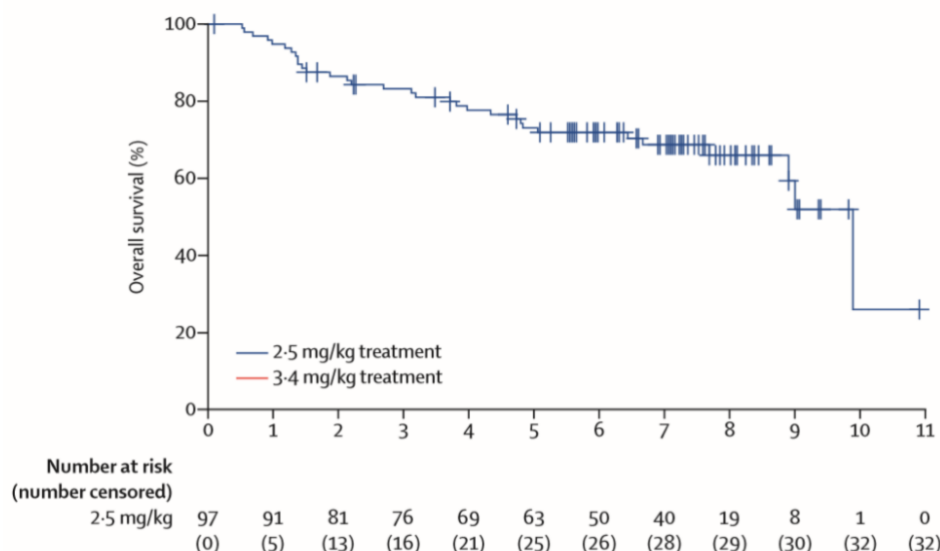
W tabeli poniżej przedstawiono wyniki uzyskane w zakresie wpływu ocenianej interwencji na przeżycie całkowite.

**Tabela 10. Skuteczność belantamabu mafodotinu w leczeniu szpiczaka mnogiego w zakresie przeżycia całkowitego z badania DREAMM-2 [ChPL Blenrep]**

Oceniany parametr	Wyniki uzyskane w kohorcie pacjentów otrzymujących 2,5 mg/kg mc. belantamabu mafodotinu, N = 97
Mediana OS (95% CI)	13,7 mies. (9,9; wartość nieoszacowana)
Prawdopodobieństwo przeżycia co najmniej 12 miesięcy (95% CI)	0,57 (0,46; 0,66)

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), OS- przeżycie całkowite (ang. overall survival)

Na wykresie poniżej przedstawiono krzywą Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego u pacjentów stosujących interwencję w dawce 2,5 mg/ kg z badania DREAMM-2 (populacja ITT).



**Rysunek 1. Krzywe Kaplana-Meiera dla OS dla pacjentów stosujących belantamab mafodotinu w dawce 2,5 mg/ kg z badania DREAMM-2 [źródło: Lonial 2020]**

- wpływ na jakość życia

W ChPL Blenrep nie przedstawiono wpływu interwencji na jakość życia pacjentów. Jednakże jakość życia mierzona kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 oraz kwestionariuszem EORTC QLQ 20-item Multiple Myeloma Module (MY20), który jest modyfikacją kwestionariusza stosowaną wśród pacjentów ze szpiczakiem mnogim,

były drugorzędowymi punktami końcowymi, zostały opisane na stronie ClinicalTrials. Wyniki przedstawiono poniżej.

#### Kwestionariusz jakości życia EORTC QLQ-C30

Kwestionariusz jakości życia EORTC QLQ-C30 zawiera 30 pytań. Dotyczą one 5 skal funkcjonowania: funkcjonowanie fizyczne (ang. physical functioning, PF), funkcjonowanie w rolach społecznych i w pracy (ang. role functioning, RF), funkcjonowanie poznawcze (ang. cognitive functioning, CF), funkcjonowanie emocjonalne (ang. emotional functioning, EF) oraz funkcjonowanie społeczne (ang. social functioning, SF); 3 skale objawów (zmęczenie, ból, nudności/ wymioty), skala ogólnego stanu zdrowia/ jakości życia (ang. global health status (GHS)/ Quality-of-Life (QoL)) oraz 6 pojedynczych składowych (duszność, bezsenność, utrata apetytu, zatwardzenie, biegunka).

Istnieje możliwość odpowiedzi od 1 do 4. Punktacja była uśredniona i skale zostały przekształcone na od 0 do 100. Wysoka punktacja dla skal funkcjonowania oraz skali ogólnego stanu zdrowia/jakości życia oznacza lepszą jakość życia, a dla skal objawów oraz pojedynczych składowych wysoka punktacja oznacza gorszą jakość życia.

Punktacja wyjściowa była określana jako najpóźniejszy czas przed rozpoczęciem leczenia (dzień pierwszy). Zmiana w stosunku do punktacji wyjściowej była obliczana na podstawie różnicy wartości oznaczonej po zakończeniu leczenia i wartości początkowej. Wyniki uzyskane w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 przedstawiono poniżej.

**Tabela 11. Skuteczność belantamabu mafodotinu w leczeniu szpiczaka mnogiego w zakresie jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30, liczba pacjentów ocenianych w punkcie początkowym badania N=46 [ClinicalTrials.gov NCT03525678]**

Parametr	Domena	Zmiana wyników względem wartości wyjściowej w kohorcie pacjentów otrzymujących 2,5 mg/kg mc. belantamabu mafodotinu, N=46					
		czas obserwacji: 7 tyg. n=46	czas obserwacji: 13 tyg. n=29	czas obserwacji: 19 tyg. n=19	czas obserwacji: 25 tyg. n=19	czas obserwacji: 31 tyg. n=12	czas obserwacji: 37 tyg. n=4
Skala ogólna	Skala ogólnego stanu zdrowia/ jakości życia (GHS/QoL)	0,4 (20,18)	-3,2 (18,42)	-2,2 (13,84)	-4,4 (16,52)	-2,1 (12,37)	-2,1 (4,17)
Skale funkcjonowania	Funkcjonowanie fizyczne (PF)	5,1 (15,34)	0,7 (14,62)	0,4 (13,78)	1,8 (12,34)	-1,1 (8,45)	6,7 (9,43)
	Funkcjonowanie w rolach społecznych i w pracy (RF)	0,7 (33,88)	2,3 (33,55)	-4,4 (31,35)	2,6 (33,45)	13,9 (22,29)	4,2 (8,33)
	Funkcjonowanie emocjonalne (EF)	1,8 (19,08)	-2,0 (23,00)	0,4 (19,93)	-4,8 (21,75)	2,1 (21,94)	4,2 (8,33)
	Funkcjonowanie poznawcze (CF)	4,7 (20,98)	2,3 (23,45)	-1,8 (26,58)	-1,8 (28,27)	9,7 (25,08)	8,3 (28,87)
	Funkcjonowanie społeczne (SF)	4,7 (29,12)	-4,0 (28,75)	-6,1 (28,44)	-7,9 (26,86)	2,8 (13,91)	-4,2 (15,96)
Skale objawów	Zmęczenie	-4,3 (22,03)	-7,7 (23,78)	-0,6 (22,67)	4,7 (23,52)	-0,0 (21,71)	0,0 (9,07)
	Nudności/ wymioty	2,2 (14,32)	2,3 (13,16)	-1,8 (15,61)	5,3 (12,49)	-4,2 (7,54)	0,0 (0,00)
	Ból	-4,7 (27,37)	-4,0 (26,97)	4,4 (19,12)	3,5 (18,07)	5,6 (17,88)	12,5 (15,96)
Pojedyncze składowe	Duszność	-2,2 (21,55)	-1,1 (18,86)	-5,3 (20,07)	-1,8 (20,71)	-11,1 (16,41)	-16,7 (19,25)
	Bezsennosc	-6,5 (30,32)	0,0 (26,73)	-8,8 (24,45)	-5,3 (33,82)	-22,2 (29,59)	-16,7 (19,25)
	Utrata apetytu	5,1 (25,31)	8,0 (29,08)	0,0 (24,85)	-5,6 (12,97)	-5,6 (12,97)	-8,3 (16,67)
	Zatwardzenie	-0,0 (21,08)	0,0 (25,20)	-7,0 (21,02)	-3,5 (15,29)	0,0 (0,00)	0,0 (0,00)
	Biegunka	-2,9 (27,06)	0,0 (25,20)	1,8 (26,00)	1,8 (28,27)	-5,6 (23,92)	8,3 (16,67)
	Trudności finansowe	-5,1 (26,26)	-4,6 (23,10)	-7,0 (21,02)	-3,5 (26,98)	-8,3 (25,13)	0,0 (0,00)

Uzyskane za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 wyniki wskazują, że ocena ogólnego stanu zdrowia/ jakości życia w większości punktów czasowych była gorsza niż wyjściowo (największa zmiana w 25. tygodniu obserwacji:  $-4,4 \pm 16,52$  w stosunku do wartości wyjściowej).

Pacjenci raportowali lepszą jakość życia w większości punktów czasowych w zakresie 4 skal funkcjonowania: funkcjonowania fizycznego (największa zmiana w 37. tygodniu obserwacji:  $6,7 \pm 9,43$  w stosunku do wartości wyjściowej), funkcjonowania w rolach społecznych i w pracy (największa zmiana w 31. tygodniu obserwacji:  $13,9 \pm 22,29$  w stosunku do wartości wyjściowej), funkcjonowania emocjonalnego (największa zmiana w 37. tygodniu obserwacji:  $4,2 \pm 8,33$  w stosunku do wartości wyjściowej), funkcjonowania poznawczego (największa zmiana w 31. tygodniu obserwacji:  $9,7 \pm 25,08$  w stosunku do wartości wyjściowej).

Oprócz tego, pacjenci w większości punktów czasowych ocenili, że terapia miała korzystny wpływ na składowe choroby takie jak: odczuwanie duszności (największa zmiana w 37. tygodniu obserwacji:  $-16,7 \pm 19,25$  w stosunku do wartości wyjściowej), bezsenność (największa zmiana w 31. tygodniu obserwacji:  $-22,2 \pm 29,59$  w stosunku do wartości wyjściowej), trudności finansowe (największa zmiana w 31. tygodniu obserwacji:  $-8,3 \pm 25,13$  w stosunku do wartości wyjściowej).

Pogorszenie jakości życia zależnej od zdrowia w większości punktów czasowych pacjenci raportowali w skali funkcjonowania społecznego (największa zmiana w 25. tygodniu obserwacji:  $-7,9 \pm 26,86$  w stosunku do wartości wyjściowej), a także w skalach objawów: ból (największa zmiana w 37. tygodniu obserwacji:  $12,5 \pm 15,96$  w stosunku do wartości wyjściowej) oraz nudności/ wymioty (największa zmiana w 25. tygodniu obserwacji:  $5,3 \pm 12,49$  w stosunku do wartości wyjściowej). Dla pozostałych parametrów uzyskane w kolejnych punktach czasowych wyniki cechowały się zmiennością.

#### Kwestionariusz EORTC QLQ-MY20

Kwestionariusz EORTC QLQ-MY20 jest kwestionariuszem uzupełniającym do kwestionariusza QLQ-C30 stosowanym u pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Kwestionariusz obejmuje 20 pytań dotyczących 4 domen jakości życia specyficznych dla szpiczaka mnogiego: objawy choroby (ang. disease symptoms, DS), działania niepożądane terapii (ang. side effects of treatment, SET), perspektywy na przyszłość (ang. future perspective, FP) oraz wygląd ciała (ang. body image, BI).

Istnieje możliwość odpowiedzi od 1 do 4. Punktacja była uśredniona i skale zostały przekształcone na od 0 do 100.

Wysoka punktacja dla objawów choroby oraz działań niepożądanych oznacza wysoki poziom objawów lub problemów, natomiast wysoka punktacja w domenach dotyczących perspektyw na przyszłość oraz obrazu ciała świadczy o lepszych wynikach.

Punktacja wyjściowa była określana jako najpóźniejszy czas przed rozpoczęciem leczenia (dzień pierwszy). Zmiana w stosunku do punktacji wyjściowej była obliczana na podstawie różnicy wartości oznaczonej po zakończeniu leczenia i wartości początkowej. Wyniki uzyskane w kwestionariuszu EORTC QLQ-MY20 przedstawiono poniżej.

**Tabela 12. Skuteczność belantamabu mafodotinu w leczeniu szpiczaka mnogiego w zakresie jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-MY20, liczba pacjentów ocenianych w punkcie początkowym badania N=45 [ClinicalTrials.gov NCT03525678]**

Domena	Zmiana wyników względem wartości wyjściowej w kohorcie pacjentów otrzymujących 2,5 mg/kg mc. belantamabu mafodotinu, N=45					
	czas obserwacji: 7 tyg. n=45	czas obserwacji: 13 tyg. n=28	czas obserwacji: 19 tyg. n=18	czas obserwacji: 25 tyg. n=18	czas obserwacji: 31 tyg. n=11	czas obserwacji: 37 tyg. n=3
Perspektywy na przyszłość (FP)	3,0 (25,67)	-2,0 (24,39)	3,7 (22,87)	0,6 (26,81)	8,1 (17,98)	14,8 (23,13)
Wygląd ciała (BI)	3,7 (22,72)	6,0 (25,75)	5,6 (23,57)	7,4 (24,40)	6,1 (20,10)	0,0 (0,00)
Objawy choroby (DS)	-2,3 (19,84)	-1,0 (16,22)	0,9 (14,91)	0,9 (16,20)	-3,0 (11,75)	-1,9 (8,49)
Działania niepożądane terapii (SET)	1,5 (9,41)	2,0 (10,44)	0,0 (10,40)	3,7 (8,48)	1,9 (6,44)	0,0 (3,70)

Wyniki uzyskane za pomocą kwestionariusza specyficznego dla pacjentów ze szpiczakiem mnogim, EORTC QLQ-MY20, wskazują, że pacjenci w większości punktów czasowych zaraportowali korzystny wpływ terapii na postrzeganie perspektyw na przyszłość (największa zmiana w 37. tygodniu obserwacji:  $14,8 \pm 23,13$  w stosunku do wartości wyjściowej), wyglądu ciała (największa zmiana w 25. tygodniu obserwacji:  $7,4 \pm 24,40$  w stosunku do wartości wyjściowej) oraz występowanie objawów choroby (największa zmiana w 31. tygodniu obserwacji:  $-3,0 \pm 11,75$  w stosunku do wartości wyjściowej), a pogorszenie jakości życia w zakresie występowania działań niepożądanych terapii (największa zmiana w 25. tygodniu obserwacji:  $3,7 \pm 8,48$  w stosunku do wartości wyjściowej).

- wpływ na przeżycie wolne od progresji (PFS)

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki uzyskane w zakresie wpływu ocenianej interwencji na przeżycie wolne od progresji.

**Tabela 13. Skuteczność belantamabu mafodotinu w leczeniu szpiczaka mnogiego w zakresie przeżycia wolnego od progresji z badania DREAMM-2 [ChPL Blenrep, ClinicalTrials.gov NCT03525678 ]**

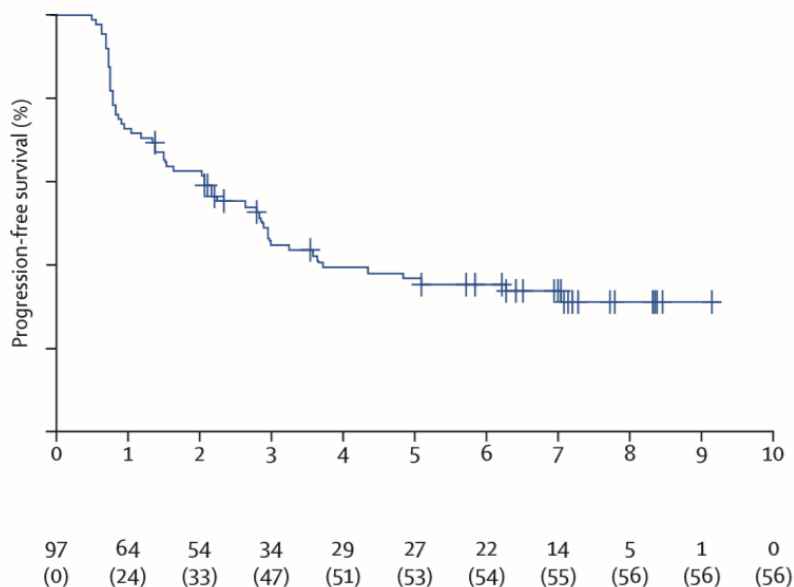
Oceniany parametr	Wyniki uzyskane w kohorcie pacjentów otrzymujących 2,5 mg/kg mc. belantamabu mafodotinu, N = 97
Mediana PFS (95% CI) na podstawie oszacowań sponsora*	2.2 mies. (0,8; wartość nieoszacowana)
Mediana PFS (95% CI) na podstawie oceny niezależnego komitetu IRC*	2.9 mies. (0,9; wartość nieoszacowana)
Prawdopodobieństwo PFS co najmniej 6 mies. (95% CI)**	0,32 (0,22; 0,42)

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival)

\*źródło danych: ClinicalTrials.gov NCT03525678

\*\*źródło danych: EPAR Blenrep

Na wykresie poniżej przedstawiono krzywą Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji u pacjentów stosujących interwencję w dawce 2,5 mg/ kg z badania DREAMM-2 (populacja ITT).



**Rysunek 2. Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS dla pacjentów stosujących belantamab mafodotinu w dawce 2,5 mg/ kg z badania DREAMM-2 [źródło: Lonial 2020]**

- odpowieź na leczenie

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu DREAMM-2 był całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR). W tabeli poniżej przedstawiono wyniki w zakresie ORR oraz pozostałych (drugorzędowych) punktów końcowych związanych z odpowiedzią na leczenie.

**Tabela 14. Skuteczność belantamabu mafodotinu w leczeniu szpiczaka mnogiego z badania DREAMM-2 [ChPL Blenrep]**

Oceniany parametr	Wyniki uzyskane w kohorcie pacjentów otrzymujących 2,5 mg/kg mc. belantamabu mafodotinu, N = 97
ORR, % (97.5% CI)	32% (22, 44)
sCR, n (%)	2 (2%)
CR, n (%)	5 (5%)
VGPR, n (%)	11 (11%)
PR, n (%)	13 (13%)

<b>CBR, n (95% CI)*</b>	36 (26,6; 46,5)
<b>mediana DoR (95% CI)</b>	11 mies. (4,2; wartość nieoszacowana)
<b>Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi co najmniej 12 mies. (95% CI)</b>	0,50 (0,29; 0,68)
<b>mediana TTR (95% CI)</b>	1,5 mies. (1,0; 2,1)
<b>mediana TTBR (95% CI)</b>	2,2 mies. (1,5; 3,6)

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval) ORR – całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ang. overall response rate), sCR – rygorystyczna odpowiedź całkowita (ang. stringent complete response), CR – odpowiedź całkowita (ang. complete response), VGPR – bardzo dobra częściowa odpowiedź (ang. very good partial response), PR – odpowiedź częściowa (ang. partial response), MR – minimalna odpowiedź (ang. minimal response), CBR – odsetek korzyści klinicznej (ang. clinical benefit rate), DoR – czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. Duration of response), PD – progresja choroby (ang. progressive disease), TTR – czas do uzyskania odpowiedzi (ang. time to response), TTBR – czas do uzyskania najlepszej odpowiedzi (ang. time to best response), \*CBR= Clinical Benefit Rate, n (%) sCR+CR+VGPR+PR+MR

EMA podaje, że osiągnięto założony pierwszorzędowy punkt końcowy (całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie w grupie pacjentów otrzymujących interwencję w dawce 2,5 mg/ kg mc wyniósł 32%). Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie uzyskany w badaniu DREAMM-2 był porównywalny z wynikami uzyskanymi w badaniu MM-003, porównującym skuteczność pomalidomidu w skojarzeniu z niskimi dawkami deksametazonu versus deksametazon w wysokich dawkach u pacjentów z opornym szpiczakiem mnogim, po niepowodzeniu terapii bortezomibem oraz lenalidomidem, podawanymi osobno lub w skojarzeniu. EMA zwraca uwagę, że u mocno przeleczonych pacjentów ze szpiczakiem mnogim liczba dostępnych opcji terapeutycznych jest ograniczona, a uzyskana odpowiedź na leczenie w badaniu DREAMM-2 jest trwała.

EMA, na podstawie przedstawionych dowodów, uznała, że istnieje korzyść kliniczna wynikająca z zastosowania belantamabu mafodotinu i przyznała warunkowe dopuszczenie do obrotu, o które wystąpił podmiot odpowiedzialny.

Wskazała jednakże, że konieczne jest przedstawienie wyników końcowych badania DREAMM-2 oraz wyników badania III fazy, aby lepiej określić ilościowo wielkość efektu.

Badanie III fazy DREAMM-3 jest wieloośrodkowym badaniem klinicznym porównującym skuteczność i bezpieczeństwo belantamabu mafodotinu w monoterapii z pomalidonem w skojarzeniu z niskimi dawkami deksametazonu u pacjentów z opornym/ nawrotowym szpiczakiem mnogim. Wyniki badania DREAMM-3 zostaną przedłożone przez podmiot odpowiedzialny najpóźniej w lipcu 2024 roku. [EPAR Blenrep]

## PODSUMOWANIE

Produkt leczniczy Blenrep został warunkowo dopuszczony do obrotu na podstawie wyników z badania DREAMM-2 z niepełnego okresu obserwacji. Na podstawie oszacowanego stosunku korzyści do ryzyka zarejestrowano dawkę 2,5 mg/kg mc. i omawiane wyniki dotyczą pacjentów stosujących dawkę zarejestrowaną leku. Spodziewana data publikacji z wynikami końcowymi badania to luty 2021 r.

Wyniki badania DREAMM-2 wskazują, że mediana przeżycia całkowitego w ocenianej populacji wyniosła 13,7 mies. (95% CI: 9,9; wartość nieoszacowana).

W badaniu DREAMM-2 wpływ interwencji na zależną od zdrowia jakość życia pacjentów oceniano za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz EORTC QLQ-MY20.

Uzyskane za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 wyniki wskazują, że ocena ogólnego stanu zdrowia/ jakości życia w większości punktów czasowych była gorsza niż wyjściowo (największa zmiana w 25. tygodniu obserwacji:  $-4,4 \pm 16,52$  w stosunku do wartości wyjściowej).

Pacjenci raportowali lepszą jakość życia w większości punktów czasowych w zakresie 4 skal funkcjonowania: funkcjonowania fizycznego (największa zmiana w 37. tygodniu obserwacji:  $6,7 \pm 9,43$  w stosunku do wartości wyjściowej), funkcjonowania w rolach społecznych i w pracy (największa zmiana w 31. tygodniu obserwacji:  $13,9 \pm 22,29$  w stosunku do wartości wyjściowej), funkcjonowania emocjonalnego (największa zmiana w 37. tygodniu obserwacji:  $4,2 \pm 8,33$  w stosunku do wartości wyjściowej), funkcjonowania poznawczego (największa zmiana w 31. tygodniu obserwacji:  $9,7 \pm 25,08$  w stosunku do wartości wyjściowej).

Oprócz tego, pacjenci w większości punktów czasowych ocenili, że terapia miała korzystny wpływ na składowe choroby takie jak: odczuwanie duszności (największa zmiana w 37. tygodniu obserwacji:  $-16,7 \pm 19,25$  w stosunku do wartości wyjściowej), bezsenność (największa zmiana w 31. tygodniu obserwacji:  $-22,2 \pm 29,59$  w stosunku do wartości wyjściowej), trudności finansowe (największa zmiana w 31. tygodniu obserwacji:  $-8,3 \pm 25,13$  w stosunku do wartości wyjściowej).

Pogorszenie jakości życia zależnej od zdrowia w większości punktów czasowych pacjenci raportowali w skali funkcjonowania społecznego (największa zmiana w 25. tygodniu obserwacji:  $-7,9 \pm 26,86$  w stosunku do wartości wyjściowej), a także w skalach objawów: ból (największa zmiana w 37. tygodniu obserwacji:  $12,5 \pm 15,96$



---

w stosunku do wartości wyjściowej) oraz nudności/ wymioty (największa zmiana w 25. tygodniu obserwacji:  $5,3 \pm 12,49$  w stosunku do wartości wyjściowej).

Dla pozostałych parametrów uzyskane w kolejnych punktach czasowych wyniki cechowały się zmiennością.

Mediana PFS na podstawie oceny niezależnego komitetu wyniosła 2,9 mies. (95% CI: 0,9; wartość nieoszacowana). Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji (PFS) co najmniej 6 miesięcy u pacjentów stosujących zarejestrowaną dawkę leku (2,5 mg/ kg masy ciała) wyniosło 0,32 (95% CI: 0,22; 0,42). W badaniu DREAMM-2 osiągnięto założony pierwszorzędowy punkt końcowy. Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) w grupie pacjentów otrzymujących dawkowanie zarejestrowane wyniósł 32% (95% CI: 22, 44).

Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) wyniosła 1,5 mies. (95% CI: 1,0; 2,1), mediana czasu do uzyskania najlepszej odpowiedzi (TTBR) wyniosła 2,2 mies. (95% CI: 1,5; 3,6).

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) wyniosła 11 mies. (95% CI: 4,2 do wartości nie zmierzonej), a prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi co najmniej 12 miesięcy wyniosło 0,50 (95% CI: 0,29; 0,68).

EMA zwraca uwagę, że u mocno przeleczonych pacjentów ze szpiczakiem mnogim liczba dostępnych opcji terapeutycznych jest ograniczona, a uzyskana odpowiedź na leczenie w badaniu DREAMM-2 jest trwała.

## 7.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania

ChPL Blenrep podaje, że w badaniu DREAMM-2 działania niepożądane obserwowane były u 95 pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 30\%$ ) były keratopatia (71%) i małopłytkowość (38%).

Najczęściej obserwowanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były zapalenie płuc (7%), gorączka (7%) i reakcje związane z infuzją (3%).

Trwałe przerwanie leczenia w związku z działaniami niepożądanymi nastąpiło u 9% pacjentów otrzymujących Blenrep, przy czym u 3% związane było to działaniami niepożądanymi dotyczącymi oka. [ChPL Blenrep].

W tabeli poniżej przedstawiono najczęściej występujące działania niepożądane, które wystąpiły w badaniu DREAMM-2 u pacjentów stosujących interwencję w dawce 2,5 mg/ kg m. c.

Działania niepożądane pogrupowano według częstości występowania: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często (od  $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko (od  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ) i bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ). W każdej grupie działania niepożądane uszeregowano zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 15. Działania niepożądane obserwowane u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, otrzymujących belantamab mafodotin w dawce 2,5 mg/kg m.c. w badaniu DREAMM-2 [ChPL Blenrep]**

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane <sup>a</sup>	Częstość występowania	Występowanie (%)		
			Jakikolwiek stopień	Stopień 3-4	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie płuc <sup>b</sup>	Bardzo często	11	7	
	Zakażenia górnych dróg oddechowych	Często	9	0	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Małopłytkowość <sup>c</sup>	Bardzo często	38	22	
	Niedokrwistość		27	21	
	Limfopenia <sup>d</sup>		20	17	
	Leukopenia <sup>e</sup>		17	6	
	Neutropenia <sup>f</sup>		15	11	
Zaburzenia oka	Keratopatia <sup>g</sup>	Bardzo często	71	31	
	Przypadki niewyraźnego widzenia <sup>h</sup>		25	4	
	Przypadki zespołu suchego oka <sup>i</sup>		15	1	
	Światłowstręt	Często	4	0	
	Podrażnienie oka		3	0	
	Wrzodziejące zapalenie rogówki		Niezbyt często	1	1
	Infekcyjne zapalenie rogówki			1	1
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Bardzo często	25	0	
	Biegunka		13	1	
	Wymioty	Często	7	2	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Bardzo często	23	4	
	Zmęczenie		16	2	
Badania diagnostyczne	Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	Bardzo często	21	2	
	Zwiększona aktywność gammaglutamylotranspeptydazy		11	3	
	Zwiększona aktywność kinazy fosfokreatynowej	Często	5	2	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Reakcje związane z infuzją <sup>j</sup>	Bardzo często	21	3	

<sup>a</sup> Działania niepożądane pogrupowane zgodnie z MedDRA i stopniowane pod względem nasilenia według CTCAE v4.03.

<sup>b</sup> W tym zapalenie płuc i zapalenie płuc wywołane przez wirusa opryszczki zwykłej.

<sup>c</sup> W tym małopłytkowość i zmniejszenie liczby płytek krwi.

<sup>d</sup> W tym limfopenia i zmniejszona liczba limfocytów.

<sup>e</sup> W tym leukopenia i zmniejszona liczba leukocytów.

<sup>f</sup> W tym neutropenia i zmniejszona liczba neutrofilii.

<sup>g</sup> Na podstawie badania oka, charakteryzująca się zmianami nabłonka rogówki z objawami lub bezobjawowa.

<sup>h</sup> W tym podwójne widzenie, niewyraźne widzenie, pogorszenie ostrości wzroku i zaburzenia widzenia.

<sup>i</sup> W tym suche oko, dyskomfort w obrębie oka, świąd oka.

<sup>j</sup> W tym zdarzenia określone przez badaczy jako mające związek z infuzją. Reakcje związane z infuzją mogą obejmować m.in. gorączkę, dreszcze, biegunkę, nudności, astenię, nadciśnienie tętnicze, letarg, tachykardię.

## Opis wybranych działań niepożądanych

### Działania niepożądane w obrębie rogówki

Działania niepożądane w obrębie rogówki w badaniu DREAMM-2 były oceniane w populacji badanej pod kątem bezpieczeństwa stosowania (n=218), która obejmowała pacjentów leczonych z zastosowaniem dawki 2,5 mg/kg mc. (n=95). Zaburzenia oka wystąpiły u 74% pacjentów i najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były keratopatia lub zmiany w obrębie nabłonka rogówki przypominające mikrocysty, obserwowane w badaniu oka, z towarzyszącymi objawami lub bezobjawowe (71%), niewyraźne widzenie (25%), objawy zespołu suchego oka (15%). Pogorszenie widzenia (wynik wg tablic Snellena gorszy niż 20/50) w oku lepiej widzącym obserwowano u 18%, a ciężką utratę widzenia (20/200 lub gorzej) w oku lepiej widzącym obserwowano u 1% pacjentów leczonych belantamabem mafodotin. Mediana czasu do wystąpienia działań niepożądanych w obrębie rogówki w stopniu 2 lub powyżej (najlepsza skorygowana ostrość wzroku, keratopatia w badaniu okulistycznym) wynosiła 36 dni (zakres: 19 do 143 dni). Mediana czasu do ustąpienia tych objawów rogówkowych wyniosła 91 dni (zakres: 21 do 201 dni). Działania niepożądane w obrębie rogówki (keratopatia) prowadziły do opóźnienia podania dawki u 47% pacjentów i zmniejszenia dawki u 27% pacjentów. U 3% pacjentów odstawiono leczenie z powodu zaburzeń oka.

### Reakcje związane z infuzją

W badaniach klinicznych częstość występowania reakcji związanych z infuzją (ang. infusion-related reactions, IRR) po zastosowaniu belantamabu mafodotin w dawce 2,5 mg/kg mc. wynosiła 21% i większość z nich (90%) wystąpiła po pierwszej infuzji. Większość zgłoszonych IRR było stopnia 1 (6%) i stopnia 2 (12%), podczas gdy u 3% pacjentów zaobserwowano IRR stopnia 3. Ciężkie IRR zgłoszono u 4% pacjentów i obejmowały gorączkę i letarg. Mediana czasu do wystąpienia objawów i mediana czasu trwania pierwszego IRR wynosiły 1 dzień. U jednego pacjenta (1%), u którego wystąpiły IRR stopnia 3 po pierwszej i drugiej infuzji, odstawiono leczenie z powodu IRR. Nie zgłaszano IRR stopnia 4 lub 5.

### Małopłytkowość

Zdarzenia związane ze zmniejszoną liczbą płytek krwi (małopłytkowość, zmniejszona liczba płytek krwi) wystąpiły u 38% pacjentów leczonych belantamabem mafodotin w dawce 2,5 mg/kg mc. Zdarzenia związane ze zmniejszoną liczbą płytek krwi stopnia 2 wystąpiły u 3% pacjentów, stopnia 3 u 9%, a stopnia 4 u 13%. Krwawienia stopnia 3 wystąpiły u 2% pacjentów i nie zgłaszano przypadków stopnia 4 lub 5.

### Zakażenia

Zakażenia górnych dróg oddechowych były często zgłaszane podczas badań klinicznych z zastosowaniem belantamabu mafodotin, przeważnie były łagodne lub umiarkowane (stopnie 1 do 3), wystąpiły u 9% pacjentów leczonych belantamabem mafodotin w dawce 2,5 mg/kg mc. Nie zgłaszano ciężkich działań niepożądanych ze strony górnych dróg oddechowych. Zapalenie płuc było najczęstszym zakażeniem, zgłaszanym u 11% pacjentów leczonych belantamabem mafodotin w dawce 2,5 mg/kg mc. Zapalenie płuc było także najczęstszym ciężkim działaniem niepożądanym, zgłaszanym u 7% pacjentów. Do zakażeń zakończonych zgonem zaliczają się przede wszystkim zapalenie płuc (1%). [ChPL Blenrep]

## WNIOSKI

EMA oceniając stosunek korzyści do ryzyka, podaje, że działania niepożądane związane z zastosowaniem belantamabu mafodotin były zazwyczaj odwracalne. Leczenie jest tolerowane, gdy działania niepożądane są monitorowane i aktywnie leczone, głównie poprzez modyfikację dawkowania. Profil bezpieczeństwa wydaje się wystarczająco scharakteryzowany. Na potwierdzenie bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji zostaną przedstawione wyniki z przyszłych badań. EMA uznała, że stosunek korzyści do ryzyka dla belantamabu mafodotin jest pozytywny.

### 7.3. Podsumowanie siły interwencji

Produkt leczniczy Blenrep został warunkowo dopuszczony do obrotu na podstawie wyników z badania DREAMM-2 uzyskanych po niepełnym obserwacji obserwacji. Na podstawie oszacowanego stosunku korzyści do ryzyka zarejestrowano dawkę 2,5 mg/ kg masy ciała i omawiane wyniki dotyczą pacjentów stosujących dawkę zarejestrowaną leku. Spodziewana data publikacji z wynikami końcowymi badania to luty 2021 r.

Wyniki badania DREAMM-2 wskazują, że mediana przeżycia całkowitego (OS) w ocenianej populacji wyniosła 13,7 mies. (95% CI: 9,9 do wartości nie zmierzonej).

W badaniu DREAMM-2 wpływ interwencji na zależną od zdrowia jakość życia pacjentów oceniano za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz EORTC QLQ-MY20.

Uzyskane za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 wyniki wskazują, że ocena ogólnego stanu zdrowia/ jakości życia w większości punktów czasowych była gorsza niż wyjściowo (największa zmiana w 25. tygodniu obserwacji:  $-4,4 \pm 16,52$  w stosunku do wartości wyjściowej).

Pacjenci raportowali lepszą jakość życia w większości punktów czasowych w zakresie 4 skal funkcjonowania: funkcjonowania fizycznego (największa zmiana w 37. tygodniu obserwacji:  $6,7 \pm 9,43$  w stosunku do wartości wyjściowej), funkcjonowania w rolach społecznych i w pracy (największa zmiana w 31. tygodniu obserwacji:  $13,9 \pm 22,29$  w stosunku do wartości wyjściowej), funkcjonowania emocjonalnego (największa zmiana w 37. tygodniu obserwacji:  $4,2 \pm 8,33$  w stosunku do wartości wyjściowej), funkcjonowania poznawczego (największa zmiana w 31. tygodniu obserwacji:  $9,7 \pm 25,08$  w stosunku do wartości wyjściowej).

Oprócz tego, pacjenci w większości punktów czasowych ocenili, że terapia miała korzystny wpływ na składowe choroby takie jak: odczuwanie duszności (największa zmiana w 37. tygodniu obserwacji:  $-16,7 \pm 19,25$  w stosunku do wartości wyjściowej), bezsenność (największa zmiana w 31. tygodniu obserwacji:  $-22,2 \pm 29,59$  w stosunku do wartości wyjściowej), trudności finansowe (największa zmiana w 31. tygodniu obserwacji:  $-8,3 \pm 25,13$  w stosunku do wartości wyjściowej).

Pogorszenie jakości życia zależnej od zdrowia w większości punktów czasowych pacjenci raportowali w skali funkcjonowania społecznego (największa zmiana w 25. tygodniu obserwacji:  $-7,9 \pm 26,86$  w stosunku do wartości wyjściowej), a także w skalach objawów: ból (największa zmiana w 37. tygodniu obserwacji:  $12,5 \pm 15,96$  w stosunku do wartości wyjściowej) oraz nudności/ wymioty (największa zmiana w 25. tygodniu obserwacji:  $5,3 \pm 12,49$  w stosunku do wartości wyjściowej).

Dla pozostałych parametrów uzyskane w kolejnych punktach czasowych wyniki cechowały się zmiennością.

Mediana PFS na podstawie oceny niezależnego komitetu wyniosła 2,9 mies. (95% CI: 0,9; wartość nieoszacowana). Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji (PFS) co najmniej 6 miesięcy u pacjentów stosujących zarejestrowaną dawkę leku (2,5 mg/ kg masy ciała) wyniosło 0,32 (95% CI: 0,22; 0,42).

W badaniu DREAMM-2 osiągnięto zakładaną w projekcie badania wielkość efektu dla pierwszorzędnego punktu końcowego. Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) w grupie pacjentów otrzymujących dawkowanie zarejestrowane w ChPL wyniósł 32% (95% CI: 22, 44).

Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) wyniosła 1,5 mies. (95% CI: 1,0; 2,1), mediana czasu do uzyskania najlepszej odpowiedzi (TTBR) wyniosła 2,2 mies. (95% CI: 1,5; 3,6).

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) wyniosła 11 mies. (95% CI: 4,2 do wartości nie zmierzonej), a prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi co najmniej 12 mies. wyniosło 0,50 (95% CI: 0,29; 0,68).

EMA zwraca uwagę, że u mocno przeleczonych pacjentów ze szpiczakiem mnogi liczbą dostępnych opcji terapeutycznych jest ograniczona, a uzyskana odpowiedź na leczenie w badaniu DREAMM-2 jest trwała. ChPL Blenrep podaje, że w badaniu DREAMM-2 działania niepożądane obserwowane były u 95 pacjentów. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi ( $\geq 30\%$ ) były keratopatia (71%) i małopłytkowość (38%).

Najczęściej obserwowanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były zapalenie płuc (7%), gorączka (7%) i reakcje związane z infuzją (3%).

Trwałe przerwanie leczenia w związku z działaniami niepożądanymi nastąpiło u 9% pacjentów otrzymujących Blenrep, przy czym u 3% związane było to działaniami niepożądanymi dotyczącymi oka. [ChPL Blenrep]

EMA oceniając stosunek korzyści do ryzyka, podaje, że działania niepożądane związane z zastosowaniem belantamabu mafodotinu były zazwyczaj odwracalne. Leczenie jest tolerowane, gdy działania niepożądane są monitorowane i aktywnie leczone, głównie poprzez modyfikację dawkowania. Profil bezpieczeństwa wydaje się wystarczająco scharakteryzowany. Na potwierdzenie bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji zostaną przedstawione wyniki z przyszłych badań. EMA uznała, że stosunek korzyści do ryzyka dla belantamabu mafodotinu jest pozytywny.

---

EMA, na podstawie przedstawionych dowodów, uznała, że istnieje korzyść kliniczna wynikająca z zastosowania belantamabu mafodotinu i przyznała warunkowe dopuszczenie do obrotu, o które wystąpił wnioskodawca. Wskazała jednakże, że konieczne jest przedstawienie wyników końcowych badania DREAMM-2 oraz wyników badania III fazy, aby lepiej określić ilościowo wielkość efektu.

Badanie III fazy DREAMM-3 jest wielośrodowym badaniem klinicznym porównującym skuteczność i bezpieczeństwo belantamabu mafodotinu w monoterapii z pomalidomidem w skojarzeniu z niskimi dawkami deksametazonu u pacjentów z opornym/ nawrotowym szpiczakiem mnogim. Wyniki badania DREAMM-3 zostaną przedłożone przez podmiot odpowiedzialny najpóźniej w lipcu 2024 roku. [EPAR Blenrep]

## 8. OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

### 8.1. Model farmakoekonomiczny

#### 8.1.1. Analiza kliniczna

Założenia ogólne:

- Na podstawie analizy danych z badania rejestracyjnego DREAMM-2, przyjęto model oparty na przeżyciach.
- Oszacowań dokonano dla horyzontu badania i horyzontu dożywnotnego.
- Jako średni wiek wystąpienia choroby przyjęto 64 rok życia dla kobiet i dla mężczyzn, na podstawie charakterystyki demograficznej kohorty pacjentów otrzymujących 2,5 mg/kg mc. belantamabu mafodotinu w badaniu rejestracyjnym DREAMM-2, przedstawionej w EPAR dla produktu leczniczego Blenrep.
- Ze względu na niewielkie różnice w proporcjach płci w populacji badanej i generalnej, przyjęto rozkład płci dla populacji generalnej (1:1).
- Na podstawie wykresu Kaplana-Meiera z badania rejestracyjnego, przy pomocy GetData Graph Digitizer, odczytano prawdopodobieństwo OS w wybranych punktach czasowych dla ocenianej interwencji. Ze względu na niedojrzałość danych i nieliczne obserwacje w końcowym okresie obserwacji, za punkt odcięcia przyjęto 13,7. miesiąc.
- Dostępność danych dla kilku punktów czasowych umożliwia przyjęcie rozkładu Weibulla dla estymacji.
- Dane dotyczące przeżyć w grupie komparatora przyjęto na podstawie informacji z EPAR, w którym wskazano, że mediana całkowitego przeżycia chorych z populacji docelowej wynosi obecnie ok. 3–5 miesięcy.
- Założono, że jakość życia w trakcie leczenia jest w przybliżeniu taka, jak w populacji generalnej (ICER=ICUR). Nie uwzględniono spadku jakości życia związanego z wystąpieniem działań niepożądanych i objawów choroby (np. obniżenie jakości życia w związku ze świadomością trwania choroby nowotworowej).
- Założono, że różnice pomiędzy populacją badaną i populacją polską nie powinny istotnie wpływać na wyniki oszacowań dotyczących skuteczności leczenia czy utraconych lat życia.
- Dodatkowo obliczono wskaźniki względne. Należy zwrócić uwagę, że te wskaźniki dotyczą wybranego momentu przeprowadzanej analizy i ich wartość z tego powodu jest niska.
- W modelowaniu nie uwzględniano dyskontowania efektów zdrowotnych.
- Dla ułatwienia interpretacji wyników, zaprezentowano je w postaci wykresów uwzględniających ekstrapolacje (w dłuższym i krótszym czasie – w celu lepszej wizualizacji zachodzących zmian).
- Model został przygotowany w arkuszu Excel i stanowi załącznik do niniejszego opracowania.

Założenia do estymacji w horyzoncie badania:

- Za horyzont badania przyjęto ostatni odczytany punkt czasowy na wykresie Kaplana-Meiera, uznany za wiarygodny dla dalszych estymacji.
- Estymowano krzywe OS przy wykorzystaniu rozkładu Weibulla. Parametry rozkładu Weibulla ( $\alpha$ ,  $\beta$ ) obliczono metodą minimalizacji sumy kwadratów błędów (przy pomocy dodatku do programu Microsoft



Excel – Solver). Na podstawie parametrów  $\alpha$ ,  $\beta$ , metodą całkowania (całki oznaczone), oszacowano pola pod krzywymi dla komparatora i ocenianej technologii. Różnica pomiędzy nimi wskazuje na korzyść zdrowotną wyrażoną w LYG.

Założenia do estymacji w horyzoncie dożywnym:

- Na podstawie wyżej wymienionych oszacowanych parametrów  $\alpha$ ,  $\beta$ , obliczono średnie OS w horyzoncie dożywnym, które odpowiadają polom pod krzywymi i tym samym LY w horyzoncie dożywnym dla poszczególnych populacji. Różnica pomiędzy nimi wskazuje na korzyść zdrowotną wyrażoną w LYG.

Założenia do UN:

- Przeżycie populacji generalnej (dane z GUS) obliczone zostało metodą sumy pól prostokątów, która odpowiada polu pod krzywą i tym samym przewidywanym latom życia w populacji generalnej. Szacowanie metodą sumy pól prostokątów ma ograniczoną precyzję. Szacowanie metodą sumy pól prostokątów ma ograniczoną precyzję.
- Przewidywane lata życia dla leku i komparatora odpowiadają średnim OS w horyzoncie dożywnym.
- Na podstawie powyższych wartości określono utracone lata życia związane z chorobą, zyskane lata życia po zastosowaniu nowej opcji postępowania, a także odsetek zyskanych lat życia w stosunku do populacji generalnej.

Założenia dla analizy wrażliwości:

- Zakres niepewności przyjęto na podstawie podanych w badaniu wartości 95% przedziału ufności dla mediany OS w grupie pacjentów poddanych ocenianej interwencji. Ze względu na to, że w badaniu nie określono górnej granicy przedziału ufności dla mediany OS, nie przeprowadzono oszacowań w wariancie maksymalnym.
- Jako estymatory wartości oczekiwanych dla dolnej i górnej granicy przedziału ufności dla mediany OS w grupie komparatora, przyjęto dolną i górną granicę przedziału wartości mediany OS wskazanej w EPAR (przedział 3–5 mies.).
- Z uwagi na ograniczoną dostępność danych dot. przedziału ufności dla mediany OS (podane dwa punkty czasowe), w szacowaniu przedziałów ufności dla krzywych przeżyć przyjęto parametr  $\alpha=1$  dla rozkładu Weibulla, co oznacza możliwość stosowania trendu wykładniczego.
- Analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym oraz w horyzoncie badania, przyjętym w wariancie podstawowym analizy.
- Ze względu na to, że nie przeprowadzono oszacowań w wariancie maksymalnym dla ocenianej interwencji, odstąpiono od oszacowania wariantu optymistycznego, zakładającego maksymalny efekt zdrowotny ocenianej interwencji i minimalny efekt komparatora oraz wariantu pesymistycznego, zakładającego minimalny efekt zdrowotny ocenianej interwencji i maksymalny efekt komparatora.

Przyjęcie wszystkich wyżej wymienionych założeń będzie przeszacowywać i należy się spodziewać mniejszej efektywności klinicznej niż oszacowana w niniejszym modelu (wersja optymistyczna).

Poniżej przedstawiono dane odczytane z wykresu Kaplana-Meiera przy pomocy GetData Graph Digitizer.

**Tabela Prawdopodobieństwo OS w wybranych punktach czasowych dla ocenianej technologii, odczytane przy pomocy GetData Graph Digitizer**

Czas przeżycia		Prawdopodobieństwo przeżycia
Miesiąc	Lata	Oceniana technologia
0	0,00	100%
1	0,08	96%
2	0,17	87%
3	0,25	84%
4	0,33	78%
5	0,42	74%
6	0,50	72%

7	0,58	70%
8	0,67	68%
9	0,75	65%
9,9	0,83	61%
10	0,83	60%
11	0,92	60%
12	1,00	57%
13	1,08	55%
13,7	1,14	50%

Źródło: Opracowanie własne na podstawie wykresu Kaplana-Meiera z badania rejestracyjnego DREAMM-2.

### 8.1.2. Analiza ekonomiczna

Poza założeniami przyjętymi w analizie klinicznej, analiza ekonomiczna uwzględnia dodatkowo następujące punkty:

- Zgodnie z ChPL założono, że lek będzie przyjmowany jako terapia ciągła, trwająca do progresji choroby lub wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.
- Koszty terapii oszacowano zgodnie z metodologią wspólną dla wszystkich ocenianych technologii, która opierała się na wyliczeniu średniej ceny za 1 jednostkę substancji czynnej. Dane dotyczące ceny produktu leczniczego Blenrep pochodzą z zagranicznych stron internetowych. W związku z tym, że jest to terapia ciągła, oszacowano jej roczny koszt.
- Założono, że grupa kontrolna nie otrzymuje leczenia, a więc koszt komparatora jest równy 0 PLN, co może mieć wpływ na niedoszacowanie kosztów komparatora.
- Nie uwzględniano kosztów dodatkowych, takich jak np. koszty leczenia działań niepożądanych terapii, koszty hospitalizacji. Ze względu na wysoką cenę leku, koszty dodatkowe stanowią niewielką część kosztów całkowitych, co ma niewielki wpływ na ocenę sumaryczną.
- W związku z przyjętym założeniem ICER=ICUR, wskaźniki ICER są obliczane na podstawie wyników oszacowanych inkrementalnych efektów zdrowotnych z części klinicznej.
- W ramach analizy wrażliwości oszacowano minimalny i maksymalny koszt terapii, z uwzględnieniem +/- 20% ceny podstawowej ocenianej technologii.
- W modelowaniu nie uwzględniano dyskontowania kosztów.

W celu ułatwienia interpretacji wyników analizy dodatkowo obliczono:

- wskaźnik efektywności, uwzględniający wysokość ustawowego progu opłacalności kosztowej (3 PKB/QALYG). Wartości powyżej 1 LYG identyfikują interwencje efektywne kosztowo, im mniejsza wartość, tym gorsza efektywność.
- % ceny leku efektywnego kosztowo – wskaźnik ten informuje jaka część ceny, przy powyższych założeniach, mogłaby być uznana za efektywną.

## 8.2. Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

Poniżej w tabeli zaprezentowano oszacowanie rocznych kosztów terapii lekiem Blenrep, zgodnie z dawkowaniem opisanym w ChPL dla pacjenta o średniej masie ciała równej 70 kg.

Tabela 16. Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

Substancja czynna	Dawka na podanie [mg]	Cykl [dni]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w roku	Cena za mg [PLN]	Koszt na rok (-20%; +20%) [PLN]
1	2	3	4	5	6	7=2x4x5x6

Oceniana technologia: Blenrep						
Belantamab mafodotin	175,0	21	1	17	314,93	<b>936 931</b> (749 545; 1 124 317)

Źródło: Opracowanie własne.

## 8.3. Wyniki

### 8.3.1. Analiza kliniczna

**Error! Reference source not found.** przedstawia oszacowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej w jednostkach utraconych lat życia związanych z chorobą. Dodatkowo obliczono, jaką część przewidywanej dla populacji generalnej długości życia zyskuje pacjent w związku z zastosowaniem ocenianej interwencji.

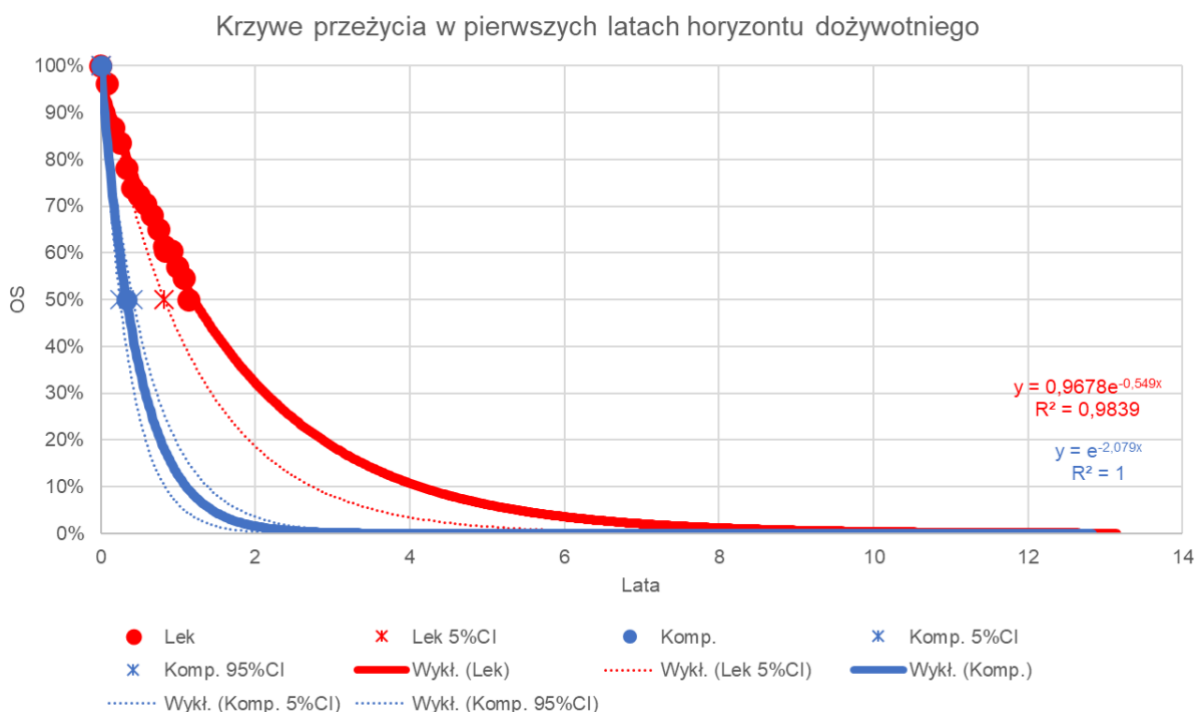
**Tabela 17. Wyniki analiz niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej (UN)**

	Populacja generalna	Lek	Komparator
Przewidywane lata życia (LY)	19,15	1,85	0,48
Utracone lata życia związane z chorobą	ND	17,30	18,67
Zyskane lata życia związane z zastosowaniem nowej interwencji	ND	1,37	ND
Procent zyskanych lat życia (w stosunku do przeżycia populacji generalnej)	ND	7%	ND

Źródło: Opracowanie własne.

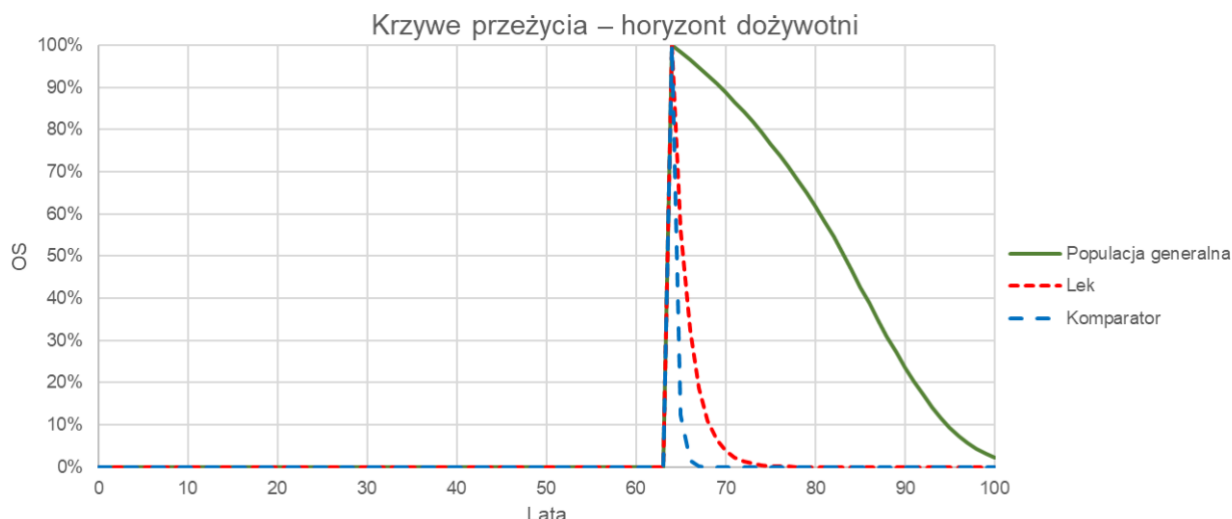
Poniżej umieszczono wykresy (Wykres 1, Wykres 2) krzywych przeżycia pacjentów w horyzoncie dożywotnim. Wykres 1 przedstawia krzywe przeżycia z dodatkowo nałożonymi danymi z badania rejestracyjnego DREAMM-2.

**Wykres 1. Krzywe przeżycia w pierwszych latach horyzontu dożywotniego**



Źródło: Opracowanie własne.

## Wykres 2. Krzywe przeżycia w horyzoncie dożywnym



Źródło: Opracowanie własne.

Tabela 18 przedstawia oszacowany efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia (LYG) w horyzoncie badania i dożywnym.

**Tabela 18. Zyskane lata życia w horyzoncie badania oraz w horyzoncie dożywnym**

Horyzont badania				Horyzont dożywny			
LY	lek	komparator	LYG	LY	lek	komparator	LYG
Minimalny (5%CI)	0,73	0,35	0,39	Minimalny (5%CI)	1,19	0,36	0,83
<b>Oczekiwany</b>	<b>0,84</b>	<b>0,44</b>	<b>0,40</b>	<b>Oczekiwany</b>	<b>1,85</b>	<b>0,48</b>	<b>1,37</b>
<b>LYG horyzont badania/dożywny</b>				<b>29,5%</b>			

Źródło: Opracowanie własne.

Poniżej (Tabela 19) przedstawiono miary efektu obliczone na podstawie danych z badania rejestracyjnego.

**Tabela 19. Wyniki analizy klinicznej – miary efektu**

	Lek	Komparator	
Czas [lata]	0,33	0,33	
OS	0,78	0,50	
zgony (EER, CER)	0,22	0,50	1-OS
ARR	0,28		EER-CER
NNT	3,57		1/ARR
RRR	0,56		ARR/CER
RR	0,44		EER/CER
Odds	0,28	1,00	EER/OS;CER/OS
OR	0,28		EO/CO
LY	0,30	0,25	wg trapezu
<b>LYG</b>	<b>0,05</b>		

Źródło: Opracowanie własne.

### PODSUMOWANIE:

Analiza niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej dotyczy populacji w wieku 64 lat (wartość przyjęta na podstawie średniej wieku pacjentów w badaniu rejestracyjnym), dla której przewidywane lata życia wynoszą 19,15 lat. Przewidywane lata życia w przypadku stosowania ocenianego leku oszacowano na 1,85 roku, a dla pacjentów w grupie komparatora – na 0,48 roku. UN oszacowano jako utracone lata życia spowodowane chorobą, które przy stosowaniu komparatora wynoszą 18,67 lat. Utracone lata życia przy stosowaniu ocenianej technologii wynoszą 17,30 lat.

Oszacowano, że dzięki zastosowaniu ocenianej interwencji pacjent zyska ok. 7% przewidywanej dla populacji generalnej długości życia.

Oszacowany oczekiwany inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia (LYG) wyniósł 0,40 LYG w horyzoncie badania i 1,37 LYG w horyzoncie dożywotnim.

### 8.3.1. Analiza ekonomiczna

Tabela 20 przedstawia koszt uzyskania efektów zdrowotnych oszacowanych powyżej (Tabela 18).

**Tabela 20. Koszt uzyskania spodziewanych efektów zdrowotnych [PLN]**

Horyzont badania				Horyzont dożywotni			
Koszt terapii dla oczekiwanych LY	Lek	Komparator	Różnica kosztów	Koszt terapii dla oczekiwanych LY	Lek	Komparator	Różnica kosztów
Minimalny	629 063	-00	629 063	Minimalny	1 386 315	-00	1 386 315
<b>Oczekiwany</b>	786 329	-00	<b>786 329</b>	<b>Oczekiwany</b>	1 732 894	-00	<b>1 732 894</b>
Maksymalny	943 594	-00	943 594	Maksymalny	2 079 473	-00	2 079 473

Źródło: Opracowanie własne.

Tabela 21 przedstawia oszacowanie inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów i jego porównanie do aktualnego progu, wynoszącego 155 514 PLN.

**Tabela 21. Oszacowanie inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów [PLN/LYG]**

Współczynnik efektywności kosztów dla stałego efektu zdrowotnego (oczekiwany LYG) przy zmianie kosztów			Współczynnik efektywności kosztów dla stałego kosztu (oczekiwany koszt) przy zmianie efektów zdrowotnych				
Horyzont badania	ICER	ICER/próg	Horyzont badania	ICER	ICER/próg	Korzyść zdrowotna za 3 PKB	% ceny leku - efektywne kosztowo
Dla minimalnego kosztu	1 559 563	10,03	Dla optymistycznego LYG	ND	ND		
<b>Dla oczekiwanego kosztu</b>	<b>1 949 454</b>	<b>12,54</b>	<b>Dla oczekiwanego LYG</b>	<b>1 949 454</b>	<b>12,54</b>	<b>0,0798</b>	<b>7,98%</b>
Dla maksymalnego kosztu	2 339 344	15,04	Dla pesymistycznego LYG	ND	ND		
Horyzont dożywotni	ICER	ICER/próg	Horyzont dożywotni	ICER	ICER/próg	Korzyść zdrowotna za 3 PKB	% ceny leku - efektywne kosztowo
Dla minimalnego kosztu	1 012 826	6,51	Dla optymistycznego LYG	ND	ND		
<b>Dla oczekiwanego kosztu</b>	<b>1 266 033</b>	<b>8,14</b>	<b>Dla oczekiwanego LYG</b>	<b>1 266 033</b>	<b>8,14</b>	<b>0,1228</b>	<b>12,28%</b>
Dla maksymalnego kosztu	1 519 239	9,77	Dla pesymistycznego LYG	ND	ND		

Źródło: Opracowanie własne.

#### PODSUMOWANIE:

Średni roczny koszt terapii lekiem Blenrep oszacowano na 936 931 PLN. Dodatkowe obliczenia wykonano przyjmując 80% i 120% tej wartości.



Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER wyniósł: 1,9 mln PLN/LYG w horyzoncie badania i 1,3 mln PLN/LYG w horyzoncie dożywotnim, przekraczając próg opłacalności kosztowej odpowiednio o ok. 13 i 8 razy.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono dla różnych wariantów inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów. Oszacowana wartość współczynnika efektywności kosztów dla stałego efektu zdrowotnego przy zmianie kosztów mieści się w zakresie 1,6 mln–2,3 mln PLN/LYG w horyzoncie badania oraz 1 mln–1,5 mln PLN/LYG w horyzoncie dożywotni i przekracza aktualny próg efektywności kosztowej 7–15 razy.

Oszacowana wartość oczekiwanego współczynnika efektywności kosztów dla stałego kosztu przy zmianie efektów zdrowotnych wyniósł ok. 2 mln PLN/LYG w horyzoncie badania (przekraczając próg efektywności kosztowej trzynastokrotnie) i ok. 1,3 mln PLN/LYG w horyzoncie dożywotnim, przekraczając próg ośmiokrotnie.

Aby oceniana technologia mogła zostać uznana za efektywną kosztowo, jej cena powinna stanowić ok. 12% ceny rynkowej.

## 9. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

### 9.3. Niepewność metodyki materiału dowodowego

W komentarzu do wyników skuteczności w badaniu II fazy DREAMM-2 Europejska Agencja Leków uznała, że brak grupy kontrolnej z aktywnym komparatorem był ograniczeniem, ale z uwagi na brak alternatywnego leczenia w ocenianej populacji, można je zaakceptować. EMA wskazuje również ograniczenia z oceną pierwszorzędnego punktu końcowego. Jako, że był nim ORR, uznano, że wpływ interwencji na wyniki w zakresie tego punktu końcowego musi być znaczący, aby udowodnić korzyść kliniczną. Założono, że jeśli ORR okaże się zgodny z oczekiwanym, oraz jeśli wyniki uzyskane w zakresie drugorzędowych punktów końcowych oraz bezpieczeństwa będą wskazywać na pozytywny stosunek korzyści do ryzyka, wyniki uzyskane w badaniu DREAMM-2 zostaną uznane za klinicznie istotne. [EPAR Blenrep]

HAS podczas oceny leku Blenrep wśród ograniczeń wymienia:

- dane pochodzą z badania II fazy bez grupy kontrolnej, grupa badawcza nie była liczna (liczba pacjentów, którzy otrzymywali belantamab mafodotin w dawce 2,5 mg/ kg wynosiła 97);
- niepewność co do znaczenia pierwszorzędnego punktu końcowego w badaniu DREAMM-2 (ORR) i jego przełożenia na całkowity czas przeżycia lub poprawę jakości życia;
- brak aktywnego komparatora (możliwości leczenia są ograniczone, a pacjenci najczęściej znajdują się w sytuacji impasu terapeutycznego);
- krótki czas obserwacji oraz wynikającą z tego niepewność trwałości uzyskanych wyników dotyczących skuteczności leku;
- brak wiarygodnych danych dotyczących jakości życia;
- krótki okres oceny bezpieczeństwa zwłaszcza w kontekście powikłań ocznych (keratopatie wymagające odpowiedniego monitorowania) i reakcji na wlew [HAS 2020].

### 9.4. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*)

Badanie DREAMM-2 nie było prowadzone w polskich warunkach. Wśród pacjentów otrzymujących zarejestrowaną dawkę leku (2,5 mg/ kg mc) 72 (74,2 %) spośród 97 pacjentów w badaniu było rasy kaukaskiej. W Polsce, w ramach mechanizmów refundacyjnych finansowane są leki z grupy inhibitorów proteasomów, leków immunomodulujące oraz przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko CD38, zatem pacjenci oporni na działanie tych 3 grup leków są również w naszym kraju.

### 9.5. Niepewność założeń modelu ekonomicznego

#### *Ocena niepewności statystycznej*

Procedura odczytu i odwzorowania przebiegu krzywych przeżycia została wykonana w środowisku R przy użyciu pakietu IPDfromKM. Jest to metoda odtworzenia pierwotnych danych na podstawie opublikowanych krzywych przeżycia Kaplana-Meiera. Wybór pakietu podyktowany był możliwością pracy w jednym środowisku

---

analitycznym bez konieczności eksportowania danych z innych źródeł oraz celowością użytkowania pakietu do pracy z krzywymi przeżycia Kaplana-Meiera.

W celu oceny dokładności oznaczania współrzędnych punktów z krzywych przeżycia Kaplana-Meiera otrzymane wyniki porównano z wynikami otrzymanymi z innych dostępnych programów do digitalizacji wykresów. Wyniki porównania świadczyły o lepszym dopasowaniu oznaczonych współrzędnych przy użyciu pakietu IPDfromKM.

W procedurze odczytu i odwzorowania przebiegu krzywych przeżycia miały miejsce poniższe etapy:

- ekstrakcja współrzędnych punktów z krzywych przeżycia Kaplana-Meiera – funkcja *getpoints()*;
- wstępne przetwarzanie odczytanych współrzędnych – funkcja *preprocess()*;
- rekonstrukcja pierwotnych danych – funkcja *getIPD()*;
- wizualizacja odwzorowanych krzywych przeżycia – funkcja *survreport()*.

#### **Ekstrakcja współrzędnych punktów z krzywych przeżycia Kaplana-Meiera – funkcja *getpoints()***

Wykres źródłowy (z publikacji Lonial 2020) został zaimportowany do środowiska R funkcją *getpoints()*. Jako argumenty funkcji wprowadzono odczytane z wykresu wartości maksymalne i minimalne dla osi x i y. Następnie zdefiniowano dwa obiekty reprezentujące krzywe przeżycia nadając im nazwy zgodne z zastosowanym schematem leczenia.

W wyniku zastosowania funkcji obraz w postaci wykresu z krzywymi przeżycia został wczytany do okna wykresów w celu ręcznego oznaczenia współrzędnych punktów przebiegu krzywych przeżycia. Dla każdej z krzywych przeżycia oznaczono wartości minimalne i maksymalne osi x i y oraz współrzędne punktów poprzez kliknięcia na krzywej, dążąc do oznaczenia wszystkich punktów załamania krzywej. Wynikiem funkcji był dwukolumnowy zestaw współrzędnych punktów oznaczonych na krzywej przeżycia Kaplana-Meiera wymagany przez funkcję *preprocess()*.

#### **Wstępne przetwarzanie odczytanych współrzędnych – funkcja *preprocess()***

Do wstępnego przetwarzania danych wykorzystano funkcję *preprocess()*. Dla zdefiniowanych wcześniej obiektów użyta funkcja przetworzyła następujące dane będące argumentami funkcji:

- dwukolumnowy zestaw współrzędnych punktów będący wynikiem funkcji *getpoint()*;
- ręcznie wprowadzone dane z tabeli „number at risk” w postaci wektorów „nrisk” jako liczba osób z zagrożeniem oraz „trisk” jako interwał czasowy dla tych osób;
- ręcznie wprowadzone dane dotyczące początkowej liczby osób w postaci wektora „total pts”.

Dodatkowo, określono skalę osi y wpisując wartość maksymalną jako 1, w ujęciu wartości dziesiętnych. W wyniku zastosowania funkcji otrzymano zbiór danych w formacie wymaganym przez funkcję *getIPD()*.

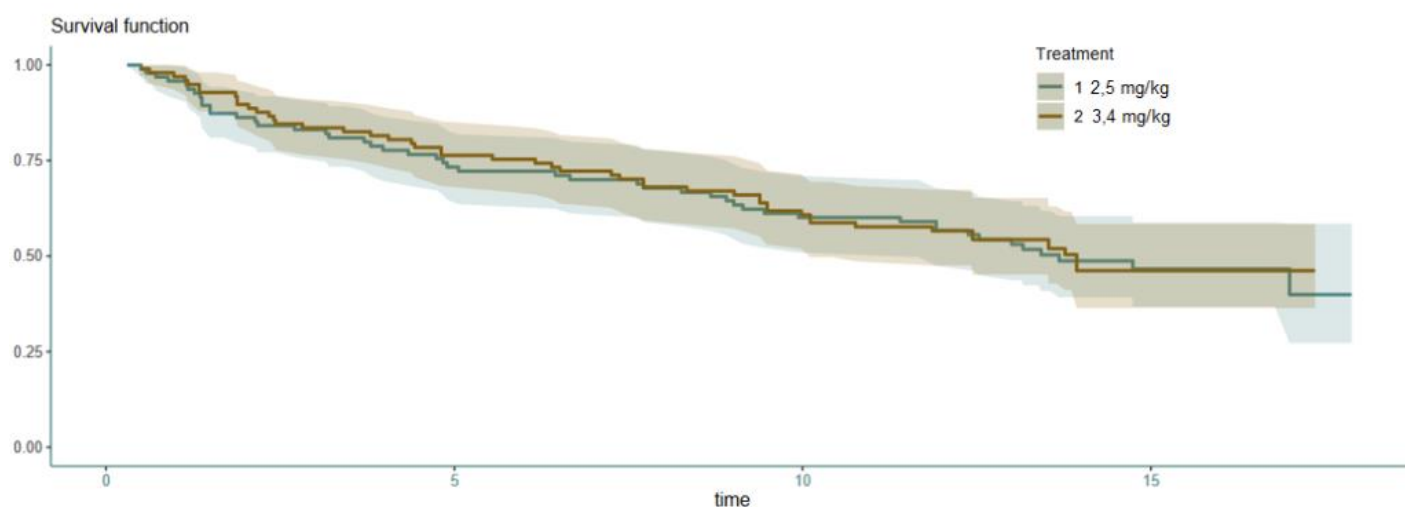
#### **Rekonstrukcja pierwotnych danych – funkcja *getIPD()***

Dla obiektów zwróconych przez funkcję *preprocess()* przypisane zostały następujące etykiety identyfikacyjne: 1 dla schematu 2,5 mg/kg i 2 dla schematu 3,4 mg/kg. Do rekonstrukcji pierwotnych danych użyto funkcję *getIPD()*. W wyniku zastosowania funkcji otrzymano zrekonstruowane dane osób, na podstawie których zostały wykreślone odwzorowane krzywe przeżycia Kaplana-Meiera.

#### **Wizualizacja odwzorowanych krzywych przeżycia – funkcja *survreport()***

Na podstawie danych uzyskanych z przeprowadzonej procedury zostały wykreślone krzywe przeżycia Kaplana-Meiera.

Wykres 3. Odzworowane krzywe przeżycia Kaplana-Meiera



Źródło: Opracowanie własne na podstawie zrekonstruowanych danych.

Ocenę różnic w prawdopodobieństwie przeżycia pomiędzy odzworowanymi krzywymi przeprowadzono w oparciu o porównanie wykreślonych przedziałów ufności. Na podstawie dokonanej oceny wizualnej można przyjąć brak istotnych różnic w prawdopodobieństwie przeżycia pomiędzy krzywymi.

## 9.6. Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia aktualnych opracowań HTA, w dniu 13.01.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie przy zastosowaniu następujących słów kluczowych: „Blenrep”, „belantamab mafodotin”. Wyszukiwaniem objęto strony internetowe następujących agencji i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono pełnych analiz HTA dla leku Blenrep, a jedynie 1 ocenę kosztów terapii dla leku Blenrep, przedłożoną przez podmiot odpowiedzialny w Niemczech.

**Tabela 22. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych**

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
G-BA 2020	Ocena kosztów terapii	Brak komparatora z uwagi na status leku sierocego. Brak komparatora w opublikowanych badaniach klinicznych.	Nie wyznaczono komparatora z powodu statusu leku sierocego uzyskanego w procesie rejestracji produktu leczniczego Blenrep, a także brak aktywnego komparatora w badaniu rejestracyjnym. Przyjęto, że pacjent przyjmie 17 cykli leczenia w ciągu roku, łącznie zużywając 34 fiołki leku Blenrep. Wśród ograniczeń tego założenia podano, że takie założenie jest mało realistyczne, z uwagi na nie uwzględnienie możliwości przerwania terapii, jednak przyjęto ten wariant w oszacowaniach. Koszt zakupu 1 fiołki został przyjęty w wysokości 8 068,82 EUR (80,69 EUR /mg substancji czynnej). Roczny koszt terapii lekkim Blenrep przypadający na 1 pacjenta obliczono jako $34 \times 8\,068,82 = 274\,339,76$ EUR. Przyjęto założenie, że obowiązkowe ubezpieczenie zdrowotne pokryje koszt zakupu 1 opakowania leku Blenrep w wysokości 3 030,23 EUR - 3 385,31 EUR, co da roczny koszt ponoszony z obowiązkowego ubezpieczenia zdrowotnego na 1 pacjenta w wysokości 277 369,99 - 277 725,07 EUR. Liczebność populacji docelowej z dużą niepewnością oszacowano na 184-567 osób rocznie. Roczny koszt zakupu leku Blenrep w całej populacji oszacowano na 51 036 077,72 – 157 470 113,33 EUR.

Źródło: G-BA 2020; Moduł 4.

W dniu 20.01.2020 r. przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie raportów HTA i analiz ekonomicznych za pośrednictwem wyszukiwarki Google. Nie odnaleziono nowych dokumentów.

W dniu 20.01.2020 r. przeprowadzono również systematyczne wyszukiwanie analiz ekonomicznych w bazie Medline via Pubmed z wykorzystaniem kwerendy przedstawionej poniżej.

**Tabela 23. Kwerenda użyta do wyszukiwania systematycznego z bazy Medline (via Pubmed)**

Zapytanie	Liczba trafień
((((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)) AND "belantamab mafodotin"[Supplementary Concept] OR belantamab mafodotin OR blenrep	1

Odnaleziona publikacja nie spełniła kryterium włączenia do niniejszego raportu.

## WNIOSKI

Nie odnaleziono pełnych analiz HTA dla leku Blenrep, a jedynie 1 ocenę kosztów terapii dla leku Blenrep, przedłożoną przez podmiot odpowiedzialny w Niemczech. Nie wyznaczono komparatora z powodu statusu leku sierocego uzyskanego w procesie rejestracji produktu leczniczego Blenrep, a także brak aktywnego komparatora w badaniu rejestracyjnym. Przyjęto, że pacjent przyjmie 17 cykli leczenia w ciągu roku, łącznie zużywając 34 fiołki leku Blenrep. Wśród ograniczeń tego założenia podano, że takie założenie jest mało realistyczne, z uwagi na nie uwzględnienie możliwości przerwania terapii, jednak przyjęto ten wariant w oszacowaniach. Koszt zakupu 1 fiołki został przyjęty w wysokości 8 068,82 EUR (80,69 EUR /mg substancji czynnej). Roczny koszt terapii lekkim Blenrep przypadający na 1 pacjenta obliczono jako  $34 \times 8\,068,82 = 274\,339,76$  EUR.

Przyjęto założenie, że obowiązkowe ubezpieczenie zdrowotne pokryje koszt zakupu 1 opakowania leku Blenrep w wysokości 3 030,23 EUR - 3 385,31 EUR, co da roczny koszt ponoszony z obowiązkowego ubezpieczenia zdrowotnego na 1 pacjenta w wysokości 277 369,99 - 277 725,07 EUR.

Liczebność populacji docelowej z dużą niepewnością oszacowano na 184-567 osób rocznie. Roczny koszt zakupu leku Blenrep w całej populacji oszacowano na 51 036 077,72 – 157 470 113,33 EUR.

## 9.7. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia aktualnych rekomendacji refundacyjnych, przeprowadzono 13.01.2021 r., wyszukiwanie przy zastosowaniu następujących słów kluczowych: „Blenrep”, „belantamab mafodotin”. Wyszukiwaniem objęto strony internetowe następujących agencji i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>

- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację refundacyjną dotyczącą finansowania ocenianej technologii (HAS 2020) oraz informację o 2 toczących się procesach oceny produktu leczniczego Blenrep, w Niemczech oraz w Szwecji.

Francuska Agencja HAS w dokumencie z 16 grudnia 2020 r. wydała wstępną pozytywną rekomendację refundacyjną dla leku Blenrep w zakresie zarejestrowanego wskazania i zalecanego w ChPL dawkowania. Wśród ograniczeń dotyczących oceny skuteczności klinicznej podano krótki okres obserwacji w badaniu DREAMM-2 oraz niepewność wpływu leku na uzyskanie korzyści zdrowotnych. Jednakże, wobec braku alternatywnej terapii (poza najlepszą terapią podtrzymującą), uznano, że po wyczerpaniu wszystkich możliwych opcji terapeutycznych, lek Blenrep jest opcją ratunkową dla pacjentów ze szpiczakiem mnogim. HAS dokona ponownej oceny leku po zakończeniu badania rejestracyjnego DREAMM-2.

W Niemczech proces oceny zasadności refundacji ze środków publicznych leku Blenrep jest w toku. Z uwagi na status leku sierocego nadany w procesie dopuszczenia do obrotu przez EMA, przyjmuje się, że lek ma dodatkową korzyść zdrowotną (w dossier refundacyjnym nie jest wymagane przedłożenie dowodów na dodatkową korzyść zdrowotną, ani przedstawianie komparatorów). Z tego powodu podmiot odpowiedzialny w Niemczech przedstawił jedynie ocenę kosztów terapii. Koszty terapii oraz liczebność populacji przedstawione przez podmiot odpowiedzialny zostały uznane za wiarygodne. Zgodnie z informacjami podanymi przez G-BA, uchwała refundacyjna zostanie ogłoszona w marcu b.r.

W Szwecji proces oceny zasadności refundacji ze środków publicznych leku Blenrep również jest w toku, jednakże TLV nie przedstawiła dotychczas informacji w tym zakresie. Szczegóły zebranych informacji przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 24. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Blenrep.**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<b>HAS 2020 (Francja)</b>	w monoterapii szpiczaka mnogiego u dorosłych pacjentów, którzy wcześniej otrzymali co najmniej cztery schematy leczenia, których choroba jest oporna na co najmniej jeden inhibitor proteasomów, jeden lek immunomodulujący i przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko CD38, i u których wystąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu	<b>Wstępna rekomendacja pozytywna</b> Komitet uznał, że lek Blenrep powinien zostać włączony na listę leków zaakceptowanych do podawania w szpitalu w zarejestrowanym wskazaniu, w schemacie dawkowania zgodnym z ChPL. Fragmenty uzasadnienia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• oprócz najlepszej terapii podtrzymującej, nie istnieją technologie alternatywne dla leku Blenrep</li> <li>• Blenrep jest terapią ratunkową w szpiczaku mnogim, po wyczerpaniu wszystkich opcji terapeutycznych, zgodnie z zaleceniem multidyscyplinarnego spotkania konsultacyjnego.</li> </ul> Biorąc pod uwagę niepewność dotyczącą skuteczności i bezpieczeństwa, Komisja pragnie otrzymać ostateczne dane z trwającego badania DREAMM-2 (wyniki spodziewane na listopad 2022 r.). Komisja dokona ponownej oceny BLENREP na podstawie tych danych i wsze kich nowych dostępnych danych w ciągu maksymalnie 2 lat.
<b>G-BA 2020/ IQWiG 2020 (Niemcy)</b>	szpiczak mnogi (choroby onkologiczne)	<b>Proces w toku</b> Rozpoczęcie postępowania: 15.09.2020 r Publikacja oceny korzyści i rozpoczęcie procedury pisemnych uwag: 15 grudnia 2020 r Termin złożenia pisemnego oświadczenia: 5 stycznia 2021 r <b>Uchwała: spodziewana data: początek marca 2021 r</b> IQWiG nie oceniał dodatkowej korzyści leku z uwagi na status sierocy leku nadany w procesie rejestracji – przyjmuje się, że lek sierocy ma dodatkową korzyść. Firma nie przedstawiła komparatora z uwagi na status sierocy leku. Belantamab mafodotin jako produkt leczniczy na chorobę sierocą nie wymaga udowodnienia dodatkowej korzyści medycznej w związku z odpowiednią terapią porównawczą
<b>TLV 2021 (Szwecja)</b>	szpiczak mnogi	<b>Proces w toku</b> (informacja na stronie internetowej datowana na 20.01.2020 r.).



---

## 10. ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH

Populacja docelowa może zostać określona na podstawie kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu rejestracyjnym DREAMM-2.

### Kryteria włączenia do badania rejestracyjnego DREAMM-2:

1. kobiety i mężczyźni w wieku  $\geq 18$  lat
2. ogólny stan sprawności pacjenta oceniony w skali ECOG na 0-2
3. histologicznie lub cytologicznie potwierdzone rozpoznanie szpiczaka mnogiego według kryteriów IMGW

ORAZ

- a. wcześniej przebyte autologiczne przeszczepienie szpiku kostnego lub uznanie pacjenta za niekwalifikującego się do przeszczepienia

ORAZ

- b. niepowodzenie co najmniej 3 wcześniej stosowanych schematów terapii szpiczaka, włączając przeciwciała skierowane przeciwko CD38 (np. daratumumab) w monoterapii lub w skojarzeniu oraz oporność na lek immunomodujący (np. lenalidomid lub pomalidomid) i inhibitor proteasomów (np. bortezomib, iksazomib lub karfilzomib).

Szpiczak oporny na leczenie został zdefiniowany jako brak odpowiedzi podczas terapii podstawowej lub ratunkowej lub progresja w ciągu 60 dni od ostatniej terapii.

Choroba niereagująca na leczenie została zdefiniowana jako nieosiągnięcie przynajmniej minimalnej odpowiedzi lub progresja choroby podczas terapii.

4. Mierzalna choroba z co najmniej jednym z poniższych:

- Białko M w surowicy  $\geq 0,5$  g / dl ( $\geq 5$  g / l),
- Białko M w moczu  $\geq 200$  mg / 24h,
- Test wolnego łańcucha lekkiego w surowicy (FLC): poziom zaangażowanego FLC  $\geq 10$  mg / dl ( $\geq 100$  mg / l) i nieprawidłowy stosunek wolnych łańcuchów lekkich w surowicy ( $< 0,26$  lub  $> 1,65$ ).

5. Uczestnicy z historią autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych kwalifikują się do udziału w badaniu, pod warunkiem spełnienia następujących kryteriów kwalifikacyjnych:

- przeszczepienie nastąpiło  $> 100$  dni przed włączeniem do badania,
- brak aktywnych infekcji,
- uczestnik spełnia pozostałe kryteria kwalifikacyjne określone w tym protokole.

6. Prawidłowe funkcje narządów.

7. Wszystkie objawy toksyczności związane z wcześniejszym leczeniem (zdefiniowane wg NCI-CTCAE, wersja 4.03), w momencie rejestracji muszą być stopnia  $\leq 1$ , z wyjątkiem łysienia i neuropatii obwodowej (stopnia 2).

### Kryteria wykluczenia z badania rejestracyjnego DREAMM-2:

1. Leczenie systemowe przeciw szpiczakowi w ciągu  $< 14$  dni lub plazmafereza w ciągu 7 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku.
2. Objawowa amyloidoza, aktywna polineuropatia, organomegalia, endokrynopatia, zespół białek szpiczaka i zmian skórnych (POEMS), aktywna białaczka plazmatyczna w czasie badania przesiewowego.
3. Przebyte przeszczepienie allogenicznych komórek macierzystych.
4. Obecna choroba nabłonka rogówki, z wyjątkiem łagodnej punktowej keratopatii.
5. Zastosowanie badanego leku w ciągu 14 dni lub pięciu okresów półtrwania, w zależności od tego, który z nich jest krótszy, przed podaniem pierwszej dawki badanego leku. Terapia przeciwciałem monoklonalnym w okresie krótszym niż 30 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku. Wcześniejsza terapia celowana BCMA.
6. Dowody czynnego krwawienia śluzówkowego lub wewnętrznego.
7. Jakikolwiek poważna operacja w ciągu ostatnich czterech tygodni.
8. Obecność czynnej choroby nerek (infekcja, konieczność dializy lub jakikolwiek inny stan, który może mieć wpływ na bezpieczeństwo uczestnika).



- 
9. Wszelkie poważne i / lub niestabilne istniejące wcześniej zaburzenia medyczne, psychiatryczne lub inne stany (w tym nieprawidłowości laboratoryjne), które mogą wpływać na bezpieczeństwo uczestnika, uzyskanie świadomej zgody lub przestrzeganie procedur badania.
  10. Obecna niestabilna choroba wątroby lub dróg żółciowych według oceny badacza określona przez obecność wodobrzusza, encefalopatii, koagulopatii, hipalbuminemii, żylaków przełyku lub żołądka, uporczywej żółtaczkę lub marskości wątroby. Uwaga: Stabilna przewlekła choroba wątroby (w tym zespół Gilberta lub bezobjawowe kamienie żółciowe) lub złośliwe zajęcie wątroby i dróg żółciowych jest dopuszczalna, jeśli uczestnik spełnia inne kryteria wstępne.
  11. Wyklucza się nowotwory inne niż choroba będąca przedmiotem badania, z wyjątkiem wszelkich innych nowotworów złośliwych, od których uczestnik był wolny przez ponad 2 lata i, w opinii głównego badacza i monitora medycznego GSK, nie wpłyną one na ocenę efektu stosowania analizowanej w badaniu terapii na obecnie docelowy nowotwór złośliwy.
  12. Dowody ryzyka sercowo-naczyniowego, w tym którekolwiek z poniższych:
    - a) Odstęp QTcF  $\geq 470$  ms,
    - b) Dowody na obecne klinicznie istotne niekontrolowane zaburzenia rytmu serca, w tym istotne klinicznie nieprawidłowości w EKG, takie jak blok przedsionkowo-komorowy II stopnia (typ II) lub III stopnia,
    - c) Zawał mięśnia sercowego w wywiadzie, ostre zespoły wieńcowe (w tym niestabilna dławica piersiowa), angioplastyka wieńcowa lub stentowanie lub wszczepianie bajpasów w ciągu sześciu miesięcy od badania przesiewowego,
    - d) Niewydolność serca klasy III lub IV, zgodnie z definicją systemu klasyfikacji NYHA,
    - e) Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze.
  13. Rozpoznana natychmiastowa lub opóźniona reakcja nadwrażliwości lub idiosynkrazja na leki chemicznie powiązane z badaną substancją aktywną lub którymkolwiek ze składników badanego leku.
  14. Ciąża lub karmienie piersią.
  15. Aktywna infekcja wymagająca leczenia antybiotykowego, przeciwwirusowego lub przeciwgrzybiczego.
  16. Znane zakażenie wirusem HIV.
  17. Obecność antygenu powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B (HBsAg) lub przeciwciała rdzeniowego wirusa zapalenia wątroby typu B (HBcAb) podczas badania przesiewowego lub w ciągu 3 miesięcy przed pierwszą dawką badanego leku.
  18. Dodatni wynik testu na obecność przeciwciał przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C lub dodatni wynik testu RNA na obecność wirusa zapalenia wątroby typu C podczas badań przesiewowych lub w ciągu 3 miesięcy przed pierwszą dawką badanego leku.

Do wybrania wskaźników oceny efektywności terapii i oczekiwanych korzyści zdrowotnych można posłużyć się punktami końcowymi ocenianymi w badaniu rejestracyjnym DREAMM-2.

#### **Punkty końcowe w badaniu rejestracyjnym DREAMM-2.**

Pierwszorzędowy: całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) oceniany przez niezależny komitet oceniający (ang. Independent Review Committee, IRC) na podstawie ujednoczonych kryteriów odpowiedzi przyjętych przez IMWG.

#### Kluczowe drugorzędowe:

- czas odpowiedzi (DoR) definiowany jako czas od pierwszej udokumentowanej odpowiedzi częściowej (PR) lub lepszej do najwcześniejszej zareportowanej daty progresji choroby (PD) przyjętej przez IMWG lub śmierci z powodu progresji choroby wśród uczestników, którzy odpowiedzieli na leczenie (potwierdzona odpowiedź częściowa lub lepsza),
- czas do progresji (TTP),
- czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) zdefiniowany jako czas pomiędzy datą otrzymania pierwszej dawki leku a pierwszym udokumentowanym uzyskaniem odpowiedzi na leczenie (odpowiedź częściowa lub lepsza),
- czas wolny od progresji choroby (PFS) zdefiniowany jako czas od otrzymania pierwszej dawki a najwcześniejszą udokumentowaną datą progresji choroby (PD) według kryteriów IMWG lub śmierci z jakiegokolwiek powodu,
- przeżycie całkowite (OS) zdefiniowane jako czas od otrzymania pierwszej dawki leku do śmierci z jakiegokolwiek powodu

---

Pozostałe drugorzędowe:

- odsetek osób bez choroby resztkowej (MRD) definiowana jako odsetek osób, u których nie występuje choroba resztkowa w jakimkolwiek punkcie czasowym określonym w protokole badania,
- jakość życia, zdefiniowana jako zmiana w stosunku do wartości wyjściowej mierzona z wykorzystaniem kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz kwestionariusza EORTC QLQ 20-item Multiple Myeloma Module (MY20), który jest modyfikacją kwestionariusza stosowaną wśród pacjentów ze szpiczakiem mnogim.

## 11. PIŚMIENNICTWO

Badania pierwotne i wtórne	
Lonial 2020	Lonial S, Lee HC, Badros A et al. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. <i>Lancet Oncol.</i> 2020 Feb;21(2):207-221. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30788-0. Epub 2019 Dec 16.
Rekomendacje kliniczne	
PTOK 2020	Jamroziak K., Szpiczak plazmocytowy, Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na nowotwory, 2020. <a href="http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOk_tom2_2.9.%20Szpiczak_plazmocytowy_200520.pdf">http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOk_tom2_2.9.%20Szpiczak_plazmocytowy_200520.pdf</a> , data dostępu: 20.01.2021 r.
PGSz 2018/2019	Giannopoulos K., Jamroziak K., Usnarska-Zubkiewicz L., Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozowego oraz innych dyskrazji plazmocytozowych na rok 2018/2019. <i>Acta Haematologica Polonica</i> 49(4), December 2018, 157-206; <a href="http://szpiczak.org/wp-content/uploads/aktualnosci/2019/ZALECENIA-MM-2019-PTHIT.pdf">http://szpiczak.org/wp-content/uploads/aktualnosci/2019/ZALECENIA-MM-2019-PTHIT.pdf</a> , data dostępu: 21.01.2021 r.
ESMO 2021	Dimopoulos M.A., Moreau P., Terpos E. et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Annals of Oncology</i> 32 (3), 309-322, 2021; <a href="https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2820%2943169-2">https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2820%2943169-2</a> , data dostępu: 19.02.2021 r.
Pozostałe publikacje	
ChPL Blenrep	Charakterystyka Produktu Leczniczego Blenrep, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/blenrep-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/blenrep-epar-product-information_pl.pdf</a> , data dostępu: 18.01.2021 r.
EPAR Blenrep	Assessment report Blenrep, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/blenrep-epar-public-assessment-report_en-0.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/blenrep-epar-public-assessment-report_en-0.pdf</a> , data dostępu 18.01.2021 r.
Blenrep status leku sierocego	Orphan Maintenance Assessment Report Blenrep (belantamab mafodotin) Treatment of multiple myeloma EU/3/17/1925, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/blenrep-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/blenrep-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf</a> , data dostępu: 18.01.2021 r.
KRN 2020	Krajowy Rejestr Nowotworów, <a href="http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor">http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor</a> , data odczytu: 18.01.2021 r.
GBD 2019	Global Health Data Exchange, <a href="http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool?params=gbd-api-2019-permalink/d20497021ae2684e4ee1be852a8d615f">http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool?params=gbd-api-2019-permalink/d20497021ae2684e4ee1be852a8d615f</a> , data odczytu: 20.01.2020 r.
Zlecenie MZ nr 285/2020	Revlimid (lenalidomid), we wskazaniu: szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C90.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych; <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7116-285-2020-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7116-285-2020-zlc</a> , data odczytu: 20.02.2021 r.
Zlecenie MZnr 246/2020	Lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym szpiczakiem plazmocytozowym (ICD10 C90.0); <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7033-246-2020-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7033-246-2020-zlc</a> , data odczytu: 21.01.2021 r.
Zlecenie MZ nr 34/2020	Revlimid (lenalidomidum) w ramach programu lekowego: „Lenalidomid w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytozowym (ICD10 C 90.0)” <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6588-34-2020-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6588-34-2020-zlc</a> , data odczytu: 21.01.2021 r.
Zlecenie MZ nr 9/2020	Darzalex (daratumumab) w terapii skojarzonej z deksametazonem we wskazaniu nawracający i oporny szpiczak mnogi (ICD-10: C90.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6588-34-2020-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6588-34-2020-zlc</a> , data odczytu: 21.01.2021 r.
Zlecenie MZ nr 175/2019	Kyprolis (karfilzomib) we wskazaniu: szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C90.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6221-175-2019-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6221-175-2019-zlc</a> , data odczytu: 21.01.2021 r.
Zlecenie MZ nr 166/2019	Kyprolis (karfilzomib) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (IC10 C90.0) z zastosowaniem karfilzomibu”, <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6201-166-2019-zl">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6201-166-2019-zl</a> , data odczytu: 21.01.2021 r.
Zlecenie MZ nr 126/2019	Ninlaro (ixazomibum) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C.90)”, <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6117-126-2019-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6117-126-2019-zlc</a> , data odczytu: 21.01.2021 r.
Zlecenie MZ nr 114/2019	Przygotowanie opinii Rady Przejrzystości w sprawie substancji czynnych peginterferonum alfa-2a oraz peginterferonum alfa-2b, <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6090-114-2019-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6090-114-2019-zlc</a> , data odczytu: 21.01.2021 r.

<b>Zlecenie MZ nr 198/2018</b>	Darzalex (daratumumabum), we wskazaniu: leczenie szpiczaka plazmocytoowego daratumumabem w skojarzeniu z inh bitorem proteasomu oraz deksametazonem u dorosłego pacjenta ze współistniejącą chorobą Gauchera w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5760-198-2018-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5760-198-2018-zlc</a> , data odczytu: 21.01.2021 r.
<b>Zlecenie MZ nr 80/2018</b>	Darzalex (daratumumabum) w ramach programu lekowego "Daratumumab w skojarzeniu z bortezom bem i deksametazonem w leczeniu chorych na szpiczka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)", <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5512-80-2018-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5512-80-2018-zlc</a> , data odczytu: 21.01.2021 r.
<b>Zlecenie MZ nr 20/2018</b>	Kyprolis (karfilzomib) w ramach programu lekowego: „Karfilzomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10: C90.0)”, <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5383-20-2018-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5383-20-2018-zlc</a> , data odczytu: 21.01.2021 r.
<b>Zlecenie MZ nr 116/2017</b>	Darzalex (daratumumab) we wskazaniu: szpiczak plazmocytoowy (ICD-10 C90.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5116-116-2017-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5116-116-2017-zlc</a> , data odczytu: 21.01.2021 r.
<b>Zlecenie MZ nr 38/2017</b>	Imnovid (pomalidomidum) w ramach programu lekowego: „Pomalidomid w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego (ICD-10: C90.0)”, <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4904-038-2017-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4904-038-2017-zlc</a> , data odczytu: 21.01.2021 r.
<b>Zlecenie MZ nr 146/2016</b>	Farydak (panobinostat) w ramach programu lekowego: „Panobinostat w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (mnogiego) (ICD-10 C90.0)”, <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4653-146-2016-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4653-146-2016-zlc</a> , data odczytu: 21.01.2021 r.
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r., <a href="https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-grudnia-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2021-r">https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-grudnia-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2021-r</a> , data odczytu: 21.01.2021 r.
<b>Zarządzenie Nr 180/2019/DGL Prezesa NFZ</b>	Zarządzenie Nr 180/2019/DGL Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia - tekst ujednoczony zarządzenia, 22.01.2021 r., załącznik 1 t, <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1802019dgl-tekst-ujednoczony,7301.html">https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1802019dgl-tekst-ujednoczony,7301.html</a> , data odczytu: 21.01.2021 r.
<b>ClinicalTrials.gov NCT03525678</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03525678?term=Belantamab&amp;draw=3&amp;rank=14&amp;view=results">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03525678?term=Belantamab&amp;draw=3&amp;rank=14&amp;view=results</a> , data odczytu: 21.01.2021 r.
<b>G-BA 2021</b>	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Belantamab-Mafodotin (Multiples Myelom, mind. 4 Vortherapien, Monotherapie), <a href="https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/594/">https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/594/</a> , data odczytu: 13.01.2021 r.
<b>HAS 2020</b>	COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 16 DECEMBRE 2020, belantamab mafodotin BLENREP 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, Première évaluation; <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18835_BLENREP_PIC_INS_AvisDef_CT18835.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18835_BLENREP_PIC_INS_AvisDef_CT18835.pdf</a> , data odczytu: 13.01.2021 r.
<b>IQWiG 2020</b>	Belantamab-Mafodotin (multiples Myelom), Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V, Dossierbewertung, 10.12.2020, <a href="https://www.iqwig.de/download/q20-22_belantamab-mafodotin_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf?rev=1444033">https://www.iqwig.de/download/q20-22_belantamab-mafodotin_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf?rev=1444033</a> , data odczytu: 13.01.2021 r.
<b>TLV 2021</b>	<a href="https://www.tlv.se/lakemedel/kliriklakemedelsuppdraget/planerade-halsoekonomiska-bedomningar.html">https://www.tlv.se/lakemedel/kliriklakemedelsuppdraget/planerade-halsoekonomiska-bedomningar.html</a> , data odczytu: 21.01.2021r.
<b>Onkologia.org</b>	<a href="http://onkologia.org.pl/szpiczak-mnogi-nowotwory-komorek-plazmatycznych/">http://onkologia.org.pl/szpiczak-mnogi-nowotwory-komorek-plazmatycznych/</a> , data odczytu: 13.01.2021
<b>Populationof.net</b>	<a href="https://www.populationof.net/pl/germany/">https://www.populationof.net/pl/germany/</a> , data odczytu: 18.02.2021 r.

## 12. ZAŁĄCZNIKI

### 12.1. Cennik technologii lekowych

Tabela 25. Cennik leków (zgodnie ze średnim kursem NBP na dzień <wpisać dzień, wynoszącym 1,00 USD=XX PLN, 1,00 EUR=XX PLN)

Nazwa leku	Substancja czynna	Dawka	Jednostka dawki	Postać	Zawartość opakowania	Jednostka zawartości opakowania	Cena za opakowanie w USD	Cena za opakowanie w PLN	Cena za mg w PLN	Źródło
Blenrep	Belantamabum	100	mg	proszek do sporządzenia koncentratu do infuzji	1	fiol.	8 234,79	30 468,72	304,69	<a href="https://www.wellrx.com/prescriptions/BLNREP/New%20York%20Times%20Building%2C%208th%20Avenue%2C%20Nowy%20Jork%2C%20Stany%20Zjednoczone/?freshSearch=true">https://www.wellrx.com/prescriptions/BLNREP/New%20York%20Times%20Building%2C%208th%20Avenue%2C%20Nowy%20Jork%2C%20Stany%20Zjednoczone/?freshSearch=true</a>
Blenrep	Belantamabum	100	mg	proszek do sporządzenia koncentratu do infuzji	1	fiol.	8 649,77	32 004,15	320,04	<a href="https://www.blinkhealth.com/blenrep">https://www.blinkhealth.com/blenrep</a>
Blenrep	Belantamabum	100	mg	proszek do sporządzenia koncentratu do infuzji	1	fiol.	8 650,69	32 007,55	320,08	<a href="https://www.drugs.com/price-guide/blenrep">https://www.drugs.com/price-guide/blenrep</a>
<b>Średnia cena:</b>									<b>314,93</b>	Obliczenie

### 12.2. Fragmenty EPAR dotyczące stanu klinicznego

#### Disease or condition

BLNREP was proposed to be indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with relapsed or refractory multiple myeloma, who have received three prior lines of therapy including an anti-CD38 antibody, a proteasome inhibitor, and an immunomodulatory agent.

#### Epidemiology

Multiple myeloma (MM) is a rare and incurable disease of the plasma cells which typically affects adults who are more than 60 years of age (median age is at diagnosis is ~ 70 years). It is the second most common haematological malignancy (after non-Hodgkin's lymphoma [NHL]), representing 1% of all cancers and 2% of all cancer deaths. In 2018, the estimated annual, age-standardised, MM incidence rate worldwide was 1.7 per 100,000 (Ferlay, 2019). Progress has been

---

made over the last 15 years in the treatment of multiple myeloma, such that survival of patients with newly diagnosed multiple myeloma has increased from approximately 3 years in the years 1985 to 1998 (Kyle 2003) to 6 to 10 years (Moreau 2015).

### **Biologic features**

Multiple myeloma is characterized by marrow plasmacytomas (plasma cell tumours) and overproduction of monoclonal immunoglobulins (IgG, IgA, IgD or IgE) or Bence-Jones protein (monoclonal K or h light chains), while the production of normal immunoglobulin is impaired.

Based on karyotype, MM is classified as nonhyperdiploid and hyperdiploid, with the latter accounting for 50% to 60% of cases and characterized by trisomies in odd-numbered chromosomes. MM has a heterogeneous progression pathway, whereby several MM cell subclones coexist at baseline and compete for dominance over time, leading to the evolution of drug-resistance clones [Laubach, 2014]. Thus, drug resistance to prior regimens in patients with relapsed/refractory (RR) MM is due to continuous changes in the disease biology, in which a higher proportion of malignant cells are expressing a more aggressive, highly proliferative phenotype over time (Anderson, 2008). Therapies with a multi-modal MoA, that both target MM cells and elicit an immunogenic response are expected to minimise development of drug resistance in MM.

### **Clinical presentation, diagnosis and stage/prognosis**

The clinical features of MM are varied and can arise from the effects of the tumour itself, or the toxicity of the tumour products, or the host's own immune response.

The most common symptoms include persistent skeletal pain (especially pain in the back or thorax), pathological fractures and vertebral collapse, anaemia, renal impairment, hypercalcaemia and recurrent or persistent bacterial infections. Approximately 20% of patients are asymptomatic at the time of diagnosis.

The most common criteria used in diagnosis of symptomatic MM is the presence of neoplastic plasma cells comprising greater than 10% of BM cells or presence of a plasmacytoma; paraprotein (M-protein) in the serum and/or urine; and evidence of related organ or tissue impairment due to plasma cell disorder.

The International Staging System (ISS) is used for prognosis and it was revised by The International Myeloma Working Group (IMWG) including cytogenetics by fluorescence in situ hybridization (FISH) and lactate dehydrogenase (LDH, Revised International Staging System for Multiple Myeloma, R-ISS), and is now widely accepted (Palumbo, 2015). At the time of diagnosis, patients are typically categorized according to R-ISS, their age, comorbidity and their suitability for intensive treatment.

Despite advance in therapy, MM remains incurable. All patients eventually relapse and with each successive relapse, the chance of response and duration of response typically decreases and ultimately the disease becomes refractory and results in cumulative end organ damage (e.g., renal, cytopenia's, infections and bone complications).

### **Management**

Current treatment of MM includes glucocorticoids (dexamethasone, prednisolone, methylprednisolone), chemotherapy, primarily alkylating agents, including high dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation (ASCT), proteasome inhibitors (PIs, such as bortezomib, carfilzomib and ixazomib), immunomodulatory agents (such as thalidomide, lenalidomide and pomalidomide), monoclonal antibodies (mAbs, such as daratumumab, isatuximab and elotuzumab) and the histone deacetylase inhibitor panobinostat.

After the approval of daratumumab and its wide use in combinations in earlier lines of treatment, a new population of patients has emerged, referred to as triple-class refractory, encompassing those patients with disease refractory to at least 1 PI, 1 immunomodulatory agent and an anti-CD38 mAb. These patients have generally been exposed to all 5 drugs that have demonstrated single-agent effect (with or without glucocorticoids), including bortezomib, carfilzomib, lenalidomide, pomalidomide, and daratumumab. Most of these patients have already received alkylating agent therapy, other anti-MM drugs, as well as multiple



---

courses of glucocorticoids, they also have numerous comorbidities and receive multiple concomitant medications. There is a clear unmet medical need for new therapies because the treatment options are very limited and their median overall survival is around 3-5 months (Usmani, 2016; Gandhi, 2019; Mikhael, 2020).