



## Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej

### **Pepaxti (flufenamid melfalanu)**

we wskazaniu:

do stosowania w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy wcześniej otrzymali co najmniej trzy linie leczenia, u których choroba jest oporna na co najmniej jeden inhibitor proteasomów, jeden lek immunomodulujący i jedno przeciwciało monoklonalne przeciwko CD38 i u których w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu wystąpiła progresja choroby. U pacjentów z wcześniejszym autologicznym przeszczepem komórek macierzystych czas między przeszczepieniem a progresją powinien wynosić co najmniej 3 lata od momentu przeszczepienia

**Opracowanie analityczne**

Raport oceny technologii o wysokiej innowacyjności  
w ramach Funduszu Medycznego za rok 2023

Nr: 20/2023

Data ukończenia: 10.03.2023

---

## SPIS TREŚCI

<b>SPIS TREŚCI</b> .....	<b>2</b>
<b>Wykaz skrótów</b> .....	<b>5</b>
<b>1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE</b> .....	<b>7</b>
1.1 Przedmiot analizy .....	7
1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej .....	7
1.3 Ocena populacji docelowej .....	8
1.4 Ocena jakości dowodów naukowych .....	8
1.5 Ocena siły interwencji.....	9
1.6 Ocena ekonomiczna.....	10
1.7 Ocena niepewności wnioskowania .....	10
<b>2 PRZEDMIOT ANALIZY</b> .....	<b>11</b>
2.1 Informacje podstawowe .....	11
2.2 Szczegółowe warunki stosowania.....	12
2.2.1. Przeciwwskazania.....	12
2.2.2. Diagnostyka .....	12
<b>3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ</b> .....	<b>12</b>
3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego .....	13
3.1.1 Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY).....	13
3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne .....	15
3.1.3. Kryteria populacji docelowej.....	16
3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	18
3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT .....	23
3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce .....	24
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych .	24
3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce. ....	25
3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej .....	26
3.6 Horizon scanning.....	28
<b>4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ</b> .....	<b>30</b>
4.1 Szacowanie wielkości populacji .....	30
4.1.1. Opis metodyki .....	30
4.1.2. Wyniki oszacowań.....	31
4.2 Podsumowanie szacowania populacji.....	31
<b>5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH</b> .....	<b>32</b>
5.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	32
5.2 Opis badań .....	33
5.3 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii .....	39
5.4 Ocena jakości badań.....	42
5.4.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE .....	42

5.4.2. Opis komparatora.....	43
5.4.3. Opis punktów końcowych.....	43
5.4.4. Ocena innych elementów jakości badania.....	43
5.4.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania .....	43
5.4.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania.....	44
5.5 Podsumowanie jakości materiału dowodowego .....	44
<b>6 OCENA SIŁY INTERWENCJI.....</b>	<b>44</b>
6.1 Ocena skuteczności klinicznej .....	44
6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania .....	46
6.3 Podsumowanie siły interwencji .....	50
<b>7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI .....</b>	<b>53</b>
7.1 Oszacowanie kosztów terapii i komparatora.....	53
7.1.1. Założenia .....	53
7.1.2. Dane wejściowe .....	53
7.1.3. Wyniki .....	54
7.2. Model farmakoekonomiczny .....	54
7.2.1. Założenia .....	54
7.2.2. Dane wejściowe .....	55
7.2.3. Wyniki .....	55
7.4. Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	57
7.5. Przegląd rekomendacji refundacyjnych .....	58
7.6. Podsumowanie oceny ekonomicznej.....	59
<b>8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA.....</b>	<b>61</b>
8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego .....	61
8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich ( <i>transferability</i> ).....	61
8.3. Niepewność dodatkowych danych .....	61
8.4. Niepewność założeń modelu ekonomicznego .....	61
8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego .....	61
8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania.....	61
<b>9. ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH.....</b>	<b>62</b>
9.1. Populacja docelowa .....	62
9.2. Wskaźniki oceny efektywności.....	62
9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne .....	62
<b>10. PIŚMIENNICTWO .....</b>	<b>63</b>
<b>11. ZAŁĄCZNIKI .....</b>	<b>65</b>
11.1. EPAR Pepaxti – wybrane fragmenty.....	65
11.2. Strategia wyszukiwania .....	66
11.3. Diagram selekcji publikacji .....	67
11.4. Strategia wyszukiwania analiz HTA .....	68

---

11.5. Diagram selekcji analiz HTA .....	68
---	----

## Wykaz skrótów

<b>allo-HSCT</b>	allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych (ang. <i>Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant</i> )
<b>ALT</b>	transaminaza alaninowa
<b>AML</b>	ostra białaczka szpikowa (ang. <i>Acute Myeloid Leukemia</i> )
<b>ANC</b>	absolutna liczba neutrofilów (ang. <i>Absolute Neutrophil Count</i> )
<b>AST</b>	transaminaza asparaginowa
<b>ATC</b>	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (ang. <i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification System</i> )
<b>auto-HSCT</b>	autologiczny przeszczep komórek macierzystych (ang. <i>Autologous Stem Cell Transplantation</i> )
<b>BCL2</b>	(ang. <i>B-cell lymphoma 2</i> )
<b>BCMA</b>	(ang. <i>B-cell Maturation Antygen</i> )
<b>CAR-T</b>	limfocyty z chimerowym receptorem antygenowym (ang. <i>Chimeric antigen receptor T</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 na leczenie (ang. <i>Duration of Response</i> )
<b>ECOG</b>	(ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> )
<b>eGFR</b>	szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. <i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EPAR</b>	(ang. <i>European Public Assessment Report</i> )
<b>ESMO</b>	(ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> )
<b>FAERS</b>	(ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i> )
<b>FAS</b>	(ang. <i>Full Analysis Set</i> )
<b>GBD</b>	globalne obciążenie chorobami (ang. <i>Global Burden of Disease</i> )
<b>GVHD</b>	choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. <i>Graft Versus Host Disease</i> )
<b>Hb</b>	hemoglobina
<b>HDMel</b>	(ang. <i>High Dose Melphalan</i> )
<b>IMiD</b>	(ang. <i>Immunomodulatory Imide Drug</i> )
<b>IMWG</b>	(ang. <i>International Myeloma Working Group</i> )
<b>IP</b>	inhibitor proteasomu
<b>IRC</b>	Niezależna Komisja ds. Odpowiedzi (ang. <i>Independent Response Committe</i> )
<b>KE</b>	Komisja Europejska
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>LYG</b>	zyskane lata życia (ang. <i>Life Years Gained</i> )
<b>MDS</b>	zespół mielodysplastyczny (ang. <i>Myelodysplastic Syndrome</i> )
<b>MedDRA</b>	słownik medyczny dla celów rejestracyjnych (ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> )
<b>MM</b>	szpiczak mnogi (ang. <i>Multiple Myeloma</i> )
<b>MR</b>	minimalna odpowiedź (ang. <i>Minimal Response</i> )
<b>MR/MRI</b>	rezonans magnetyczny (ang. <i>Magnetic Resonance/ Magnetic Resonance Imaging</i> )
<b>NBP</b>	Narodowy Bank Polski

<b>NCCN</b>	(ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> )
<b>NICE</b>	Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> )
<b>ORR</b>	ogólny odsetek odpowiedzi (ang. <i>Overall Response Rate</i> )
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. <i>Overall Survival</i> )
<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>Progression-Free Survival</i> )
<b>PGSz</b>	Polska Grupa Szpiczakowa
<b>PRO</b>	(ang. <i>Patient Reported Outcomes</i> )
<b>PSURs</b>	okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic Safety Update Reports</i> )
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>QUALYG</b>	zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life Years Gained</i> )
<b>RMP</b>	Plan Zarządzania Ryzykiem (ang. <i>Risk Management Plan</i> )
<b>RRMM</b>	(ang. <i>Relapsed-Refractory Multiple Myeloma</i> )
<b>sFLC</b>	wolne lekkie łańcuchy w surowicy (ang. <i>Serum Free Light Chains</i> )
<b>SPM</b>	drugi pierwotny nowotwór złośliwy (ang. <i>Second Primary Malignancy</i> )
<b>TCR</b>	oporny na leczenie lekami z trzech klas (ang. <i>Triple Class Refractory</i> )
<b>TEAE</b>	zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>Treatment Emergent Adverse Event</i> )
<b>TSP</b>	docelowa populacja bezpieczeństwa (ang. <i>Targeted Safety Population</i> )
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>VGPR</b>	bardzo dobra odpowiedź częściowa (ang. <i>Very Good Partial Response</i> )
<b>XPO1</b>	eksportyna 1 (ang. <i>Exportin 1</i> )
<b>YLL</b>	utrącone lata życia (ang. <i>Years of Life Lost</i> )

---

# 1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

## 1.1 Przedmiot analizy

Produkt leczniczy Pepaxti (20 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, jedna fiolka), którego substancją czynną jest flufenamid melfalanu (melflufen), może być stosowany w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy wcześniej otrzymali co najmniej trzy linie leczenia, u których choroba jest oporna na co najmniej jeden inhibitor proteasomów, jeden lek immunomodulujący i jedno przeciwciało monoklonalne przeciwko CD38 i u których w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu wystąpiła progresja choroby. U pacjentów z wcześniejszym autologicznym przeszczepem komórek macierzystych czas między przeszczepieniem a progresją powinien wynosić co najmniej 3 lata od momentu przeszczepienia.

Pepaxti został zakwalifikowany do grupy ATC: L0AA10 – leki przeciwnowotworowe, pochodne iperytu azotowego. Nie zalicza się do grupy leków sierocych. Dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej otrzymał 17.08.2022 r.

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Pepaxti wynosi 40 mg w 1. Dniu każdego 28- dniowego cyklu leczenia. U pacjentów o masie ciała do 60 kg zalecana dawka początkowa wynosi 30 mg w 1. Dniu każdego 28- dniowego cyklu. Zalecana dawka deksametazonu wynosi 40 mg doustnie w 1., 8., 15. i 22. Dniu każdego 28- dniowego cyklu leczenia. U pacjentów w wieku 75 lat i starszych zalecana dawka deksametazonu wynosi 20 mg.

Terapia jest prowadzona do czasu progresji choroby lub wystąpienia niedającej się zaakceptować toksyczności.

Przeciwwskazaniem do stosowania jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na substancję pomocniczą – sacharozę oraz karmienie piersią. Nie należy stosować flufenamidu melfalanu w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania leku.

## 1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

### Zdefiniowanie stanu klinicznego

Produkt leczniczy Pepaxti może być stosowany w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy wcześniej otrzymali co najmniej trzy linie leczenia, u których choroba jest oporna na co najmniej jeden inhibitor proteasomów, jeden lek immunomodulujący i jedno przeciwciało monoklonalne przeciwko CD38 i u których w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu wystąpiła progresja choroby. U pacjentów z wcześniejszym autologicznym przeszczepem komórek macierzystych czas między przeszczepieniem a progresją powinien wynosić co najmniej 3 lata od momentu przeszczepienia.

ICD-10: C90.0 Szpiczak mnogi

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

Szpiczak mnogi jest chorobą nowotworową charakteryzującą się niekontrolowaną, wieloogniskową proliferacją i gromadzeniem monoklonalnych plazmocytołów w szpiku, wytwarzających monoklonalną immunoglobulinę lub same monoklonalne łańcuchy lekkie immunoglobulin (tzw. białko M) i powodujących uszkodzenia narządowe.

Szpiczak plazmocytowy stanowi ~1% wszystkich nowotworów złośliwych. Zapadalność roczna w Europie wynosi 4,5-6/100 000. Szczyt zachorowań przypada na 7. dekadę życia (mediana wieku 70 lat). 20-30% chorych ma >80 lat, ~5% chorych <60 lat, a <2% ma mniej niż 40 lat. Na podstawie danych KRN w Polsce w 2019 r. ogółem zarejestrowano 1713 nowych zachorowań na szpiczaka mnogiego i inne nowotwory z komórek plazmatycznych (wg ICD-10: C90), a zachorowalność wyniosła 4,46/100tys.

Obciążenie chorobowe w Polsce w 2019 roku wyniosło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (lata życia skorygowane niesprawnością; ang. *Disability Adjusted Life Years*), współczynnik na 100 tys.: ogółem 88,3 (95% CI: 66,2 – 105,1).

W tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu YLL (utracone lata życia; ang. *Years of Life Lost*), współczynnik na 100 tys.: ogółem 86,5 (95% CI: 64,8 – 103,3).

U większości choroba postępuje lub nawraca po kolejnych liniach leczenia. Wyniki leczenia każdego kolejnego nawrotu są gorsze.

### Wytyczne praktyki klinicznej

---

Spośród odnalezionych i przeanalizowanych wytycznych klinicznych, wytyczne PTOK, EHA-ESMO, IMWG zostały opublikowane przed datą dopuszczenia Pepaxti do obrotu przez EMA. Wytyczne NCCN oraz PGSz zostały wydane we wrześniu 2022 roku oraz grudniu 2022 roku (data dopuszczenia leku Pepaxti przez EMA to 17.08.2022 r.). W odnalezionych wytycznych jedno źródło (IMWG) podaje Pepaxti jako jedną z wciąż badanych opcji w leczeniu alternatywnym (4 linia) szpiczaka mnogiego.

### **Wcześniejsze oceny Agencji**

Produkt leczniczy Pepaxti oraz substancja czynna flufenamid melfalanu nie były dotychczas przedmiotem oceny AOTMiT. W analogicznym wskazaniu, tj. do leczenia dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej trzy metody leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38 i u których stwierdza się progresję choroby w trakcie ostatniej metody leczenia, oceniany był lek Abecma. Produkt leczniczy Abecma oceniany był pod kątem uwzględnienia na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności i uzyskał rekomendację Rady Przejrzystości w trzeciej kolejności.

### **Finansowane w Polsce opcje terapeutyczne**

W Polsce chorzy na szpiczaka mnogiego mogą być leczeni w ramach programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy”. W programie lekowym dostępnych jest 9 schematów leczenia. Jako najbardziej prawdopodobne komparatory dla leku Pepaxti można uznać schematy: KRd, Pd, EloPd. Schemat EloPd jest rekomendowany przez wytyczne IMWG, jako schemat leczenia po dwóch lub więcej liniach leczenia oraz przez EHA-ESMO w przypadku nawrotu lub oporności szpiczaka mnogiego na działanie bortezomibu i lenalidomidu.

### **Wyniki analizy niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej**

Przewidywane lata życia dla populacji generalnej wyniosły 18,06. Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii wyniosłyby 17,67. Zyskane lata życia związane z zastosowaniem ocenianej interwencji wynosiłyby 0,39, co stanowi 2% zyskanych lat życia w stosunku do przewidywanego przeżycia populacji generalnej.

## **1.3 Ocena populacji docelowej**

Liczebność populacji oszacowano na podstawie danych KRN oraz Globocan. Roczna liczba przypadków wymagających terapii wyniesie około 100 (dolna granica 90, górna granica 110).

Na podstawie danych z badania rejestracyjnego wyliczono wartość oczekiwaną PFS wynoszącą 4,7 miesiąca. Ze względu na przyjęty czas leczenia, tj. 4,7 miesiąca, nie obserwuje się zjawiska kumulacji pacjentów. Liczba osób leczonych rocznie (osobolata) w pierwszym roku wyniesie ok. 15 (zakres ok. 10 – 20), w kolejnych latach ok. 35 (zakres 30 – 40).

Przyjęto, że wszyscy pacjenci będą stosować produkt leczniczy Pepaxti. Należy zaznaczyć, że w rzeczywistości nie wszyscy pacjenci otrzymają ocenianą technologię. Ww. oszacowania można traktować jak górną granicę oszacowania populacji docelowej.

## **1.4 Ocena jakości dowodów naukowych**

Zidentyfikowano 1 badanie rejestracyjne dla produktu leczniczego Pepaxti w leczeniu w skojarzeniu z deksametazonem dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy wcześniej otrzymali co najmniej trzy linie leczenia, u których choroba jest oporna na co najmniej jeden inhibitor proteasomów, jeden lek immunomodulujący i jedno przeciwciało monoklonalne przeciwko CD38 i u których w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu wystąpiła progresja choroby. U pacjentów z wcześniejszym autologicznym przeszczepem komórek macierzystych czas między przeszczepieniem a progresją powinien wynosić co najmniej 3 lata od momentu przeszczepienia.

Badanie było jednoramienne, otwarte, fazy II.

Jakość badania rejestracyjnego OP-106 – HORIZON oceniono wysoko (8/8) na podstawie skali NICE dla badań jednoramiennych.

Do ograniczeń wynikających z metodyki i jakości badania należą:

- Badanie jednoramienne – brak komparatora;
- Brak randomizacji;



- Badanie przeprowadzono metodą otwartej próby co mogło potencjalnie zwiększyć ryzyko stronniczości w raportowaniu wyników, które są subiektywne w ocenie i interpretacji;
- Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie, natomiast przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji choroby były drugorzędowymi punktami końcowymi;
- Populacja docelowa zmieniała się kilkakrotnie podczas trwania badania – w końcowej poprawce nr 6 do protokołu (po włączeniu 143 pacjentów) wnioskodawca uznał pacjentów opornych na 3 klasy leków (ang. *triple class refractory, TCR*) za populację docelową. Pacjenci TCR stanowili ~76% populacji badania;
- Badanie zostało zaprojektowane jako jednoramienne – nie pozwala to na wyodrębnienie wkładu w działanie dwóch składników kombinacji (melflufenu i deksametazonu);
- Brak możliwości zinterpretowania danych dotyczących jakości życia – punkty końcowe PRO (ang. *patient reported outcomes*) zostały dodane post-hoc w tym badaniu i tylko ograniczona liczba pacjentów miała dane możliwe do oceny;
- Badana populacja była młodsza niż można by się spodziewać w przypadku ciężko leczonych pacjentów z opornym/nawrotowym szpiczakiem mnogim, co wprowadza pewną niepewność co do rzeczywistej wielkości efektu w praktyce klinicznej;
- Skuteczność u pacjentów z pierwotną opornością na leczenie jest nieznana, ponieważ tacy pacjenci zostali wykluczeni z badania;
- Poziom dowodów naukowych został określony jako należący do kategorii F, tj. badanie eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania opisowe (serie przypadków).

Istnieje niepewność związana z brakiem bezpośredniego porównania ocenianej technologii do innych opcji terapeutycznych. Brak grupy kontrolnej powoduje, że wnioskowanie o istnieniu korzyści klinicznych ocenianego leczenia jest obciążone znaczną niepewnością i uniemożliwia ich ilościowe określenie bez odniesienia do danych historycznych lub porównania z naturalnym przebiegiem choroby, jednak metody te również nie pozwalają na uzyskanie dowodów o jakości porównywalnej z randomizowanym badaniem kontrolowanym. Krótki czas obserwacji uniemożliwia określenie wystąpienia potencjalnych zdarzeń odległych.

## 1.5 Ocena siły interwencji

Eksploracyjne zaktualizowane wyniki (data odcięcia danych – 12 sierpnia 2021) sugerują ORR na poziomie 33,8% (95% CI: 26,4%, 41,7%) i medianę DoR na poziomie 6,70 miesiąca (95% CI: 4,40, 8,11) dla ogólnej populacji. W populacji TCR z co najmniej 3 wcześniejszymi liniami (n=117) ORR wyniósł 29,1% (95% CI: 21,0, 38,2) z DOR wynoszącym 6,97 miesiąca (95% CI: 3,88, 9,79; data odcięcia danych – 12 sierpnia 2021). W populacji ogólnej mediana czasu przeżycia wynosiła 11,63 miesiąca (95% CI: 9,30, 15,41). Mediana PFS w całej populacji badania wyniosła 4,24 miesiąca (95% CI: 3,42, 4,86) na podstawie oceny badacza i 4,37 miesiąca (95%CI: 3,42, 4,83) na podstawie ICR. W subpopulacji TCR mediana czasu przeżycia wynosiła 11,24 miesiąca (95% CI: 7,66, 13,17). Mediana PFS w całej populacji badania wyniosła 3,94 miesiąca (95% CI: 3,02, 4,63) na podstawie oceny badacza i 3,98 miesiąca (95%CI: 3,02, 4,63) na podstawie ICR. Mediana OS wynosiła 11,63 miesiąca (95% CI: 9,30, 15,41) dla ogólnej populacji. Dla subpopulacji TCR mediana OS wynosiła 11,24 miesiąca (95% CI: 7,66, 13,17).

93,8% pacjentów, w docelowej populacji bezpieczeństwa (n=422) zgłosiło przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane. Najczęściej (≥50% pacjentów ogółem) odnotowano zdarzenia hematologiczne takie jak anemia (61,8%), małopłytkowość (60,9%) oraz neutropenia (57,1%).

100% pacjentów biorących udział w badaniu OP-106 (n=157) zgłosiło przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE). Ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczyły 49% całej populacji i 51,3% populacji TCR. TEAE prowadzące do redukcji dawki wystąpiły u 38,2% całej populacji i 33,6% populacji TCR, a do przerwania leczenia odpowiednio u 23,6% i 22,7% pacjentów. Do najczęściej (≥50% pacjentów ogółem) występujących zdarzeń niepożądanych należały: anemia (70,7%), małopłytkowość (59,9%), neutropenia (55,4%). W ramach badania OP-106 88 pacjentów (56,1%) zmarło w trakcie badania, z czego u 10 pacjentów (6,4%) zgłoszono TEAE ze skutkiem śmiertelnym. Żaden ze zgonów nie został uznany za związany ze stosowaniem melflufenu.

Ze względu na zidentyfikowane ograniczenia w badaniu kontrolnym tj. na brak grupy kontrolnej, brak długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa, ostateczne wnioski na temat rzeczywistych korzyści i ryzyka nie mogą zostać wyciągnięte.

## 1.6 Ocena ekonomiczna

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badań rejestracyjnych, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

Podjęto natomiast próbę przybliżenia oszacowań efektywności kosztowej ocenianej technologii przy najkorzystniejszych dla niej założeniach.

Na podstawie danych dostępnych na stronie internetowej drugs.com obliczono średnią cenę za 1 mg ocenianej technologii lekowej. Oszacowany średni koszt rocznej terapii produktem Pepaxti wyniósł [REDACTED].

Przy założeniu, że okres PFS w grupie interwencji oznacza czas wstrzymania postępu choroby, co stanowi wartość zysku zdrowotnego, a w grupie hipotetycznego komparatora nieleczonych choroba postępuje w sposób ciągły, czyli PFS wynosi 0, przyjęto, że oszacowana oczekiwana wartość PFS dla ocenianej technologii jest równa LYG.

W związku z powyższym oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia w horyzoncie dożywotnym wyniósł:

- w wariancie optymistycznym: 0,54 LYG (górną granicą 95% CI);
- w wariancie oczekiwanym: 0,39 LYG;
- w wariancie pesymistycznym: 0,31 LYG (dolną granicą 95% CI).

Oszacowany koszt uzyskania spodziewanego efektu zdrowotnego, odpowiadającemu oszacowanej wartości oczekiwanej PFS (0,39) wyniósł [REDACTED].

Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER w horyzoncie dożywotnym wyniósł ok. [REDACTED], [REDACTED] próg opłacalności kosztowej [REDACTED].

Analizę ekonomiczną przeprowadzono dla różnych wariantów inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów. ICER zależny od zmiany kosztów dla stałego oczekiwanego efektu zdrowotnego mieścił się w zakresie [REDACTED] w horyzoncie dożywotnym i [REDACTED] aktualny próg efektywności kosztowej [REDACTED].

ICER zależny od zmiany efektów zdrowotnych przy założeniu stałego oczekiwanego kosztu mieścił się w zakresie [REDACTED] w horyzoncie dożywotnym [REDACTED].

Porównano roczny koszt terapii lekiem Pepaxti z lekami CARVYKTI oraz Tecvyli, ocenianymi w ramach TLI w tym samym wskazaniu.

Dla produktu leczniczego CARVYKTI, oszacowany przez AOTMiT roczny koszt terapii wyniósł ok. 2,1 mln PLN, a oczekiwany ICER ok. 2,1 mln PLN/LYG horyzoncie dożywotnym.

Dla produktu leczniczego Tecvyli, oszacowany przez AOTMiT roczny koszt terapii wyniósł ok. 1,5 mln PLN, a oczekiwany ICER ok. 1,5 mln PLN/LYG horyzoncie dożywotnym.

### Zagraniczne rekomendacje refundacyjne i analizy HTA

W Wyniku wyszukiwania odnaleziono informację o trwającym procesie refundacyjnym w Niemczech oraz o przerwanej ocenie w Wielkiej Brytanii.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono analiz ekonomicznych zagranicznych agencji i organizacji HTA.

## 1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Zidentyfikowane niepewności dotyczyły głównie badania rejestracyjnego, w tym:

- brak grupy kontrolnej, co uniemożliwiło porównanie ocenianej technologii do innych alternatywnych opcji leczenia,
- niezaślepienie próby.

Dodatkowo możliwe jest przeszacowanie populacji kwalifikującej się do leczenia produktem Pepaxti.

## 2 PRZEDMIOT ANALIZY

W rozdziale przedstawiono dane dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz w oparciu o Raport EMA (ang. European Public Assessment Report, EPAR).

### 2.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie</b>	Pepaxti 20 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, jedna fiolka, EAN: brak
<b>Substancja czynna</b>	Flufenamid melfalanu (melflufen)
<b>Oceniane wskazanie</b>	Do stosowania w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy wcześniej otrzymali co najmniej trzy linie leczenia, u których choroba jest oporna na co najmniej jeden inh bitor proteasomów, jeden lek immunomodulujący i jedno przeciwciało monoklonalne przeciwko CD38 i u których w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu wystąpiła progresja choroby. U pacjentów z wcześniejszym autologicznym przeszczepem komórek macierzystych czas między przeszczepieniem a progresją powinien wynosić co najmniej 3 lata od momentu przeszczepienia. Kod ICD-10: C90.0 – Szpiczak mnogi
<b>Kryteria diagnostyczne</b>	Potwierdzenie rozpoznania oraz weryfikacja wcześniejszych linii leczenia.
<b>Pozostałe zarejestrowane wskazania</b>	Brak
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Pepaxti wynosi 40 mg w 1. dniu każdego 28-dniowego cyklu leczenia. U pacjentów o masie ciała do 60 kg zalecana dawka początkowa wynosi 30 mg w 1. dniu każdego 28-dniowego cyklu. Zalecana dawka deksametazonu wynosi 40 mg doustnie w 1., 8., 15. i 22. dniu każdego 28-dniowego cyklu leczenia. U pacjentów w wieku 75 lat i starszych zalecana dawka deksametazonu wynosi 20 mg. Zaleca się kontynuowanie leczenia do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnego działania toksycznego.
<b>Droga podania</b>	Infuzja dożylna
<b>Mechanizm działania</b>	Flufenamid melfalanu jest lekiem alkilującym sprzężonym z peptydem. Lek składa się z dipeptydu i grupy alkilującej należącej do analogów iperytu azotowego. Lipofilowy koniugat peptydowy w postaci nienaruszonej ulega szybkiej dystrybucji na drodze biernego transportu komórkowego, gdzie wiąże się z esterazami i peptydazami, które katalizują jego rozkład z utworzeniem metabolitu — melfalanu. Podobnie jak w przypadku innych leków będących pochodnymi iperytu azotowego, w działaniu przeciwnowotworowym flufenamidu melfalanu uczestniczy sieciowanie DNA. W badaniach komórkowych flufenamid melfalanu hamował proliferację i wywołał apoptozę komórek nowotworowych układu krwiotwórczego. W przypadku komórek szpiczaka mnogiego z zaburzoną funkcją p53 lub jej brakiem wykazano utrzymanie działania cytotoksycznego. W przypadku opornych i nieopornych linii komórkowych szpiczaka mnogiego flufenamid melfalanu wykazał synergiczną cytotoksyczność z deksametazonem.
<b>Grupa ATC</b>	Leki przeciwnowotworowe, pochodne iperytu azotowego, kod ATC: L01AA10
<b>Status leku sierocego</b>	NIE Decyzją wykonawczą KE z dnia 19.03.2015 na mocy rozporządzenia (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady nadano Pepaxti status leku sierocego (EU/3/15/1463). W lipcu 2022 Pepaxti został wycofany przez KE z unijnego rejestru sierocych produktów leczniczych w momencie przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	—
<b>Data dopuszczenia do obrotu</b>	17.08.2022, EU/1/22/1669/001
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Oncopeptides AB (publ) Västra Trädgårdsgatan 15 111 53 Sztokholm, Szwecja

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie ChPL Pepaxti: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pepaxti-epar-production-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pepaxti-epar-production-information_pl.pdf) [dostęp 27.10.2022], EPAR Pepaxti [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pepaxti-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pepaxti-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp 27.10.2022].

---

## 2.2 Szczegółowe warunki stosowania

### 2.2.1. Przeciwwskazania

Zgodnie z ChPL Pepaxti przeciwwskazaniem do stosowania jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na substancję pomocniczą – sacharozę oraz karmienie piersią.

Nie należy stosować flufenamidu melfalanu w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania leku.

### 2.2.2. Diagnostyka

W ramach diagnostyki, poniżej przedstawiono informacje zgodne z zawartymi w ChPL Pepaxti.

#### 2.2.1.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

- Badanie liczby płytek krwi – leku nie należy podawać, jeśli liczba płytek krwi jest mniejsza niż  $50 \times 10^9 /l$ ;
- Badanie liczby neutrofilii – nie należy podawać produktu leczniczego Pepaxti, jeśli bezwzględna liczba neutrofilii wynosi mniej niż  $1 \times 10^9 /l$ ;
- Badanie liczby erytrocytów;
- Określenie szacowanego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR);
- Monitorowanie pod kątem wystąpienia ostrej białaczki szpikowej (AML) i zespołów mielodysplastycznych (MDS);
- Monitorowanie pod kątem wystąpienia drugich pierwotnych nowotworów złośliwych (SPM);
- Wywiad w kierunku szczepień.

*Komentarz od analityków:*

*Na podstawie innych informacji zawartych w ChPL Pepaxti oraz EPAR Pepaxti w opinii Analityków należałoby rozważyć dodatkowo (do konsultacji z ekspertami klinicznymi):*

- badania przesiewowe w kierunku HBV, HCV, HIV oraz innych czynników zakaźnych.

#### 2.2.1.2 Monitorowanie

- Liczbę płytek krwi, neutrofilii oraz erytrocytów należy monitorować w trakcie leczenia preparatem Pepaxti. W ciągu dwóch pierwszych miesięcy leczenia pacjenci powinni być monitorowani częściej;
- Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów zakażenia. Zgodnie ze wskazaniami klinicznymi rozważyć włączenie leczenia lekami przeciwdrobnoustrojowymi;
- Ściśle monitorować pacjentów z potwierdzonymi czynnikami ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym wcześniejszą zakrzepicą;
- Monitorowanie wartości szacowanego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) – pacjentów z zaburzoną czynnością nerek należy ściśle monitorować, ponieważ może u nich występować znaczna supresja szpiku;
- Monitorowanie pod kątem wystąpienia ostrej białaczki szpikowej (AML) i zespołów mielodysplastycznych (MDS);
- Monitorowanie pod kątem wystąpienia drugich pierwotnych nowotworów złośliwych (SPM).

## 3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

### 3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego

Szpiczak mnogi – kod ICD-10: C90.0; kod ICD-11: 2A83.1; kod ORPHA: 29073.

#### 3.1.1 Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)

Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) nawrotowy i oporny na leczenie szpiczak mnogi klasyfikowany jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii Szpiczak mnogi (C88-C90.32). W Polsce w 2019 roku z powodu tego rozpoznania odnotowano łącznie 4,3 nowych przypadków na 100 tys. ludności, chorobowość związana ze Szpiczak mnogi (C88-C90.32) wynosiła odpowiednio 7,6 na 100 tys. ludności u obu płci.

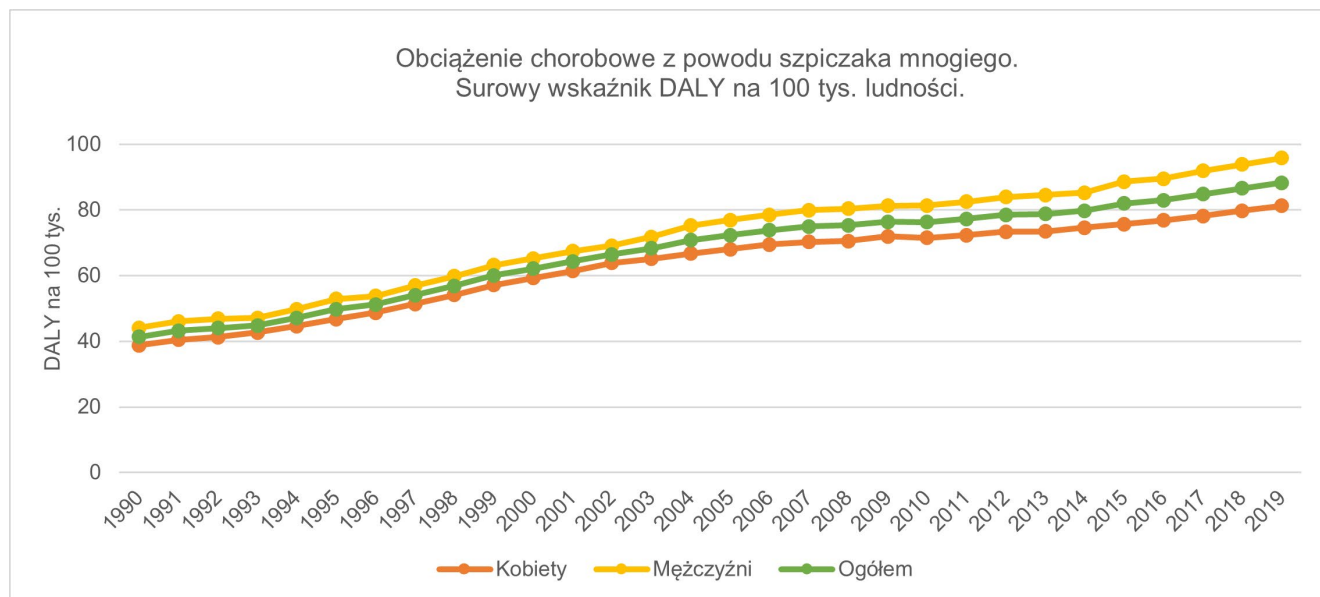
Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (lata życia skorygowane niesprawnością; ang. *Disability Adjusted Life-Years*), współczynnik na 100 tys.:
  - ogółem: 88,3, (66,2 - 105,1)
  - kobiety: 81,3, (57,4 - 103,6)
  - mężczyźni: 95,8, (67,8 - 123,1).

W tym:

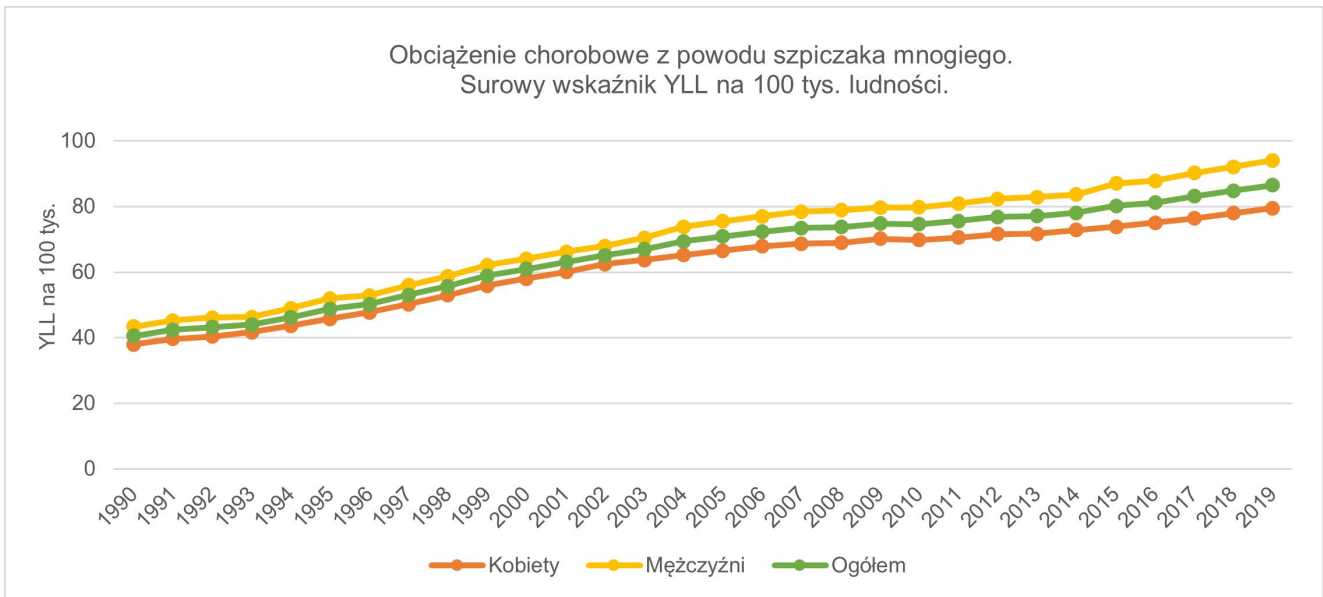
- utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (Utracone lata życia; ang. *Years of Life Lost*, YLL), współczynnik na 100 tys.:
  - ogółem: 86,5, (64,8 - 103,3)
  - kobiety: 79,5, (56,0 - 101,5)
  - mężczyźni: 94,1, (66,7 - 121,0).

Analiza trendu wskaźnika DALY w latach 1990-2019.



Rysunek 1. Surowy wskaźnik DALY na 100 tys. ludności

Źródło: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/> [dostęp: 21.12.2022].



**Rysunek 2. Surowy wskaźnik YLL na 100 tys. ludności**

Źródło: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/> [dostęp: 21.12.2022].

**Tabela 2. Waga niesprawności**

Rozpoznanie GBD	Stopień ciężkości choroby	Opis stanu zdrowia	Waga niesprawności
Szpiczak mnogi	Nowotwór, diagnostyka i terapia podstawowa	Pacjent odczuwa ból, nudności, zmęczenie i silny lęk oraz znacząco traci na wadze.	0,288 (0,193-0,399)
	Nowotwór, przerzuty	Pacjent odczuwa silny ból, skrajne zmęczenie i silny lęk oraz znacząco traci na wadze.	0,451 (0,307-0,6)
	Faza terminalna, leczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Pacjent znacznie traci na wadze oraz regularnie stosuje silne leki w celu uniknięcia ciągłego bólu; Pacjent nie ma apetytu, odczuwa nudności i musi spędzać większość dnia w łóżku.	0,54 (0,377-0,687)
	Faza terminalna, nieleczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Pacjent znacząco stracił na wadze i odczuwa ciągły ból; chory nie ma apetytu, ma nudności i musi spędzać większość dnia w łóżku.	0,569 (0,389-0,727)
	Łagodna anemia w fazie terminalnej, nieleczonej (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Łączone wagi	0,57 (0,391-0,727)
	Umiarkowana anemia w fazie terminalnej, nieleczonej (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Łączone wagi	0,591 (0,414-0,743)
	Ostra anemia w fazie terminalnej, nieleczonej (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Łączone wagi	0,631 (0,456-0,782)

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> [dostęp: 21.12.2022].

**Tabela 3. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z Szpiczak mnogi (C88-C90.32)**

	Kobiety	Mężczyźni	Łącznie
YLL	15 757,1	17 501,8	33 258,9

<b>DALY</b>	16 121,8	17 826,6	33 948,3
-------------	----------	----------	----------

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 21.12.2022 r.].

### 3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne

#### Definicja

Szpiczak mnogi (ang. *multiple myeloma*, MM; ICD-10: C90.0), jest nieuleczalną złośliwą chorobą komórek plazmatycznych. Charakteryzuje się klonalną proliferacją komórek plazmatycznych w szpiku kostnym i wytwarzaniem nadmiernej ilości białka monoklonalnego immunoglobuliny. Według kryteriów International Myeloma Working Group (IMWG) nawrotowy i oporny szpiczak mnogi (RRMM) jest definiowany jako choroba, na którą nie ma odpowiedzi podczas leczenia lub postęp choroby następuje w ciągu 60 dni od ostatniego leczenia u pacjentów, którzy uzyskali minimalną odpowiedź (MR) lub lepszą we wcześniejszym okresie, zanim nastąpiła progresja choroby<sup>1</sup>.

#### Epidemiologia

Szpiczak plazmocytowy stanowi ~1% wszystkich nowotworów złośliwych i ~14% nowotworów układu krwiotwórczego. Zapadalność roczna w Europie wynosi 4,5-6/100 000. Szczyt zachorowań przypada na 7. dekadę życia (mediana wieku 70 lat). 20-30% chorych ma >80 lat, ~5% chorych <60 lat, a <2% ma mniej niż 40 lat. Ryzyko zachorowania u osób bezpośrednio spokrewnionych z chorymi jest 3,7-krotnie większe<sup>2</sup>.

Zgodnie z wytycznymi PTOK 2020, w Polsce stwierdza się ponad 1500 nowych zachorowań na MM rocznie, jednak liczba ta jest prawdopodobnie niedoszacowana<sup>3</sup>. Według danych KRN, w Polsce w 2019 r. ogółem zarejestrowano 1713 nowych zachorowań na szpiczaka mnogiego i inne nowotwory z komórek plazmatycznych (wg ICD-10: C90), zachorowalność wyniosła 4,46/100tys. Zachorowalność wśród kobiet wyniosła 4,57/ 100 tys. (odnotowano 905 nowych zachorowań), a wśród mężczyzn 4,35/ 100 tys. (odnotowano 808 nowych zachorowań). W tym samym roku wg danych KRN w Polsce z powodu szpiczaka mnogiego i innych nowotworów z komórek plazmatycznych odnotowano 1410 zgonów (umieralność 3,67/100 tys.). Zmarło 727 kobiet (umieralność 3,67/100 tys.) oraz 683 mężczyzn (umieralność 3,68/ 100 tys.)<sup>4</sup>.

#### Rozpoznanie

Rozpoznanie szpiczaka mnogiego opiera się na stwierdzeniu klonalnego nacieku patologicznych plazmocytoz stanowiących co najmniej 10% komórek szpiku kostnego lub potwierdzonego w biopsji guza plazmocytozowego kostnego lub pozaszpikowego oraz przynajmniej jednego z niżej wymienionych kryteriów:

- 1) kryteria uszkodzenia narządowego związanego ze szpiczakiem (CRAB):
  - a) hiperkalcemia - Calcium (>0,25 mmol/l powyżej ggn lub >2,75 mmol/l);
  - b) niewydolność nerek – Renal insufficiency (klirens kreatyniny <40 ml/min lub kreatyninemia >177 μmol/l [2 mg/dl]);
  - c) niedokrwistość - Anaemia (stęż. Hb 2 g/dl poniżej dgn lub <10 g/dl);
  - d) uszkodzenia kostne – Bone lesions (≥1 ognisko osteolityczne w RTG, TK lub PET-TK);
- 2) ≥1 biomarker nowotworu (SLiM):
  - a) plazmocyty w szpiku >60%;
  - b) stosunek wolnych łańcuchów lekkich w surowicy (κ/λ albo λ/κ) >100 przy stężeniu łańcuchów monoklonalnych >100 mg/l;
  - c) >1 zmiana ogniskowa o wymiarze ≥5 mm w MR<sup>5</sup>.

Zgodnie z ostatnią aktualizacją kryteriów IMWG definicja MM została poszerzona o kategorie chorych bez objawów narządowych, u których stwierdza się nacieki szpiku powyżej 60%, zmiany ogniskowe w MRI

<sup>1</sup> EPAR Pepaxti, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pepaxti-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pepaxti-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp 28.10.2022].

<sup>2</sup> P. Gajewski (red.), Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków 2018, s.1843.

<sup>3</sup> Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Szpiczak plazmocytowy, 2020 [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) [dostęp: 07.11.2022].

<sup>4</sup> Opracowanie własne na podstawie danych z KRN: <http://onkologia.org.pl/> [dostęp: 07.11.2022].

<sup>5</sup> Interna Szczeklika, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.15>. [dostęp: 07.11.2022].

lub stosunek sFLC ponad 100 lub poniżej 0,01. Należy podkreślić, że objawy narządowe (np. niedokrwistość) muszą wynikać z rozrostu nowotworowego plazmocytów, nie zaś z innych chorób towarzyszących<sup>6</sup>.

### Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania

Klinicznie najbardziej typową prezentację MM stanowią bóle kostne, obecne u około 70% chorych w okresie rozpoznania, które mogą dotyczyć każdej lokalizacji, ale dość często są umiejscowione w lędźwiowo-krzyżowym odcinku kręgosłupa. Spośród innych objawów najczęściej występują: niedokrwistość (u ok. 60% chorych), niewydolność nerek (ok. 20%), hiperkalcemia (ok. 13%) oraz nawrotowe zakażenia bakteryjne i wirusowe (nawet do 10-krotnie częściej niż w populacji kontrolnej). Niespecyficzność tych objawów jest przyczyną częstego rozpoznawania MM w bardzo zaawansowanym stadium.

Czas między pojawieniem się pierwszych zmian genetycznych, a wystąpieniem pełnoobjawowej choroby wynosi 20-30 lat, a nawet dłużej. Mediana czasu przeżycia chorych z objawową postępującą postacią choroby nie przekraczała dawniej 3-4 lat, ale ostatnio dzięki wprowadzenia nowych terapii wydłużyła się do 5-7 lat, zwłaszcza w grupie młodszych chorych.

Wśród powikłań szpiczaka mnogiego, można wyróżnić niewydolność nerek, która dotyczy około 20% nowo rozpoznanych pacjentów i około 50% pacjentów w ciągu całego przebiegu klinicznego choroby. Polineuropatia występuje u około 13% chorych w okresie rozpoznania MM oraz u około 81% pacjentów z nawrotową lub oporną postacią choroby. Do częstych powikłań należą również powikłania zakrzepowo-zatorowe, w tym zagrażająca życiu zatorowość płucna. Powikłania te występują najczęściej w pierwszych miesiącach terapii MM. Częstym powikłaniem MM, są również powikłania kostne oraz hiperkalcemia. Hiperkalcemia diagnozowana jest u ok. 20-40% osób ze zdiagnozowanym MM<sup>7</sup>.

### Rokowanie

Objawowy MM jest obecnie nowotworem nieuleczalnym u większości chorych. Leczenie umożliwia uzyskanie remisji i wydłużenie przeżycia. U większości choroba nawraca po kolejnych liniach leczenia, a wyniki leczenia każdego kolejnego nawrotu są gorsze. W ostatniej dekadzie dzięki zastosowaniu nowych leków uzyskano co najmniej podwojenie mediany czasu życia chorych, która obecnie kształtuje się na poziomie 5–7 lat<sup>8</sup>.

### 3.1.3. Kryteria populacji docelowej

W tabeli poniżej przedstawiono zarejestrowane wskazanie leku Pepaxti oraz kryteria kwalifikacji pacjentów w głównym badaniu rejestracyjnym.

Tabela 4. Kryteria populacji docelowej leku Pepaxti oraz kryteria kwalifikacji pacjentów w badaniu rejestracyjnym

Kryteria wg ChPL Pepaxti	Kryteria kwalifikacji badania rejestracyjnego
<p><b>Wskazanie:</b> Produkt leczniczy Pepaxti jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy wcześniej otrzymali co najmniej trzy linie leczenia, u których choroba jest oporna na co najmniej jeden inhibitor proteasomów, jeden lek immunomodulujący i jedno przeciwciało monoklonalne przeciwko CD38 i u których w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu wystąpiła progresja choroby. U pacjentów z wcześniejszym autologicznym przeszczepem komórek macierzystych czas między przeszczepieniem a progresją powinien wynosić co najmniej 3 lata od momentu przeszczepienia.</p> <p><b>Przeciwwskazania:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na substancję pomocniczą tj. sacharoza;</li><li>Karmienie piersią;</li><li>Nie należy stosować flufenamidu melfalanu w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania leku.</li></ul>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>Mężczyźni lub kobiety w wieku <math>\geq 18</math> lat;</li><li>Wcześniejsze rozpoznanie szpiczaka mnogiego z udokumentowaną progresją choroby wymagającą leczenia w czasie badania przesiewowego;</li><li>Mierzalna choroba zdefiniowana jako którekolwiek z poniższych:<ul style="list-style-type: none"><li>Białko monoklonalne w surowicy <math>\geq 0,5</math> g/dL;</li><li><math>\geq 200</math> mg/24 godziny białka monoklonalnego w moczu w 24-godzinnej elektroforezie białek moczu;</li><li>Wolne łańcuchy lekkie (FLC) immunoglobulin w surowicy <math>\geq 10</math> mg/dL oraz nieprawidłowy stosunek immunoglobulin kappa do lambda FLC w surowicy;</li></ul></li><li>Co najmniej 2 wcześniejsze linie terapii, w tym inhibitor proteasomu, lek immunomodulujący lub przeciwciało monoklonalne anti-CD38 (status oporny obejmował pacjentów, u których nastąpił nawrót podczas terapii lub w ciągu 60 dni od ostatniej dawki pomalidomidu lub mAb anti-CD38 w dowolnej linii, niezależnie od odpowiedzi);</li><li>Oczekiwana długość życia <math>\geq 6</math> miesięcy;</li></ul>

<sup>6</sup> Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Szpiczak plazmocytowy, 2020 [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) [dostęp: 07.11.2022].

<sup>7</sup> Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Szpiczak plazmocytowy, 2020 [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) [dostęp: 07.11.2022].

<sup>8</sup> Interna Szczeklika, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.15> [dostęp: 07.11.2022]



Kryteria wg ChPL Pepaxti	Kryteria kwalifikacji badania rejestracyjnego
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stan sprawności ECOG <math>\leq 2</math> (pacjenci z gorszym stanem sprawności opartym wyłącznie na bólu kostnym wtórnym do szpiczaka mnogiego mogli być kwalifikowani po konsultacji i za zgodą monitora medycznego);</li> <li>• 12-odprowadzeniowy elektrokardiogram ze wzorem Friderica dla odstępu czasu od początku fali Q do końca fali T, skorygowany o częstość akcji serca (QTcF) odstęp czasu <math>\leq 470</math> msek;</li> <li>• Następujące wyniki badań laboratoryjnych muszą być spełnione podczas badań przesiewowych (w ciągu 21 dni), a także przed podaniem leku w 1. dniu cyklu 1.: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bezwzględna liczba neutrofilów (ANC) <math>\geq 1000</math> komórek/mm<sup>3</sup>;</li> <li>○ Liczba płytek krwi <math>\geq 75000</math> komórek/mm<sup>3</sup>;</li> <li>○ Hemoglobina <math>\geq 8,0</math> g/dL;</li> <li>○ Bilirubina całkowita <math>\leq 1,5</math> X górna granica normy (ULN); lub wyższa wartość u pacjentów, u których zdiagnozowano zespół Gilberta, po weryfikacji i zatwierdzeniu przez monitora medycznego;</li> <li>○ Aminotransferaza asparaginianowa (AST) i aminotransferaza alaninowa (ALT) <math>\leq 3,0</math> x ULN;</li> <li>○ Funkcja nerek: szacowany klirens kreatyniny według wzoru Cockcrofta-Gaulta <math>\geq 45</math> mL/min.</li> </ul> </li> </ul> <p><b><u>Kryteria wykluczenia:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dowody krwawienia śluzowego lub wewnętrznego i/lub oporność na transfuzję płytek krwi;</li> <li>• wszelkie stany chorobowe, które w opinii badacza stwarzałyby nadmierne ryzyko dla pacjenta lub miałyby niekorzystny wpływ na jego udział w tym badaniu. Przykładami takich stanów są: znacząca historia chorób układu sercowo-naczyniowego (np. zawał serca), istotne nieprawidłowości układu przewodzącego, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, zdarzenie zakrzepowo-zatorowe <math>\geq</math> stopnia 3 w ciągu ostatnich 6 miesięcy);</li> <li>• Aktywne zakażenie, leczone pozajelitowymi środkami przeciwwirusowymi w ciągu 14 dni lub doustnymi środkami przeciwwirusowymi w ciągu 7 dni, przed rozpoczęciem leczenia;</li> <li>• Pierwotna oporność (nigdy nie uzyskała odpowiedzi (<math>\geq</math> minimalna odpowiedź [MR]) na jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie;</li> <li>• Inny złośliwy nowotwór zdiagnozowany lub wymagający leczenia w ciągu ostatnich 3 lat z wyjątkiem odpowiednio leczonego raka podstawnomórkowego, raka płaskonabłonkowego skóry, carcinoma in situ szyjki macicy lub piersi oraz pacjentów z rakiem prostaty o bardzo niskim lub niskim ryzyku w aktywnym nadzorze zgodnie z definicją NCCN wersja 3, 2016;</li> <li>• Znanе zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) lub czynne wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C;</li> <li>• Współistniejąca objawowa amyloidoza lub białaczka z komórek plazmatycznych;</li> <li>• Zespół POEMS (ang. <i>polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, myeloma protein, and skin changes</i>);</li> <li>• Wcześniejsze terapie cytotoksyczne, w tym badane leki cytotoksyczne stosowane w szpiczaku mnogim w ciągu 3 tygodni (6 tygodni w przypadku nitrozomoczników) przed rozpoczęciem leczenia. Leki immunomodulujące, PI i/lub kortykosteroidy w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem leczenia. Dopuszczalne jest stosowanie prednizonu w dawce do 10 mg doustnie codziennie lub jego odpowiednika w celu łagodzenia objawów chorób współistniejących, ale dawka powinna być stabilna przez co najmniej 7 dni przed rozpoczęciem leczenia. Inne badane terapie oraz przeciwciała monoklonalne lub żywe szczepionki w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem terapii (po konsultacji z lekarzem prowadzącym można było rozważyć inny czas wmywania);</li> <li>• Działania niepożądane pozostałe po poprzedniej terapii stopnia <math>&gt; 1</math> przed rozpoczęciem terapii (dopuszczalne było łysienie dowolnego stopnia lub neuropatia stopnia 2 bez bólu);</li> <li>• Wcześniejszy autologiczny lub allogeniczny przeszczep komórek macierzystych w ciągu 12 tygodni od rozpoczęcia terapii.</li> </ul>

Kryteria wg ChPL Pepaxti	Kryteria kwalifikacji badania rejestracyjnego
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wcześniejsze przeszczepienie allogenicznych komórek macierzystych z aktywną chorobą przeszczepu przeciw gospodarzowi (GVHD);</li> <li>• Wcześniejszy duży zabieg chirurgiczny lub radioterapia w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia terapii (nie dotyczy to ograniczonego kursu promieniowania stosowanego w leczeniu bólu kostnego w ciągu 7 dni od rozpoczęcia terapii);</li> <li>• Znana nietolerancja na steroidoterapię.</li> </ul>

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie: ChPL Pepaxti, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pepaxti-epar-production-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pepaxti-epar-production-information_pl.pdf) [dostęp: 28.10.2022] i EPAR Pepaxti [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pepaxti-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pepaxti-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 28.10.2022].

## 3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK (<https://ptok.pl/aktualne-zalecenia-i-standardy>);
- Polska Grupa Szpiczakowa, PGSz (<https://hematoonkologia.pl/polska-grupa-szpiczakowa>);
- European Society for Medical Oncology, ESMO (<https://www.esmo.org/>);
- International Myeloma Working Group, IMWG (<https://www.myeloma.org/>);
- National Comprehensive Cancer Network, NCCN (<https://www.nccn.org/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 28.10.2022 oraz 21.12.2022. Odnaleziono 5 dokumentów wytycznych. Trzy odnalezione wytyczne, poza NCCN i PGSz, opublikowane zostały przed datą rejestracji ocenianego leku, tj. przed 17.08.2022 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
<p><b>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2020, Polska</b></p> <p>Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Szpiczak plazmocytowy 2020</p> <p><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> [dostęp 28.10.2022]</p>	<p><b>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego:</b></p> <p>Nawroty MM i oporność na chemioterapię 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. Ze względu na różnorodność sytuacji klinicznych, dużą liczbę nowo zarejestrowanych leków i schematów terapeutycznych oraz brak bezpośrednich porównań między poszczególnymi schematami chemioterapii i immunochemioterapii, a także występowanie różnic w kryteriach włączenia i wyłączenia do badań rejestracyjnych brakuje wystarczających podstaw naukowych, które pozwoliłyby na definitywny wybór optymalnej strategii leczenia nawrotu i/lub oporności MM. 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.</p> <p><b>Rekomendowana strategia leczenia nawrotowego lub opornego MM:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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-CD3;</li> <li>• 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;</li> <li>• powtórzenie leczenia zgodnie z ostatnio stosowanym schematem — możliwe do rozważenia, gdy odpowiedź utrzymywała się co najmniej 6 miesięcy;</li> <li>• kolejne leczenie HDMeI (<i>high-dose melphalan</i>) i auto-HSCT — zalecane, gdy remisja po poprzedniej takiej procedurze utrzymywała się co najmniej 12–18 miesięcy;</li> <li>• przeszczepienie allogenicznego krwiotwórczego komórek macierzystych (allo-HSCT) z pełnym lub zredukowanym kondycjonowaniem — do rozważenia u młodszych chorych z grupy wysokiego ryzyka i krótkotrwałą odpowiedzią na optymalną chemioterapię;</li> <li>• postępowanie paliatywne (radioterapia lub długotrwałe stosowanie małych dawek cyklofosfamidu z prednizonem) — zalecane po wyczerpaniu innych opcji leczenia i/lub u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem powikłań.</li> </ul> <p>W ostatnich latach opracowano wiele przełomowych terapii nawrotowego/opornego MM, opartych na:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nowych inhibitorach proteasomu (karfilzomib, ksazomib);</li> <li>• nowym leku immunomodulującym (pomalidomid);</li> <li>• przeciwciałach monoklonalnych (daratumumab, elotuzumab);</li> <li>• inhibitorze deacetylazy histonów (panobinostat).</li> </ul> <p>Należy podkreślić, że wszystkie oceniane w dużych badaniach trzeciej fazy trójlekowe skojarzenia tych preparatów, oparte na podstawie Ld lub Vd, wykazały przewagę pod kątem PFS, a w części badań również OS, nad schematami Ld lub Vd. Na podstawie tych badań należy stwierdzić, że takie schematy, jak DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon), DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon), KRd (karfilzom b, lenalidomid, deksametazon), IRd (ksazomib, lenalidomid, deksametazon), ERd (elotuzumab, lenalidomid, deksametazon) i PVd (pomalidomid, bortezom b, deksametazon), powinny być rozważane jako pierwszy wybór u chorych na nawrotowego/opornego MM.</p> <p>Na podstawie aktualnych wyników badań klinicznych zaleca się następujące schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kd – skojarzenie karfilzomibu z deksametazonem;</li> <li>• Pd – skojarzenie momalidomidu z deksametazonem;</li> <li>• DRd – skojarzenie daratumumabu i lenalidomidu z deksametazonem;</li> <li>• DVd – skojarzenie daratumumab i bortezom bu z deksametazonem;</li> </ul> <p>W kolejnych nawrotach istnieje możliwość zastosowania leczenia opartego na starszych lekach, między innymi bendamustynie. Możliwe jest skojarzenie z prednizonem (schemat BP) lub schematy trójlekowe, z których najbardziej aktywny wydaje się BVD (bendamustyna, bortezomib, deksametazon).</p> <p>W kolejnych nawrotach istnieje możliwość zastosowania leczenia opartego na starszych lekach, między innymi bendamustynie. Możliwe jest skojarzenie z prednizonem (schemat BP) lub schematy trójlekowe, z których najbardziej aktywny wydaje się BVD (bendamustyna, bortezomib, deksametazon).</p> <p><u>Konflikt interesów: brak informacji.</u></p> <p><u>Źródło finansowania: brak informacji.</u></p>
<p><b>Polska Grupa Szpiczakowa (PGSz) 2022, Polska</b></p> <p><a href="https://hematoonkologia.pl/polska-grupa-szpiczakowa/zalecenia/id/5749-">https://hematoonkologia.pl/polska-grupa-szpiczakowa/zalecenia/id/5749-</a></p>	<p><b>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii pacjentów leczonych więcej niż trzema liniami leczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• belantamab mafodotin;</li> <li>• terapia CAR-T: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ idekabtagen w kleucel (ide-cel);</li> </ul> </li> </ul>

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
<p><a href="#">zalecenia-polskiej-grupy-szpiczakowej-dotyczące-rozpoznawania-i-leczenia-szpiczaka-plazmocytowego-oraz-innych-dyskrazji-plazmocytowych-na-rok-2022-23-dostepne-on-line</a> [dostęp 21.12.2022]</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>o ciltakabtagen autoleucel (cilta-cel);</li> <li>• teklistamab;</li> <li>• selineksor;</li> <li>• udział w badaniach klinicznych, w tym szczególnie obejmujących immunoterapię.</li> </ul> <p>Konflikt interesów: brak informacji. Źródło finansowania: brak informacji.</p>
<p><b>European Hematology Association - European Society for Medical Oncology (EHA-ESMO) 2021, Europa</b> <a href="https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)43169-2/fulltext#secsectitle0080">https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)43169-2/fulltext#secsectitle0080</a> [dostęp 28.10.2022]</p>	<p><b>Zalecenia postępowania terapeutycznego w leczeniu pacjentów w trzeciej i kolejnych liniach leczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w przypadku wznowy lub oporności na działanie zarówno bortezomibu, jak i lenalidomidu rekomenduje się schematy takiej jak: DaraKd (I, A), IsaPd (I, A), IsaKd (I, A) i EloPd (II, B);</li> <li>• pacjenci z translokacją t(11;14), oporni na lenalidomid i wrażliwi na inhibitory proteasomu mogą być leczeni według schematu VenVd (I, A);</li> <li>• u pacjentów z opornością na 3 klasy leków (lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anti-C38) zaleca się schemat Sd (selineksor z deksametazonem) lub monoterapię belantamabem mafodotinu (II, B).</li> </ul> <p><u>Poziomy dowodów:</u> I — Dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby; dobra jakość metodologiczna (niski potencjał błędów) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności II — Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędów (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy tych badań lub badań z wykazaną heterogenicznością</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u> A — Silne dowody na skuteczność przy istotnej korzyści klinicznej, zdecydowanie zalecane B — Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonym obrazem klinicznym korzyści, ogólnie zalecane</p> <p>Konflikt interesów: autorzy badania zgłosili potencjalne konflikty interesów. Źródło finansowania: z funduszu centralnego ESMO.</p>
<p><b>International Myeloma Working Group (IMWG) 2021, Świat</b> <a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204520307567">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204520307567</a> [dostęp 28.10.2022]</p>	<p><b>Zalecenia postępowania terapeutycznego w leczeniu pacjentów po dwóch lub więcej liniach leczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• opcje preferowane: <ul style="list-style-type: none"> <li>o Isa-Pd (izatuksymab, pomalidomid, deksametazon) (1, A);</li> <li>o Dkd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon) (1, A);</li> <li>o DPd (daratumumab, pomalidomid, deksametazon) (1, A);</li> <li>o Isa-Kd (izatuksymab, karfilzomib, deksametazon) (1, A);</li> <li>o Elo-Pd (elotuzumab, pomalidomid, deksametazon) (1, B);</li> <li>o KPd (karfilzomib, pomalidomid, deksametazon) (1, B);</li> </ul> </li> <li>• jeśli opcja zastosowania daratumumabu, karfilzomibu lub elotuzumabu jest niemożliwa: <ul style="list-style-type: none"> <li>o PCd (pomalidomid, cyklofosfamid, deksametazon);</li> <li>o Pd (pomalidomid, deksametazon);</li> </ul> </li> <li>• leczenie alternatywne (4 linia): <ul style="list-style-type: none"> <li>o selineksor;</li> <li>o panobinostat z inhibitorem proteasomu;</li> <li>o VdT-PACE (bortezomib, deksametazon, talidomid, cisplatyna, dokсорubicyna, cyklofosfamid, etopozyd);</li> <li>o belantamab mafodotinu;</li> <li>o inne opcje (wciąż badane) - melflufen, czynnik T celujący w BCMA (limfocyty CAR-T lub przeciwciała bispecyficzne), wetenoklaks w t(11;14) lub wysoka ekspresja BCL2</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Poziomy dowodów:</u> I — Dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby; dobra jakość metodologiczna (niski potencjał błędów) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u> A — Silne dowody na skuteczność przy istotnej korzyści klinicznej, zdecydowanie zalecane B — Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonym obrazem klinicznym korzyści, ogólnie zalecane</p> <p>Konflikt interesów: autorzy zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów. Źródło finansowania: brak informacji.</p>

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
<p data-bbox="172 748 427 819"><b>National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2022, USA</b></p> <p data-bbox="134 819 464 891"><a href="https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf">https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf</a> [data dostępu: 18.11.2022]</p>	<p data-bbox="464 259 1430 286"><b>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii uprzednio leczonego szpiczaka mnogiego:</b></p> <p data-bbox="464 286 1262 313">Schemat leczenia dla wczesnego nawrotu choroby, przy 1-3 poprzednich terapiach:</p> <ul data-bbox="464 320 1455 808" style="list-style-type: none"> <li>• IRd – icksazomib, lenalidomid, deksametazon (kategoria 1);</li> <li>• RVd – lenalidomid, bortezomib, deksametazon;</li> <li>• KRd – karfilzomib, lenalidomid, deksametazon (kategoria 1);</li> <li>• DRd – daratumumab, lenalidomid, deksametazon (kategoria 1);</li> <li>• DKd – daratumumab, karfilzomib, deksametazon (kategoria 1);</li> <li>• DVd – daratumumab, bortezomib, deksametazon (kategoria 1);</li> <li>• PomDex – daratumumab, pomalidomid, deksametazon (kategoria 1) - połączenie wskazane u pacjentów, którzy otrzymali jedną wcześniejszą terapię, w tym lenalidomid i inhibitor proteasomu;</li> <li>• IzaPD – izatuksymab, pomalidomid, deksametazon (kategoria 1) - połączenie wskazane u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie, w tym lenalidomid i inhibitor proteasomu;</li> <li>• schematy rekomendowane u pacjentów, którzy otrzymywali co najmniej dwie inne opcje terapeutyczne, w tym z udziałem czynnika immunomodulującego i inhibitora proteasomu, u których wystąpiła progresja w ciągu ≤60 dni po zakończeniu jednej z terapii: <ul data-bbox="491 696 1134 752" style="list-style-type: none"> <li>○ PomVD – pomalidomid, bortezom b, deksametazon (kategoria 1);</li> <li>○ Iksazomib, pomalidomid, deksametazon;</li> </ul> </li> <li>• daratumumab w monoterapii – po 3 liniach leczenia, w tym inhibitorem IP i IMiD lub przy podwójnej oporności na IP i IMiD.</li> </ul> <p data-bbox="464 815 1318 842">Schemat leczenia dla późnego nawrotu choroby, przy więcej niż 3 poprzednich terapiach:</p> <ul data-bbox="464 848 1455 1256" style="list-style-type: none"> <li>• bendamustyna;</li> <li>• bendamustyna/bortezom b/deksametazon;</li> <li>• bendamustyna/karfilzomib/deksametazon;</li> <li>• bendamustyna/lenalidomid/deksametazon;</li> <li>• wysokie dawki cyklofosfamidu;</li> <li>• po 4 liniach leczenia, w tym p/ciałem anti-CD38, inhibitorem proteasomu oraz lekiem immunomodulującym: <ul data-bbox="491 1055 746 1167" style="list-style-type: none"> <li>○ belantamab mafodotin;</li> <li>○ idekabtagen w kleucel;</li> <li>○ ciltakabtagen autoleucel;</li> <li>○ teklistamab-cqyv;</li> </ul> </li> <li>• po 4 wcześniejszych terapiach, u których choroba jest oporna na co najmniej dwa inhibitory proteasomu, co najmniej dwa środki immunomodulujące i przeciwciała monoklonalne anti-CD38: <ul data-bbox="491 1223 767 1249" style="list-style-type: none"> <li>○ Selineksor/deksametazon.</li> </ul> </li> </ul> <p data-bbox="464 1267 587 1294"><u>Siła zaleceń:</u></p> <p data-bbox="464 1301 1455 1350">Wszystkie zalecenia są kategorii 2A, chyba, że wskazano inaczej (2A — jednogłośny konsensus zalecający interwencję w oparciu o dowody niższej jakości).</p> <p data-bbox="464 1357 794 1384"><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji.</p> <p data-bbox="464 1391 815 1417"><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji.</p>

## PODSUMOWANIE

Trzy z pięciu odnalezionych wytycznych klinicznych (PTOK, EHA-ESMO, IMWG) zostały opublikowane przed datą dopuszczenia do obrotu leku Pepaxti (melflufen) przez EMA. Dwa dokumenty opublikowano po tej dacie - wytyczne NCCN we wrześniu 2022 roku, a wytyczne PGSz w grudniu 2022 roku (data dopuszczenia leku Pepaxti przez EMA to 17.08.2022 r.).

Wytyczne polskie (PTOK, PGSz) wskazują, że strategia leczenia nawrotowego/opornego szpiczaka plazmocytozy powinna być ustalana indywidualnie ze względu na różnorodność sytuacji klinicznych. Wytyczne PTOK nie zawierają propozycji schematów w przypadku oporności i nawrotu choroby po zastosowaniu 3 linii leczenia. Autorzy wytycznych PTOK zwracają uwagę, iż w kolejnych nawrotach choroby istnieje możliwość zastosowania leczenia opartego na starszych lekach, między innymi bendamustynie. Możliwe jest skojarzenie jej z prednizonem (schemat BP) lub schematy trójlekowe, np. BVD (bendamustyna, bortezomib, deksametazon). W wytycznych PGSz w przypadku terapii pacjentów leczonych więcej niż trzema liniami leczenia zaleca się belantamab mafodotin, terapię CAR-T (cilta-cel, ide-cel), teklistamab, selineksor oraz udział w badaniach klinicznych.

Wytyczne europejskie (EHA-ESMO) w przypadku trzeciej i kolejnej linii terapii u pacjentów opornych na leczenie bortezomibem i lenalidomidem, wskazują schematy: DaraKd, IsaPd, IsaKd oraz EloPd. U pacjentów z potrójną opornością (lek immunomodulujący, PI oraz anti-CD38) zalecane są dwie opcje: Sd (selineksor, deksametazon) lub belantamab mafadotin w monoterapii.

---

Wytyczne Międzynarodowej Grupy Szpiczakowej (IMWG), jako alternatywne formy leczenia w 4 linii zalecają: selineksor w monoterapii, panobinostat z IP, schemat VdR-PACE oraz belantamab mafodotin. Zwracają również uwagę na inne, wciąż badane opcje, w tym melflufen.

Rekomendacje amerykańskie (NCCN) wymieniają wiele schematów w przypadku nawrotu po 1 – 3 linii leczenia, zalecając zastosowanie daratumumabu w monoterapii w przypadku niepowodzenia po 3 liniach leczeniach, w tym IP i IMiD lub podwójnej oporności na IP i IMiD. Według amerykańskich wytycznych, jako opcja po 4 liniach leczenia, w przypadku wcześniejszego leczenia p/ciałem anti-CD38, inhibitorem proteasomu oraz lekiem immunomodulującym zalecany jest belantamab mafodotin, idekabtagen wikleucel i ciltakabtagen autoleucel oraz teklistamab-cqyv. W przypadku niepowodzenia 4 wcześniejszych terapii, u pacjentów, których choroba jest oporna na co najmniej dwa inhibitory proteasomu, co najmniej dwa środki immunomodulujące i przeciwciała monoklonalne anti-CD38 autorzy wytycznych zalecają schemat selineksor z deksametazonem.

Podsumowując, w wytycznych wskazano, że leczenie nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego wymaga indywidualnego podejścia oraz umożliwia zastosowanie różnych schematów. Generalnie wytyczne zalecają udział w badaniach klinicznych, szczególnie tych z użyciem immunoterapii. W odnalezionych wytycznych jedno źródło (IMWG) podaje Pepaxti jako jedną z wciąż badanych opcji w leczeniu alternatywnym (4 linia) szpiczaka mnogiego.

### 3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Produkt leczniczy Pepaxti oraz substancja czynna flufenamid melfalanu (melflufen) nie były dotychczas przedmiotem oceny AOTMiT. Wielokrotnie oceniano terapie w szpiczaku mnogim nawrotowym lub opornym na leczenie. Tylko jedna technologia lekowa – Abecma (idekabtagen wikleucel) była oceniana w takim samym wskazaniu, tj. do leczenia dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej trzy linie leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38 i u których stwierdza się progresję choroby w trakcie ostatniej metody leczenia. Lek Abecma był oceniany pod kątem uwzględnienia na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności i uzyskał rekomendację Rady Przejrzystości w trzeciej kolejności<sup>9</sup>.

Ponadto, przedmiotem oceny były także dwa inne leki, tj. Nexpovio (selineksor) oraz Blenrep (belantamab mafodotin).

Dla leku Nexpovio populacja obejmowała pacjentów po co najmniej czterech liniach leczenia, u których choroba okazała się oporna na leczenie co najmniej dwoma inhibitorami proteasomu, dwoma środkami immunomodulującymi oraz przeciwciałem monoklonalnym przeciwko CD38.

Populacja leku Blenrep<sup>10</sup> obejmowała pacjentów, którzy wcześniej otrzymali co najmniej cztery schematy leczenia, u których choroba jest oporna na co najmniej jeden inhibitor proteasomów, jeden lek immunomodulujący i przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko CD38.

Podobnie jak w przypadku substancji czynnej idekabtagen wikleucel, Rada Przejrzystości rekomendowała uwzględnienie leku Nexpovio w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności w kategorii B<sup>11</sup>. Z kolei uwzględnienie leku Blenrep uważa za niezasadne<sup>12</sup>.

**Tabela 6. Rekomendacje Agencji dotyczące rozpatrywanego wskazania**

Numer zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowisko RP / rekomendacja Prezesa AOTMiT
Wykaz TLI 2022	Opinia Rady Przejrzystości nr 25/2022 z dnia 21 lutego 2022 roku w sprawie technologii lekowych ocenianych pod kątem uwzględnienia na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności	nawrotowy i oporny na leczenie szpiczak mnogi, w leczeniu dorosłych pacjentów, u których stosowano wcześniej co najmniej trzy metody leczenia, w tym lek immunomodulujący, inh bitor proteasomu i przeciwciało antiCD38, i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2022/ORP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2022/ORP.pdf</a>	Rada Przejrzystości rekomenduje uwzględnienie w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności następujących pozycji, spośród przedstawionych przez Agencję do oceny Rady:  w trzeciej kolejności (kategoria B): 1. Abecma (idekabtagen wikleucel) we wskazaniu: nawrotowy i oporny na leczenie szpiczak mnogi, w leczeniu dorosłych pacjentów, u których stosowano wcześniej co najmniej trzy metody leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało antiCD38, i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia.
Wykaz TLI 2022	Opinia Rady Przejrzystości nr 25/2022 z dnia 21 lutego 2022 roku w sprawie technologii lekowych ocenianych pod kątem uwzględnienia na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności	szpiczak mnogi, w skojarzeniu z deksametazonem u dorosłych, u których wcześniej zastosowano co najmniej cztery metody leczenia i u których choroba okazała się oporna na leczenie co najmniej dwoma inhibitorami proteasomu, dwoma środkami immunomodulującymi oraz przeciwciałem monoklonalnym przeciwko CD38 i którzy wykazywali progresję choroby na ostatniej terapii	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2022/ORP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2022/ORP.pdf</a>	Rada Przejrzystości rekomenduje uwzględnienie w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności następujących pozycji, spośród przedstawionych przez Agencję do oceny Rady:  w trzeciej kolejności (kategoria B): 7. Nexpovio (selineksor) we wskazaniu: szpiczak mnogi, w skojarzeniu z deksametazonem u dorosłych, u których wcześniej zastosowano co najmniej cztery metody leczenia i u których choroba okazała się oporna na leczenie co najmniej dwoma inh bitorami proteasomu, dwoma środkami immunomodulującymi oraz przeciwciałem monoklonalnym przeciwko CD38 i którzy wykazywali progresję choroby na ostatniej terapii.

<sup>9</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz\\_tli/2022/ORP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2022/ORP.pdf) [data dostępu: 05.01.2023]

<sup>10</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz\\_tli/RAPORTY/2020\\_004.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2020_004.pdf) [data dostępu: 12.01.2023]

<sup>11</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz\\_tli/2022/ORP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2022/ORP.pdf) [data dostępu: 12.01.2023]

<sup>12</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz\\_tli/ORP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/ORP.pdf) [data dostępu: 12.01.2023]

Wykaz TLI 2021	Opinia Rady Przejrzystości nr 35/2021 z dnia 22 lutego 2021 roku w sprawie technologii lekowych ocenianych pod kątem uwzględnienia na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności	szpiczak mnogi u pacjentów po co najmniej czterech liniach leczenia	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/O RP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/O RP.pdf</a>	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne uwzględnienie w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności następujących pozycji, spośród przedstawionych przez Agencję do oceny Rady: 3. Blenrep (belantamab mafodotin) we wskazaniu: szpiczak mnogi u pacjentów po co najmniej czterech liniach leczenia (ICD-10 C90.0)
----------------	--	---	---	--

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie: <https://bipold.aotm.gov.pl/> [dostęp: 28.10.2022].

### 3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu określono na podstawie EPAR i odnalezionych wytycznych klinicznych i badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego.

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym zidentyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne.

#### 3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR dla pacjentów po wcześniejszych 3 liniach leczenia:
  - inhibitory XPO1 (selineksor) z deksametazonem (Sd);
  - koniugaty leków z przeciwciałami skierowane na BCMA (belantamab mafodotin);
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych: odnalezione wytyczne dotyczące postępowania w leczeniu nawrotowego/opornego na leczenie szpiczaka plazmocytozy nie prezentują jednolitego standardu postępowania. Wszystkie wytyczne wskazują, iż wybór sposobu leczenia uwarunkowany jest szeregiem czynników i wymaga indywidualnego podejścia do pacjenta. Większość wytycznych klinicznych zaleca udział pacjentów w badaniach klinicznych. Wśród możliwych obecnie do zastosowania schematów leczenia rekomendowanych przez wytyczne kliniczne, po wcześniejszych trzech liniach leczenia, są:
  - DaraKd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon);
  - IsaPd (izatuksymab, pomalidomid, deksametazon);
  - IsaKd (izatuksymab, karfilzomid, deksametazon);
  - EloPd (elotuzumab, pomalidomid, deksametazon);
  - VenVd (wenetoklaks, bortezomid, deksametazon);
  - Sd (selineksor, deksametazon);
  - belantamab mafodotin w monoterapii;
  - selineksor w monoterapii;
  - panobinostat z inhibitorem proteasomu;
  - VdT-PACE (bortezomid, deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd);
  - belantamab mafodotin;
  - inne opcje (wciąż badane) - melflufen, czynniki celujące w BCMA (limfocyty CAR-T lub przeciwciała bispecyficzne), wenetoklaks w t(11;14) lub wysoka ekspresja BCL2VdR-PACE (bortezomid, deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd);
  - bendamustyna;
  - bendamustyna, bortezomid, deksametazon;
  - bendamustyna, karfilzomib, deksametazon;
  - bendamustyna, lenalidomid, deksametazon;
  - wysokie dawki cyklofosfamidu;
  - terapia CAR-T (ide-cel, cilta-cel);



- teklistamab.
- wg badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego: w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono dodatkowych badań z zastosowaniem melflufenu. Badanie rejestracyjne produktu leczniczego Pepaxti było badaniem jednoramiennym, w którym nie przeprowadzono porównania z komparatorem;
- W ramach oceny technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności za rok 2023, oceniany jest lek CARVYKTI oraz Tecvayli. CARVYKTI, który jest przeznaczony do leczenia dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej trzy metody leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38 i u których stwierdza się progresję choroby w trakcie ostatniej metody leczenia. Lek Tecvayli jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej trzy wcześniejsze terapie, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i u których stwierdzono progresję choroby w trakcie ostatniej terapii. CARVYKTI i Tecvayli mogą stanowić potencjalną technologię alternatywną do leku Pepaxti.

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia<sup>13</sup> z dnia 21.12.2022 we wskazaniu: szpiczak mnogi (C.90) refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej: brak;
- w ramach programu lekowego: B.54. „Leczenie chorych na szpiczaka mnogiego (ICD-10: C90.0)”:
  - Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem (schemat DVTd);
  - Pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat PVd);
  - Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat DVd);
  - Daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (schemat DRd);
  - Karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Kd);
  - Karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (schemat KRd);
  - Iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (schemat IRd);
  - Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Pd);
  - Elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (EloPd).
- w ramach chemioterapii: bendamustinum hydrochloridum, bleomycinsulphate, bortezomibum, carboplatinum, cisplatinum, cyklofosfamidum, cytarabinum, dacarbazinum, doxorubicinum, doxorubicinum liposomanum pegylatum, epirubicinum, etoposidum, ifosfamidum, lenalidomidum, melphalanum, mercaptopurinum, methotrexatum, plerixaforum, vincristinum.

### 3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.

W ramach projektu oceny technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności na rok 2023, ocenie podlegają trzy leki: Pepaxti, CARVYKTI oraz Tecvayli, w analizowanym wskazaniu. Leki CARVYKTI (ciltakabtagen autoleucel) oraz Tecvayli (teklistamab) rekomendowane są przez polskie wytyczne PGSz 2022 jako schematy po 3 linii leczenia oraz wytyczne NCCN 2022 jako schematy po 4 liniach leczenia (w tym p/ciałem anti-CD38, inhibitorem proteasomu oraz lekiem immunomodulującym).

W Polsce chorzy na nawrotowego/opornego na szpiczaka mnogiego mogą być leczeni w ramach programu lekowego B.54 „LECZENIE CHORYCH NA SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO (ICD-10: C90.0)”. Program zawiera 9 schematów leczenia, z czego 3 programy mogą stanowić alternatywę dla leku Pepaxti. Schematy te to KRd, Pd, EloPd. Schemat KRd przeznaczony jest dla pacjentów, u których stosowano uprzednio jedną, dwie lub trzy linie leczenia, w tym leczenie bortezomibem oraz lekiem immunomodulującym. Schematem Pd mogą być leczeni pacjenci, u których stosowano uprzednio co najmniej dwie linie leczenia, w tym leczenie lenalidomidem oraz inhibitorem proteasomu. Schemat EloPd przeznaczony jest do leczenia osób, u których stosowano uprzednio co najmniej dwie linie leczenia, w tym leczenie lenalidomidem oraz inhibitorem proteasomu.

<sup>13</sup>Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21.12.2022 <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych> [dostęp 22.12.2022]

---

Wymienione schematy stanowią najbardziej prawdopodobną linię leczenia, która mogłaby być uznana za komparator dla ocenianego leku Pepaxti.

W przypadku braku możliwości przyjmowania jednego z tych schematów, zaleca się aby pacjenci wzięli udział w badaniach klinicznych.

#### PODSUMOWANIE:

Wytyczne kliniczne, nie wskazują jednorodnego schematu leczenia dla pacjentów z opornym na leczenie i nawracającym szpiczakiem mnogim, u których zastosowano wcześniejsze trzy linie leczenia.

W Polsce w ramach programu lekowego B.54. można skorzystać z 9 różnych linii leczenia, które różnią się kryteriami włączenia. Spośród możliwych schematów leczenia, jako najbardziej prawdopodobny komparator do leku Pepaxti można uznać schemat KRd, Pd oraz EloPd.

Schemat EloPd jest schematem rekomendowanym przez wytyczne kliniczne IMWG, jak schemat leczenia po dwóch lub więcej liniach leczenia oraz przez EHA-ESMO w przypadku nawrotu lub oporności szpiczaka mnogiego na działanie bortezomibu i lenalidomidu.

### 3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Szpiczak mnogi jest chorobą nowotworową, która charakteryzuje się niekontrolowaną, wieloogniskową proliferacją monoklonalnych plazmacytów w szpiku wytwarzających monoklonalną immunoglobulinę bądź jej fragmenty i powodujących uszkodzenia narządowe.

Szpiczak mnogi występuje częściej u mężczyzn, a mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi ok. 70 lat. Mediana czasu przeżycia chorych z objawową postępującą postacią choroby wynosi 5-7 lat.

Szacowana utrata lat życia w pełnym zdrowiu (YLLs) w związku z szpiczakiem mnogim wynosi 86,5 na 100 tys. (79,5 na 100 tys. kobiet; 94,1 na 100 tys. mężczyzn), a lata życia skorygowane niepełnosprawnością (DALYs) z szpiczakiem mnogim: 88,3 na 100 tys. (81,3 na 100 tys. kobiet; 95,8 na 100 tys. mężczyzn).

Odnalezione wytyczne dotyczące postępowania w leczeniu tego schorzenia nie prezentują jednolitego standardu postępowania. Dobór odpowiedniej linii leczenia, zależy od wielu czynników, takich jak: wiek pacjenta, jego stan zdrowia czy dotychczas zastosowane linie leczenia. Dostępne opcje są ograniczone lub niewystarczające, ponieważ szpiczak mnogi nadal pozostaje nieuleczalną i oporną na leczenie chorobą. U większości pacjentów obserwowany jest nawrót choroby lub jej progresja, a czas trwania remisji ulega skróceniu z każdym kolejnym zastosowanym schematem leczenia. Według EMA każdy produkt leczniczy o pozytywnym stosunku korzyści do ryzyka i nowym mechanizmie działania może zapewnić pacjentom znaczną korzyść terapeutyczną.

Wytyczne europejskie (EHA-ESMO 2021) oraz amerykańskie (NCCN 2022) precyzują rekomendowane postępowanie w przypadku wystąpienia potrójnej oporności (na lek immunomodulujący, PI oraz p/ciało anty-CD38). Wytyczne opublikowane przez IMWG rekomendują melflufen jako alternatywną, wciąż badaną opcję w IV linii leczenia. Wytyczne te ukazały się przed rejestracją leku Pepaxti.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu ICD-10: C90.0 są różne schematy stosowane w ramach programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmacytowego” m.in. Pd, DVd, Kd, KRd, IRd, EloPd.

Dodatkowo, ze względu na brak komparatora w badaniu rejestracyjnym dla leku Pepaxti (badanie jednoramienne), zdecydowano się na porównanie z komparatorem stanowiącym refundowaną opcję terapeutyczną w leczeniu szpiczaka mnogiego jakim jest schemat EloPd (elotuzumab + pomalidomid + deksametazon), dostępny w programie lekowym B.54. „Leczenie chorych na szpiczaka plazmacytowego”. Informacje dotyczące skuteczności tego schematu pozyskano z Analizy weryfikacyjnej Agencji<sup>14</sup> dotyczącej wniosku o objęcie refundacją leku Empliciti (elotuzumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmacytowego (ICD-10: C90.0)”. W oparciu o medianę PFS, wynoszącą dla potencjalnego komparatora 10,3 miesiąca, oszacowano na podstawie trendu wykładniczego wartość oczekiwaną PFS, która zgodnie z założeniami przedstawionymi w rozdziale 7 odpowiada przewidywanym latom życia zyskanym dzięki zastosowaniu tej technologii.

---

<sup>14</sup>

[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2022/044/AWA/2022%2008%2003%20AWA%20OT.4231.28.2022%20Empliciti%20BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/044/AWA/2022%2008%2003%20AWA%20OT.4231.28.2022%20Empliciti%20BIP.pdf) [dostęp 14.02.2023].

W Tabeli 7 przedstawiono wyniki oszacowania niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej wyrażonej jako utracone lata życia związane z chorobą. Oszacowania przeprowadzono z wykorzystaniem modelu farmakoekonomicznego przedstawionego w rozdziale 7. W ramach analizy obliczono, jaką część przewidywanej dla populacji generalnej długości życia zyskuje pacjent w związku z zastosowaniem ocenianej interwencji.

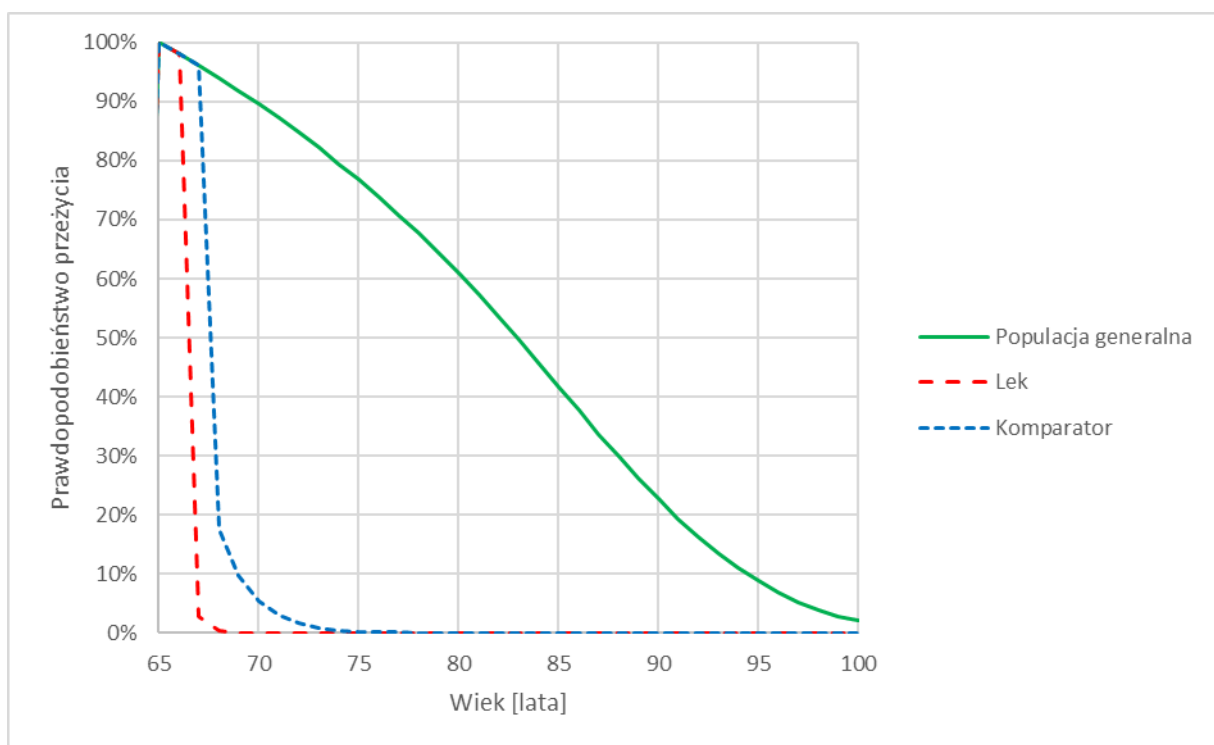
Przewidywane lata życia dla populacji generalnej wyniosły 18,06. Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii wyniosłyby 17,67, a w przypadku przyjętego komparatora 16,82. Zyskane lata życia związane z zastosowaniem ocenianej interwencji wyniosłyby 0,39, co stanowi 2% zyskanych lat życia w stosunku do przewidywanego przeżycia populacji generalnej.

**Tabela 7. Wynik analizy niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej (UN)**

Parametr	Populacja generalna	Oceniana technologia	Komparator
Przewidywane lata życia (LY)	18,06	0,39	1,24
Utracone lata życia związane z chorobą		17,67	16,82
Zyskane lata życia związane z zastosowaniem nowej interwencji		0,39	ND*
Procent zyskanych lat życia (w stosunku do przeżycia populacji generalnej)		2%	ND*

\* Nie dotyczy

Źródło: Opracowanie własne.



**Rysunek 3. Wykres niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej (UN)**

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

### 3.6 Horizon scanning

Wyszukiwanie w bazie Biomedtracker przeprowadzono w dniu 20.02.2023 r. Jako słowo kluczowe wykorzystano „Multiple Myeloma” (szpiczak mnogi). Spośród wyników wyszukiwania wybrano leki, którym celem terapeutycznym jest DNA, czyli cel terapeutyczny wskazany w opisie leku Pepaxti. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki wyszukiwania.

**Tabela 8. Wyszukiwanie w bazie Biomedtracker we wskazaniu szpiczak mnogi (cel terapeutyczny: DNA)**

Nazwa produktu leczniczego	Substancja czynna	Podmiot odpowiedzialny	Cel terapeutyczny	Typ cząsteczki	Faza badania / etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA)	Data zatwierdzenia / Planowana data zatwierdzenia	Droga Podania	Inne informacje
Pepaxto*	Flufenamid melfalanu	Oncopeptides AB	<ul style="list-style-type: none"> <li>DNA</li> <li>Angiogeneza</li> </ul>	Mała cząsteczka	Zatwierdzone	100%	02/2021	Dożylnie	
Evomela	Melfalan	Aurobindo Pharma Limited	<ul style="list-style-type: none"> <li>DNA</li> </ul>	Mała cząsteczka	Zatwierdzone	100%	03/2016	Dożylnie	
Doxil	Chlorowodorek doksorubicyny	Johnson & Johnson	<ul style="list-style-type: none"> <li>DNA</li> <li>Synteza DNA</li> <li>Topoizomeraza II (gyraza DNA)</li> </ul>	Mała cząsteczka z systemem dostarczania liposomalnego	Zatwierdzone (Konkurencja Generyczna)	100%	05/2007	Dożylnie	
BiCNU	Karmustyna	Emcure Pharmaceuticals Pvt Ltd.	<ul style="list-style-type: none"> <li>DNA</li> </ul>	Mała cząsteczka	Zatwierdzone	100%	03/1977	Dożylnie	
A keran	Melfalan	Apotex Inc.	<ul style="list-style-type: none"> <li>DNA</li> </ul>	Mała cząsteczka	Zatwierdzone (Konkurencja Generyczna)	100%	01/1964	Dożylnie/ Doustne	
Cytosan	Cyklofosfamid	Baxter International Inc.	<ul style="list-style-type: none"> <li>DNA</li> </ul>	Mała cząsteczka	Wycofany	100%	11/1959	Dożylnie/ Doustne	
SGN-CD352A	–	Seagen Inc.	<ul style="list-style-type: none"> <li>DNA</li> </ul>	Przeciwciało monoklonalne	Zawieszone			N/A	
Xofigo	Rad Ra 223	Bayer AG	<ul style="list-style-type: none"> <li>DNA</li> <li>Radiofarmaceutyk</li> <li>Komórki guza</li> </ul>	Mała cząsteczka	Zawieszone			Dożylnie	
Tinostamustine	Chlorowodorek tinostamustyny	Imbrium Therapeutics, L.P.	<ul style="list-style-type: none"> <li>DNA</li> <li>Deacetylaza histonów (HDAC)</li> <li>P53</li> </ul>	Mała cząsteczka	I / II	11%		Dożylnie	
Treanda	Chlorowodorek bendamustyny	Teva Pharmaceutical Industries Ltd.	<ul style="list-style-type: none"> <li>DNA</li> <li>P53</li> </ul>	Mała cząsteczka	Zatwierdzone w Europie			Dożylnie/ Doustne	

Nazwa produktu leczniczego	Substancja czynna	Podmiot odpowiedzialny	Cel terapeutyczny	Typ cząsteczki	Faza badania / etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA)	Data zatwierdzenia / Planowana data zatwierdzenia	Droga Podania	Inne informacje
Milatumumab + Doxorubicin	Milatumumab / Doksorubicyna	Gilead Sciences, Inc.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Koniugat lek-przeciwciała (ADC)</li> <li>• Klaster zróżnicowania 74 (CD 74)</li> <li>• DNA</li> </ul>	Przeciwciała monoklonalne	Zawieszone			Dożylnie	
Evofofosfamide	Ewofofosamid	ImmunoGenesis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DNA</li> </ul>	Mała cząsteczka	Zawieszone			Dożylnie	
Zalypsis	–	PharmaMar, S.A.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DNA</li> </ul>	Nieokreślona	Zawieszone			Dożylnie	
Aldoxorubicin	Aldoksorubicyna	ImmunityBio Inc.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DNA</li> <li>• Synteza DNA</li> <li>• Topoizomeraza II (gyraza DNA)</li> </ul>	Mała cząsteczka	Zawieszone			Dożylnie	

\* W USA lek Pepaxti funkcjonuje pod nazwą Pepaxto

Źródło: Opracowanie własne na podstawie <https://www.biomedtracker.com/> [dostęp 20.02.2023].

## 4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

### 4.1 Szacowanie wielkości populacji

#### 4.1.1. Opis metodyki

Oceniane wskazanie dotyczy osób dorosłych z opornym lub nawracającym szpiczakiem mnogim, po co najmniej trzech liniach leczenia, w tym lekiem immunomodulującym, inhibitorem proteasomu i przeciwciałem anti-CD38.

W celu oszacowania liczby nowych zachorowań rocznie, dane zaczerpnięto ze strony Krajowego Rejestru Nowotworów<sup>15</sup> oraz Globocan<sup>16</sup>, które następnie odpowiednio ekstrapolowano oraz interpolowano. W poniższej tabeli zestawiono otrzymane liczby zachorowań.

**Tabela 9. Przewidywana liczba nowych zachorowań na szpiczaka mnogiego na podstawie danych z KRN oraz Globocan**

Lata	KRN	Globocan
2022	1802	2365
2023	1844	2409
2024	1887	2452
2025	1929	2493

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Ze względu na duże rozbieżności danych, liczbę zachorowań otrzymaną na podstawie KRN przyjęto za dolną granicę, a na podstawie Globocan za górną granicę. Następnie przyjęto założenie, że około 40% pacjentów nie otrzymało odpowiedzi po zastosowaniu wielu linii leczenia<sup>17</sup>, w tym inhibitora proteasomu, leku immunomodulującego oraz przeciwciała anti-CD38.

W Polsce pacjenci ze szpiczakiem mnogim, mogą być leczeni w ramach programu lekowego: B.54. „Leczenie chorych na szpiczaka mnogiego (ICD-10: C90.0)”. Program ten zawiera 9 różnych schematów leczenia, z czego jeden schemat dotyczy tylko noworozpoznanego szpiczaka mnogiego. Pozostali pacjenci mogą przyjmować schematy jako kolejne linie leczenia. Na podstawie tych informacji, liczbę pacjentów po kilku liniach leczenia podzielono na 9, zakładając, że część chorych weźmie udział w jednym z 8 programów lekowych, a 1/9 pacjentów przyjmie lek Pepaxti.

Poniżej przedstawiono liczbę nowych zachorowań w latach 2022-2025 z uwzględnieniem powyższych założeń.

**Tabela 10. Oszacowana liczba pacjentów po wielu liniach leczenia**

Lata	Dolna granica	Górna granica	Średnia
2022	80	105	93
2023	80	110	95
2024	85	110	100
2025	90	110	100

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Na podstawie powyższych obliczeń, oszacowano, że liczba pacjentów kwalifikujących się do przyjęcia leku Pepaxti to 100 (min. 90; max. 110).

<sup>15</sup> Opracowanie własne na podstawie danych z KRN: <http://onkologia.org.pl/> [dostęp 21.11.2022].

<sup>16</sup> Opracowanie własne na podstawie danych z Globocan: <https://gco.iarc.fr/> [dostęp 21.11.2022].

<sup>17</sup> B. Ghanem, L. Shi, The Economic Burden of CAR T Cell Therapies Ciltacabtagene Autoleucl and Idecabtagene Vicleucl for the Treatment of Adult Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma in the US, wrzesień 2022, <https://doi.org/10.1007/s40259-022-00557-3> [dostęp 16.11.2022].

---

#### 4.1.2. Wyniki oszacowań

Nowe przypadki rocznie: 100 (90 – 110)\*

Liczba osób leczonych rocznie: 100 (90 – 110)\*

Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku w okresie stabilnym: 35 (30 – 40)\*

Szacowana populacja w pierwszym roku (osobolata): 15 (10 – 20)\*

Szacowana populacja w drugim roku (osobolata): 35 (30 – 40)\*

\* zaokrąglono do pełnych dziesiątek

#### *Komentarz od Analityków:*

*W ramach projektu oceny technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności na rok 2022 przedmiotem oceny Agencji oceniany był lek Abecma, we wskazaniu tożsamym do wskazania dla leku CARVYKTI. W raporcie dotyczącym leku Abecma, oszacowana populacja wyniosła 80 (72 - 88)<sup>18</sup>.*

## 4.2 Podsumowanie szacowania populacji

Ze względu na niewystarczającą liczbę danych podana liczba pacjentów (tj. 100 – 90 min., 110 max.) w skali roku jest oszacowaniem niedokładnym. W rzeczywistości nie wszyscy pacjenci będą mogli zastosować ocenianą technologię, dlatego też, ww. oszacowania można traktować jako górną granicę oszacowania populacji docelowej.

Na podstawie danych z badania rejestracyjnego wyliczono wartość oczekiwaną PFS wynoszącą 4,7 miesiąca. Ze względu na przyjęty czas leczenia, tj. 4,7 miesiąca, nie obserwuje się zjawiska kumulacji pacjentów. Liczba osób leczonych rocznie (osobolata) w pierwszym roku wyniesie ok. 20 (zakres 10 – 20), w kolejnych latach ok. 30 (zakres 30 – 40).

W związku z brakiem dokładniejszych danych, powyższe oszacowania przyjęto jako możliwie najlepsze i możliwe do zastosowania dla analizowanej technologii medycznej.

---

<sup>18</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz\\_tli/RAPORTY/2022/Abecma\\_1\\_2022\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2022/Abecma_1_2022_BIP.pdf) [dostęp 09.02.2023].

## 5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

### 5.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących Pepaxti (flufenamid melfalanu) we wskazaniu do stosowania w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy wcześniej otrzymali co najmniej trzy linie leczenia, u których choroba jest oporna na co najmniej jeden inhibitor proteasomów, jeden lek immunomodulujący i jedno przeciwciało monoklonalne przeciwko CD38 i u których w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu wystąpiła progresja choroby (u pacjentów z wcześniejszym autologicznym przeszczepem komórek macierzystych czas między przeszczepieniem a progresją powinien wynosić co najmniej 3 lata od momentu przeszczepienia), przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji:

- Medline (przez PubMed);
- Embase (przez Ovid);
- Cochrane Library.

Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 03.01.2023 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.2 Strategie wyszukiwania. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 11. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
<b>Populacja</b>	Dorośli pacjenci ze szpiczakiem mnogim, którzy wcześniej otrzymali co najmniej trzy linie leczenia, u których choroba jest oporna na co najmniej jeden inh bitor proteasomów, jeden lek immunomodulujący i jedno przeciwciało monoklonalne przeciwko CD38 i u których w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu wystąpiła progresja choroby. U pacjentów z wcześniejszym autologicznym przeszczepem komórek macierzystych czas między przeszczepieniem a progresją powinien wynosić co najmniej 3 lata od momentu przeszczepienia	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
<b>Interwencja</b>	Flufenamid melfalanu	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
<b>Komparator</b>		brak ograniczeń
<b>Punkty końcowe</b>		brak ograniczeń
<b>Typ badań</b>		poszukiwano doniesień o najwyższym poziomie wiarygodności
<b>Inne</b>	publ kacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>



## 5.2 Opis badań

W ramach przeglądu systematycznego zakwalifikowano 2<sup>19,20</sup> artykuły, natomiast odstąpiono od ich opisu. Publikacje te odnosiły się do badania OCEAN (NCT03151811) stanowiącego badanie wspierające dla głównego badania rejestracyjnego leku Pepaxti.

Na podstawie informacji zawartych w EPAR zidentyfikowano główne badanie rejestracyjne OP-106 (HORIZON) oraz wyodrębniono dwa dodatkowe wspierające badanie rejestracyjne dla produktu leczniczego Pepaxti – badanie OP-103 (OCEAN) fazy III oraz badanie O-12-M1 fazy 1/2a. Ponieważ badanie O-12-M1 miało na celu jedynie określenie maksymalnej tolerowanej dawki melflufenu podawanego w skojarzeniu z deksametazonem oraz nie przedstawiono jego dokładnych wyników w EPAR, odstąpiono od jego opisu. Charakterystykę dwóch pozostałych wymienionych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
<p>Badanie OP-106 – HORIZON (NCT02963493)</p> <p><b>Typ badania:</b> interwencyjne</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> Oncopeptides AB</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badanie fazy II;</li> <li>• Jednoramienne;</li> <li>• Brak randomizacji;</li> <li>• Brak zaślepienia</li> <li>• Wielośrodkowe;</li> <li>• Hipoteza: ORR o wartości co najmniej 15% stanowiłby klinicznie istotny efekt leczenia, zgodnie z protokołem.</li> </ul>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mężczyźni lub kobiety w wieku <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>• Wcześniejsze rozpoznanie szpiczaka mnogiego z udokumentowaną progresją choroby wymagającą leczenia w czasie badania przesiewowego;</li> <li>• Mierzalna choroba zdefiniowana jako którekolwiek z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Białko monoklonalne w surowicy <math>\geq 0,5</math> g/dL;</li> <li>○ <math>\geq 200</math> mg/24 godziny białka monoklonalnego w moczu w 24-godzinnej elektroforezie białek moczu;</li> <li>○ Wolne łańcuchy lekkie (FLC) immunoglobulin w surowicy <math>\geq 10</math> mg/dL oraz nieprawidłowy stosunek immunoglobulin kappa do lambda FLC w surowicy;</li> </ul> </li> <li>• Co najmniej 2 wcześniejsze linie terapii, w tym inh bitor proteasomu, lek immunomodulujący lub przeciwciało monoklonalne anti-CD38 (status oporny obejmował pacjentów, u których nastąpił nawrót podczas terapii lub w ciągu 60 dni od ostatniej dawki pomalidomidu lub mAb anti-CD38 w dowolnej linii, niezależnie od odpowiedzi);</li> <li>• Oczekiwana długość życia <math>\geq 6</math> miesięcy;</li> <li>• Stan sprawności ECOG <math>\leq 2</math> (pacjenci z gorszym stanem sprawności opartym wyłącznie na bólu kostnym wtórnym do szpiczaka mnogiego mogli być kwalifikowania po konsultacji i za zgodą monitora medycznego);</li> <li>• 12-odprowadzeniowy elektrokardiogram ze wzorem Friderica dla odstępu czasu od początku fali Q do końca fali T, skorygowany o częstość akcji serca (QTcF) odstęp czasu <math>\leq 470</math> msec;</li> <li>• Następujące wyniki badań laboratoryjnych muszą być spełnione podczas badań przesiewowych (w ciągu 21 dni), a także przed podaniem leku w 1. dniu cyklu 1.:</li> </ul>	<p><b>Interwencja:</b> Melflufen w skojarzeniu z deksametazonem.</p> <p>Melflufen 40 mg podawano jako 30-minutowy centralny wlew dożylny w 1. dniu każdego 28-dniowego cyklu.</p> <p>Deksametazon 40 mg podawano doustnie w dniach 1., 8., 15. i 22. 28-dniowego cyklu. Pacjenci w wieku <math>\geq 75</math> lat otrzymywali 20 mg deksametazonu w tym samym schemacie.</p> <p>Deksametazon mógł być kontynuowany co tydzień według uznania badacza w przypadku cyklu przedłużenia cyklu z opóźnionym podaniem melflufenu.</p> <p><b>Komparator:</b> brak</p>	<p><b>Pierwszorzędowy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ogólny odsetek odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>, ORR).</li> </ul> <p><b>Pozostałe (wybrane):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i>, DOR);</li> <li>• przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS);</li> <li>• przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS).</li> </ul>

<sup>19</sup> F. Schjesvold, P. Robak, L. Pour, J. Aschan & P. Sonneveld, OCEAN: a randomized Phase III study of melflufen + dexamethasone to treat relapsed refractory multiple myeloma, 6 Mar 2020, [https://www.futuremedicine.com/doi/full/10.2217/fon-2020-0024?rfr\\_dat=cr\\_pub++0pubmed&url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org](https://www.futuremedicine.com/doi/full/10.2217/fon-2020-0024?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org) [dostęp 31.10.2022].

<sup>20</sup> F. Schjesvold, M.A. Dimopoulos, S. Delimpasi, P. Robak, D. Coriu, W. Legiec et al., Melflufen or pomalidomide plus dexamethasone for patients with multiple myeloma refractory to lenalidomide (OCEAN): a randomised, head-to-head, open-label, phase 3 study, 12 Jan 2022, [https://www.thelancet.com/journals/lanhae/article/PIIS2352-3026\(21\)00381-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanhae/article/PIIS2352-3026(21)00381-1/fulltext) [dostęp 31.10.2022].

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Absolutna liczba neutrofilów (ANC) <math>\geq 1000</math> komórek/mm<sup>3</sup>;</li> <li>○ Liczba płytek krwi <math>\geq 75000</math> komórek/mm<sup>3</sup>;</li> <li>○ Hemoglobina <math>\geq 8,0</math> g/dL;</li> <li>○ Bilirubina całkowita <math>\leq 1,5</math> X górna granica normy (ULN); lub wyższa wartość u pacjentów, u których zdiagnozowano zespół Gilberta, po weryfikacji i zatwierdzeniu przez monitora medycznego;</li> <li>○ Transaminaza asparaginianowa (AST) o alaninowa (ALT) <math>\leq 3,0</math> x ULN;</li> <li>○ Funkcja nerek: szacowany klirens kreatyniny według wzoru Cockcrofta-Gaulta <math>\geq 45</math> ml/min.</li> </ul> <p><b><u>Kryteria wykluczenia:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dowody krwawienia śluzowego lub wewnętrznego lub był oporny na transfuzję płytek krwi;</li> <li>• Wszelkie stany chorobowe, które w opinii badacza stwarzałyby nadmierne ryzyko dla pacjenta lub miałyby niekorzystny wpływ na jego udział w tym badaniu. Przykładami takich stanów są: znacząca historia chorób układu sercowo-naczyniowego (np. zawał serca), istotne nieprawidłowości układu przewodzącego, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, zdarzenie zakrzepowo-zatorowe <math>\geq</math> stopnia 3 w ciągu ostatnich 6 miesięcy);</li> <li>• Aktywne zakażenie, leczone pozajelitowymi środkami przeciwwirusowymi w ciągu 14 dni lub doustnymi środkami przeciwwirusowymi w ciągu 7 dni, przed rozpoczęciem leczenia;</li> <li>• Pierwotna oporność na leczenie (<math>\geq</math> minimalna odpowiedź na wcześniejszą terapię);</li> <li>• Inny złośliwy nowotwór zdiagnozowany lub wymagający leczenia w ciągu ostatnich 3 lat z wyjątkiem odpowiednio leczonego raka podstawnomórkowego, raka płaskonabłonkowego skóry, carcinoma in situ szyjki macicy lub piersi oraz pacjentów z rakiem prostaty o bardzo niskim lub niskim ryzyku w aktywnym nadzorze zgodnie z definicją NCCN wersja 3, 2016;</li> <li>• Znane zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) lub czynne wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C;</li> <li>• Współistniejąca objawowa amyloidoza lub białaczka z komórek plazmatycznych;</li> <li>• Zespół POEMS;</li> <li>• Wcześniejsze terapie cytotoksyczne, w tym badane leki cytotoksyczne stosowane w szpiczaku mnogim w ciągu 3 tygodni (6 tygodni w przypadku nitrozomoczników) przed rozpoczęciem leczenia. Leki immunomodulujące, PI i/lub kortykosteroidy w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem leczenia. Dopuszczalne jest stosowanie prednizonu w dawce do 10 mg doustnie q.d. lub jego odpowiednika w celu łagodzenia objawów chorób współistniejących, ale dawka powinna być stabilna przez co najmniej 7 dni przed rozpoczęciem leczenia. Inne badane terapie oraz przeciwciała monoklonalne lub żywe szczepionki w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem terapii (po konsultacji z lekarzem prowadzącym można było rozważyć inny czas wymywania);</li> </ul>		

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Resztki działań niepożądanych po poprzedniej terapii stopnia &gt; 1 przed rozpoczęciem terapii (dopuszczalne było łysienie dowolnego stopnia lub neuropatia stopnia 2 bez bólu);</li> <li>Wcześniejszy autologiczny lub allogeniczny przeszczep komórek macierzystych w ciągu 12 tygodni od rozpoczęcia terapii.</li> <li>Wcześniejsze przeszczepienie allogenicznych komórek macierzystych z aktywną chorobą przeszczepu przeciw gospodarzowi (GVHD);</li> <li>Wcześniejszy duży zabieg chirurgiczny lub radioterapia w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia terapii (nie dotyczy to ograniczonego kursu promieniowania stosowanego w leczeniu bólu kostnego w ciągu 7 dni od rozpoczęcia terapii);</li> <li>Znana nietolerancja na steroidoterapię.</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów</b>            Łącznie n= 157            Liczba pacjentów potrójnie oporna na leczenie n=119</p>		
Badanie OP-103 – OCEAN (NCT03151811)  <u>Typ badania:</u> interwencyjne  <u>Źródło finansowania:</u> Oncopeptides AB	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badanie fazy III;</li> <li>Dwuramienne;</li> <li>Randomizowane;</li> <li>Brak zaślepienia;</li> <li>Wieloośrodkowe.</li> </ul>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mężczyzna lub kobieta, w wieku <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>Wcześniejsze rozpoznanie szpiczaka mnogiego z udokumentowaną progresją choroby wymagającą leczenia w czasie badania przesiewowego;</li> <li>Mierzalna choroba zdefiniowana jako, którekolwiek z poniższych:               <ul style="list-style-type: none"> <li>Białko monoklonalne w surowicy <math>\geq 0,5</math> g/dL w badaniu elektroforezy białek;</li> <li><math>\geq 200</math> mg/24 godziny białka monoklonalnego w moczu;</li> <li>Wolu lekkich łańcuchów w surowicy (SFLC) <math>\geq 10</math> mg/dL oraz nieprawidłowy stosunek wolnych łańcuchów kappa do lambda w surowicy;</li> </ul> </li> <li>Otrzymanie 2 do 4 wcześniejszych linii leczenia, w tym lenalidomid i inhibitor proteasomu, sekwencyjnie lub w tej samej linii, i był oporny (nawrót i oporność lub oporność) zarówno na ostatnią linię leczenia, jak i na lenalidomid (<math>\geq 10</math> mg) podawany w ciągu 18 miesięcy przed randomizacją (oporność na lenalidomid obejmowała pacjentów, u których nawrót nastąpił w trakcie leczenia lenalidomidem lub w ciągu 60 dni od ostatniej dawki po co najmniej 2 cyklach lenalidomidu z co najmniej 14 dawkami lenalidomidu na cykl);</li> <li>Oczekiwana długość życia <math>\geq 6</math> miesięcy;</li> <li>Stan sprawności ECOG <math>\leq 2</math>;</li> <li>Kobiety w wieku rozrodczym miały ujemny test ciążyowy lub plan zapobiegania ciąży wypełniony w ciągu 10 do 14 dni przed planowanym rozpoczęciem leczenia;</li> <li>Wszyscy pacjenci musieli wyrazić zgodę na zobowiązanie się do kontynuowania abstynencji od stosunków heteroseksualnych lub rozpoczęcia stosowania dwóch akceptowalnych metod kontroli urodzeń;</li> <li>12-odprowadzeniowy elektrokardiogram (EKG) ze skorygowanym odstępem QT (QTc) obliczony według wzoru Friderica (QTcF) wynoszącym <math>\leq 470</math> msek;</li> </ul>	Pacjenci zostali poddani randomizacji w stosunku 1:1.  <u>Interwencja:</u> Melfulen 40 mg w 1. dniu każdego 28-dniowego cyklu.  <u>Komparator:</u> Pomalidomid 4 mg kapsułki doustnie w dniach od 1 do 21 w każdym 28-dniowym cyklu.  W obu ramionach leczenia podawano 40 mg deksametazonu doustnie raz w tygodniu w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego 28-dniowego cyklu dla pacjentów <75 lat lub 20 mg dla pacjentów $\geq 75$ lat. Modyfikacje dawki, w tym zmniejszenie i opóźnienie zarówno melflufenu, jak i deksametazonu, wprowadzono w oparciu o tolerancję pacjenta.	<p><b>Pierwszorzędowy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival, PFS).</li> </ul> <p><b>Pozostałe (wybrane):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. duration of response, DOR);</li> <li>Ogólny odsetek odpowiedzi (ang. objective response rate, ORR);</li> <li>przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS).</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Następujące wyniki badań laboratoryjnych muszą być spełnione podczas badania przesiewowego (w ciągu 21 dni), a także bezpośrednio przez podaniem leku: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bezwzględna liczba neutrofilów <math>\geq 1000</math> komórek/mm<sup>3</sup> (czynnik wzrostu nie mogły być stosowane w ciągu 10 dni przed pierwszym podaniem leku);</li> <li>○ Liczba płytek krwi <math>\geq 75000</math> komórek/mm<sup>3</sup> (bez wymaganych transfuzji w ciągu 10 dni przed pierwszym podaniem leku);</li> <li>○ Hemoglobina <math>\geq 8,0</math> g/dL (dopuszczalne były transfuzje czerwonych krwinek);</li> <li>○ Bilirubina całkowita <math>\leq 1,5</math> x górna granica normy (ULN) lub pacjenci z rozpoznanym zespołem Gilberta, którzy zostali zatwierdzeni przez monitora medycznego;</li> <li>○ Transaminaza asparaginianowa/ transaminaza glutaminianowo-ocetowa w surowicy (AST/SGOT) i transaminaza alaninowa/ transaminaza glutaminianowo-pirogronowa w surowicy (ALT/SGPT) <math>\leq 3,0</math> x ULN;</li> <li>○ Funkcja nerek: szacowany klirens kreatyniny wg wzory Cockcrofta Gaulta <math>\geq 45</math> mL/min;</li> </ul> </li> <li>• Pacjent musi być w stanie przyjmować profilaktykę przeciwzakrzepową.</li> </ul> <p><b><u>Kryteria wykluczenia:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pierwotna choroba oporna na leczenie;</li> <li>• Dowody krwawienia śluzówkowego lub wewnętrznego lub były odporne na transfuzję płytek krwi (tj. liczba płytek krwi nie wzrosła o <math>&gt; 10000</math> komórek/mm<sup>3</sup> po przetoczeniu odpowiedniej dawki płytek);</li> <li>• Wszelkie stany chorobowe, które w opinii badacza stwarzałyby nadmierne ryzyko dla pacjenta lub wpłynęłyby niekorzystnie na jego udział w tym badaniu;</li> <li>• Wcześniejsza ekspozycja na pomalidomid;</li> <li>• Znana nietolerancja na IMiD (reakcja nadwrażliwości stopnia <math>\geq 3</math> lub według uznania badacza);</li> <li>• Znane aktywne zakażenie wymagające pozajelitowego lub doustnego leczenia przeciwzakaźnego w ciągu 14 dni od randomizacji;</li> <li>• Inny nowotwór złośliwy zdiagnozowany lub wymagający leczenia w ciągu ostatnich trzech lat z wyjątkiem odpowiedniego leczonego raka podstawnkomórkowego, raka płaskonabłonkowego skóry, carcinoma in-situ szyjki macicy lub piersi lub raka prostaty o bardzo niskim i niskim ryzyku w aktywnym nadzorze;</li> <li>• Kobiety w ciąży lub karmiące piersią;</li> <li>• Poważna choroba psychiczna, czynny alkoholizm lub uzależnienie od leków, które mogły utrudnić lub zmylić przestrzeganie zaleceń lub ocenę kontrolną;</li> <li>• Znane zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności lub aktywne wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C;</li> <li>• Współistniejąca objawowa amyloidoza lub białaczka plazmocytoza;</li> <li>• Zespół POEMS;</li> <li>• Wcześniejsze terapie cytotoksyczne, w tym cytotoksyczne środki badane, z powodu szpiczaka mnogiego w ciągu 3 tygodni (6 tygodni dla</li> </ul>		

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
		<p>nitrozomoczn ków) przed randomizacją. Stosowanie żywych szczepionek w ciągu 30 dni przed randomizacją. IMiDs, PI lub kortykosteroidy w ciągu 2 tygodni przed randomizacją. Inne badane terapie i przeciwciała monoklonalne w ciągu 4 tygodni od randomizacji. Prednizon do 10 mg doustnie raz na dobę lub jego odpowiednik do leczenia objawów chorób współistniejących był dozwolony, ale dawka powinna być stabilna przez co najmniej 7 dni przed randomizacją;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Działania niepożądane pozostające po poprzedniej terapii stopnia &gt; 1 przed randomizacją (dopuszczalne było łysienie dowolnego stopnia i/lub neuropatia stopnia 2 bez bólu);</li> <li>• Wcześniejsze przeszczepienie obwodowych komórek macierzystych w ciągu 12 tygodni od randomizacji;</li> <li>• Wcześniejsze allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych z aktywną chorobą przeciep przeciwko gospodarzowi;</li> <li>• Wcześniejszy duży zabieg chirurgiczny lub radioterapia w ciągu 4 tygodni od randomizacji;</li> <li>• Znana nietolerancja na steroidoterapię.</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów:</b>  Łączna liczba pacjentów n= 495  Liczba pacjentów w ramieniu badanego leku n= 246  Liczba pacjentów w ramieniu komparatora n= 249</p>		

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie:

EPAR Pepaxti [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pepaxti-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pepaxti-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp 28.10.2022],

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02963493?term=OP-106+%E2%80%93+HORIZON&draw=2&rank=1> [dostęp 28.10.2022],

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03151811?term=NCT03151811&draw=2&rank=1> [dostęp 28.10.2022].

---

## **Charakterystyka głównego badania rejestracyjnego OP-106 (HORIZON)**

Badanie HORIZON było badaniem wieloośrodkowym, jednoramiennym, prowadzonym metodą otwartej próby, bez randomizacji. Badanie oceniało skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Pepaxti u osób dorosłych ze szpiczakiem mnogim, którzy wcześniej otrzymali co najmniej trzy linie leczenia, w tym inhibitor proteasomu, lek immunomodulujący i przeciwciało monoklonalne anty-CD38.

Grupa do analizy skuteczności (FAS, ang. full analysis set) składała się z 157 pacjentów leczonych w badaniu HORIZON. Wśród tych pacjentów, wyróżniono subpopulację TCR (ang. triple-class refractory), składającą się z 119 pacjentów.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był ogólny odsetek odpowiedzi (ORR). Do drugorzędowych punktów końcowych należą: czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oraz przeżycie całkowite (OS).

Charakterystyka pacjentów w populacji FAS (n=157) była następująca: mężczyźni stanowili 56,7%, mediana wieku to 65 lat (35 – 86), 49,7% pacjentów była poniżej 65 roku życia, 86,5% uczestników badania, było rasy kaukaskiej. Stan sprawności pacjentów według skali ECOG wynosił: 0 – 24,8%, 1 – 59,2% oraz 2 – 15,9%. Mediana ilości wcześniejszych terapii wynosiła 5,0 (min. 2; max. 12).

Charakterystyka pacjentów w subpopulacji TCR (n=119) była następująca: mężczyźni stanowili 58,8%, mediana wieku to 65 lat, 49,6% pacjentów była poniżej 65 roku życia, 84,7% uczestników badania było rasy kaukaskiej. Stan sprawności pacjentów według skali ECOG wynosił: 0 – 21,8%, 1 – 63,0%, 2 – 15,1%. Mediana ilości wcześniejszych terapii wynosiła 5,0 (min. 2; max. 12).

Poziom dowodów naukowych został określony jako należący do kategorii F, tj. badanie eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania opisowe (serie przypadków).

### 5.3 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

Tabela 13. Dane o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących flufenamidu melfalanu

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
bd	NCT04534322: Expanded Access Program for Melphalan Flufenamide (Melflufen) in Triple Class Refractory Multiple Myeloma (sEAPort)	-	Zatwierdzony do wprowadzenia do obrotu	Trzecia/ kolejna	-	-	-	-	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04534322?term=melphalan+flufenamide&amp;draw=2&amp;rank=2">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04534322?term=melphalan+flufenamide&amp;draw=2&amp;rank=2</a>	brak
Nie	NCT04412707: A PK, Safety and Tolerability Study of Peripheral and Central Infusion of Melflufen in RRMM Patients (PORT)	II	Zakończone (Sponsor podjął decyzję o zakończeniu badania w następstwie wniosku FDA o częściowe wstrzymanie kliniczne)	Trzecia/ kolejna	04.08.2020	02.06.2021	10.01.2022	27	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04412707?term=melphalan+flufenamide&amp;draw=2&amp;rank=3">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04412707?term=melphalan+flufenamide&amp;draw=2&amp;rank=3</a>	16.08.2022
Tak	NCT02963493: A Study of Melphalan Flufenamide (Melflufen) Plus Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (HORIZON)	II	Zakończone	Trzecia/ kolejna	28.12.2016	22.10.2020	16.11.2021	157	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02963493?term=melphalan+flufenamide&amp;draw=2&amp;rank=4">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02963493?term=melphalan+flufenamide&amp;draw=2&amp;rank=4</a>	09.02.2022
Nie	NCT04649060: Study of Melphalan Flufenamide (Melflufen) in Combination With Daratumumab in Relapsed Refractory Multiple Myeloma (LIGHTHOUSE)	III	Zakończone (Sponsor podjął decyzję o zakończeniu badania w następstwie wniosku FDA o częściowe wstrzymanie kliniczne)	Trzecia/ kolejna	07.12.2020	07.02.2022	07.02.2022	54	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04649060?term=melphalan+flufenamide&amp;draw=2&amp;rank=5">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04649060?term=melphalan+flufenamide&amp;draw=2&amp;rank=5</a>	brak

Tak	NCT03151811: A Study of Melphalan Flufenamide (Melflufen)-Dex or Pomalidomide-dex for RRMM Patients Refractory to Lenalidomide (OCEAN)	III	Aktywne, nie rekrutujące	Trzecia/ czwarta/ piąta	12.06.2017	02.07.2021	08.2024	495	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03151811?term=melphalan+flufenamide&amp;draw=2&amp;rank=6">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03151811?term=melphalan+flufenamide&amp;draw=2&amp;rank=6</a>	21.08.2022
bd	NCT03639610: A PK Study of Melphalan During Treatment With Melphalan Flufenamide (Melflufen) and Dex in RRMM Pat With Impaired Renal Function	II	Zakończone (Sponsor podjął decyzję o zakończeniu badania w następstwie wniosku FDA o częściowe wstrzymanie kliniczne)	Trzecia/ czwarta/ piąta	06.08.2018	22.12.2021	22.12.2021	35	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03639610?term=melphalan+flufenamide&amp;draw=2&amp;rank=7">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03639610?term=melphalan+flufenamide&amp;draw=2&amp;rank=7</a>	26.08.2022
Nie	NCT03481556: Study of Melphalan Flufenamide (Melflufen) + Dex With Bortezomib or Daratumumab in Patients With RRMM (ANCHOR)	I/II	Zakończone (Sponsor podjął decyzję o zakończeniu badania w następstwie wniosku FDA o częściowe wstrzymanie kliniczne)	Druga/ trzecia/ czwarta/piąta	16.04.2018	02.02.2022	02.02.2022	56	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03481556?term=melphalan+flufenamide&amp;draw=2&amp;rank=8">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03481556?term=melphalan+flufenamide&amp;draw=2&amp;rank=8</a>	brak
Nie	NCT01897714: Safety and Efficacy of Melflufen and Dexamethasone in Relapsed and/or Relapsed-Refractory Multiple Myeloma Patients	I/II	Zakończone (Badanie zostało zakończone przy medianie 46-48 miesięcy obserwacji długoterminowej i dojrzałych danych dotyczących przeżycia całkowitego)	Trzecia/ kolejna	07.2013	12.2017	03.2020	75	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01897714?term=melphalan+flufenamide&amp;draw=2&amp;rank=9">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01897714?term=melphalan+flufenamide&amp;draw=2&amp;rank=9</a>	23.10.2020



bd	NCT04918511: A Study of OPD5 Followed by Autologous Stem Cell Transplant for Patients With Relapsed Refractory Multiple Myeloma (COAST)	I	Wycofany (Sponsor podjął decyzję o zakończeniu badania)	Trzecia/ kolejna	27.05.2021	03.2024	12.2025	0	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04918511?term=melphalan+flufenamide&amp;draw=2&amp;rank=10">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04918511?term=melphalan+flufenamide&amp;draw=2&amp;rank=10</a>	brak
----	---	---	---	------------------	------------	---------	---------	---	---	------

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie <https://clinicaltrials.gov/> [dostęp: 28.10.2022] oraz <https://www.biomedtracker.com/> [dostęp 07.11.2022].

## PODSUMOWANIE

Na stronie [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) odnaleziono łącznie 9 badań klinicznych, w których jako lek zastosowano substancję czynną flufenamid melfalanu w drugiej i kolejnych liniach leczenia. Badania NCT02963493 oraz NCT03151811 są szerzej opisane w niniejszym raporcie. W Polsce przeprowadzone zostały badania:

- III fazy (NCT04649060) – mające na celu ocenić skuteczność stosowania melflufenu+deksametazonu+daratumumabu względem daratumabu;
- III fazy (NCT03151811) – wciąż trwające badanie mające na celu ocenić skuteczność stosowania melflufenu+deksametazonu względem pomalidomidu+deksametazonu – badanie ma zostać zakończone w sierpniu 2024 roku;
- II fazy (NCT03639610) – sprawdzające działanie melflufenu+deksametazonu u pacjentów z upośledzoną funkcją nerek.

## 5.4 Ocena jakości badań

### 5.4.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z wykorzystaniem skali NICE (badania jednoramienne).

W związku z faktem, iż badanie OP-103 (OCEAN) stanowi jedynie informacje wspierające dla głównego badania rejestracyjnego OP-106 (HORIZON) produktu leczniczego Pepaxti, odstąpiono od wykonania jego szczegółowej oceny jakości.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości głównego badania rejestracyjnego OP-106 (HORIZON).

**Tabela 14. Ocena jakości badania rejestracyjnego na podstawie skali NICE**

Oceniana domena	Wynik oceny
Czy badanie było wielośrodkowe?	TAK
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	TAK
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	TAK
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	TAK
Czy badanie było prospektywne?	TAK
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	TAK
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	TAK
Czy przeprowadzono analizę wyników w podgrupach?	TAK
Podsumowanie wyników (za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8)	8/8

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

#### WNIOSKI:

Przeprowadzono ocenę jakości badania rejestracyjnego OP-106 (HORIZON) z wykorzystaniem skali NICE dla badań jednoramiennych i oceniono ją na 8/8 punktów.

---

#### 5.4.2. Opis komparatora

Główne badanie rejestracyjne OP-106 (HORIZON) produktu leczniczego Pepaxti było wielośrodkowym, jednoramiennym badaniem fazy II. Badanie to było prowadzone metodą otwartej próby – nie przeprowadzono porównania z komparatorem.

W dodatkowym, wspierającym badanie rejestracyjne dla produktu leczniczego Pepaxti, badaniu OP-103 (OCEAN) fazy III zastosowano komparator – pomalidomid, podawany podobnie jak badana interwencja (melflufen), wraz z deksametazonem.

Do leczenia nawrotowego/opornego szpiczaka mnogiego nie zdefiniowano jednolitego, specyficznego standardu postępowania. Zarówno według wytycznych klinicznych jak i dokumentu EPAR Pepaxti terapia w ocenianym wskazaniu obejmuje glikokortykoidy, chemioterapię, inhibitory proteasomu (bortezomib, karafilzomib, iksazomib), leku immunomodulujące (talidomid, lenalidomid, pomalidomid), przeciwciała monoklonalne anty-CD38 (daratumumab, izatuximab, elotuzumab) oraz inhibitor deacetylazy histonowej (pabinstat).

Autorzy polskich wytycznych PGSz z 2022 roku jako proponowaną terapię w przypadku oporności i nawrotu choroby po zastosowaniu 3 linii leczenia podają belantamab mafodotin, terapię z wykorzystaniem limfocytów CAR-T, teklistamab i selineksor.

W ramach chemioterapii szpiczaka mnogiego w Polsce jest refundowanych kilka leków, w tym bendamustyna, bleomycyna, bortezomib, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbaza, doksorubicyna, pegylowana liposomalna doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, ifosfamid, melfalan, pleryksafor, winkrystyna. Prowadzony jest również program lekowy, w ramach którego refundowane są leki immunomodulujące, inhibitory proteasomu oraz przeciwciała monoklonalne anty-CD38 w połączeniu z deksametazonem w postaci schematów dwu- lub trójlekowych.

#### WNIOSKI:

W Polsce w ramach programu lekowego B.54 można skorzystać z 8 różnych linii leczenia, które różnią się kryteriami włączenia. Spośród możliwych schematów leczenia jako najbardziej prawdopodobny komparator do leku Pepaxti można uznać schemat Pd (pomalidomid + deksametazon).

#### 5.4.3. Opis punktów końcowych

W badaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Pepaxti dokonano oceny skuteczności na podstawie poniższych punktów końcowych:

- śmiertelności:
  - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS);
- jakość życia: w badaniu rejestracyjnym nie oceniono wpływu terapii produktem leczniczym Pepaxti na jakość życia pacjentów;
- wyleczenie: brak punktów końcowych związanych z wyleczeniem;
- surogaty:
  - ogólny odsetek odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR);
  - czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*, DOR);
  - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS).

#### 5.4.4. Ocena innych elementów jakości badania

Brak informacji odnoszących się do bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu leczniczego Pepaxti.

#### 5.4.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

- Badanie jednoramienne – brak komparatora;
- Brak randomizacji;
- Badanie przeprowadzono metodą otwartej próby co mogło potencjalnie zwiększyć ryzyko stronniczości w raportowaniu wyników, które są subiektywne w ocenie i interpretacji;

- Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie, natomiast przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji choroby były drugorzędowymi punktami końcowymi;
- Populacja docelowa zmieniała się kilkakrotnie podczas trwania badania – w końcowej poprawce nr 6 do protokołu (po włączeniu 143 pacjentów) wnioskodawca uznał pacjentów opornych na 3 klasy leków (ang. *triple class refractory, TCR*) za populację docelową. Pacjenci TCR stanowili ~76% populacji badania;
- Badanie zostało zaprojektowane jako jednoramienne – nie pozwala to na wyodrębnienie wkładu w działanie dwóch składników kombinacji (melflufenu i deksametazonu);
- Brak możliwości zinterpretowania danych dotyczących jakości życia – punkty końcowe PRO (ang. *patient reported outcomes*) zostały dodane post-hoc w tym badaniu i tylko ograniczona liczba pacjentów miała dane możliwe do oceny;
- Badana populacja była młodsza niż można by się spodziewać w przypadku ciężko leczonych pacjentów z opornym/nawrotowym szpiczakiem mnogim, co wprowadza pewną niepewność co do rzeczywistej wielkości efektu w praktyce klinicznej;
- Skuteczność u pacjentów z pierwotną opornością na leczenie jest nieznana, ponieważ tacy pacjenci zostali wykluczeni z badania.

#### 5.4.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

Głównym ograniczeniem jest brak grupy kontrolnej w badaniu rejestracyjnym – uniemożliwia to obliczenie inkrementalnego efektu zdrowotnego.

### 5.5 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Zidentyfikowano 2 badania rejestracyjne dla produktu Pepaxti wskazanego do stosowania w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy wcześniej otrzymali co najmniej trzy linie leczenia, u których choroba jest oporna na co najmniej jeden inhibitor proteasomów, jeden lek immunomodulujący i jedno przeciwciało monoklonalne przeciwko CD38 i u których w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu wystąpiła progresja choroby (u pacjentów z wcześniejszym autologicznym przeszczepem komórek macierzystych czas między przeszczepieniem a progresją powinien wynosić co najmniej 3 lata od momentu przeszczepienia). OP-103 – OCEAN to otwarte, wieloośrodkowe, dwuramienne, randomizowane badanie III fazy porównujące stosowanie melflufenu z deksametazonem do stosowania pamalidomidu z deksametazonem u pacjentów z opornym/nawrotowym szpiczakiem mnogim. Drugie badanie, OP-106 – HORIZON, to otwarte, wieloośrodkowe, nierandomizowane badanie II fazy, którego celem było określenie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania melflufenu w połączeniu z deksametazonem u pacjentów chorych na opornego/nawrotowego szpiczaka mnogiego.

W związku z faktem, iż badanie OCEAN stanowi jedynie informacje wspierające dla głównego badania rejestracyjnego (HORIZON) produktu leczniczego Pepaxti, odstąpiono od wykonania jego szczegółowej oceny jakości.

Badanie rejestracyjne HORIZON jest badaniem jednoramiennym bez grupy kontrolnej i pomimo uzyskania wysokiej oceny jakości zgodnie z narzędziem NICE (8/8 pkt), wnioskowanie na jego podstawie o skuteczności leczenia preparatem Pepaxti jest obarczone wysoką niepewnością z uwagi na brak komparatora.

## 6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

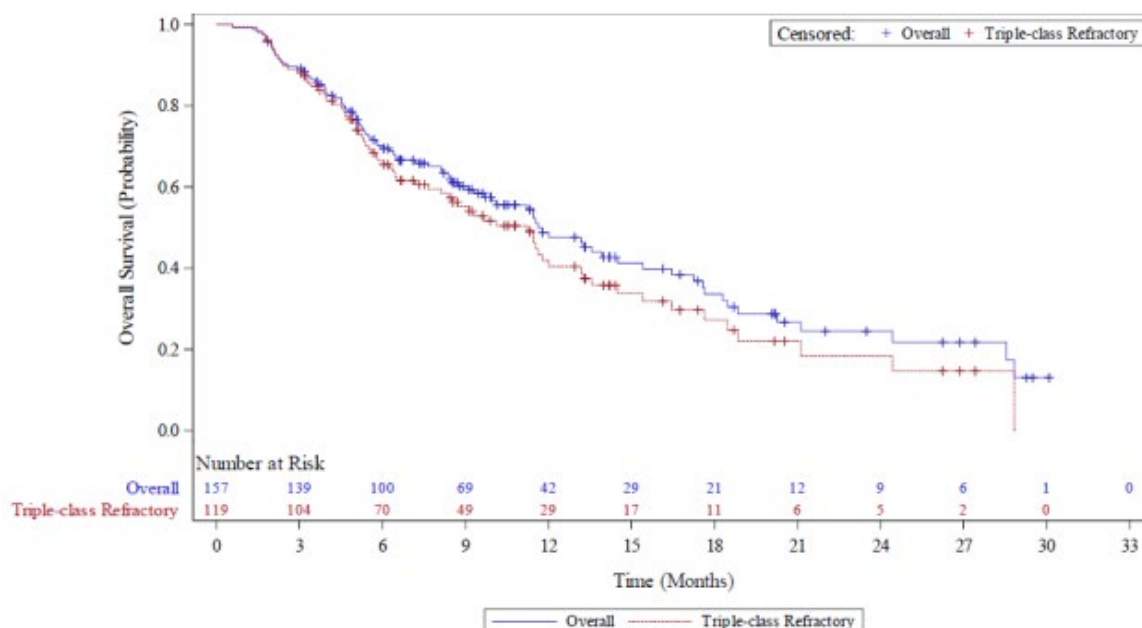
W związku z faktem, że badanie OCEAN było badaniem wspomagającym i stanowi jedynie informację wspierającą dla głównego badania HORIZON, a jego wyniki potwierdzają wyniki uzyskane w badaniu głównym, odstąpiono od przedstawienia dla nich szczegółowych danych z zakresu skuteczności.

### 6.1 Ocena skuteczności klinicznej

Poniżej przedstawiono i omówiono dane dla najważniejszych punktów końcowych.

Przeżycie całkowite (OS):

Przeżycie całkowite OS było punktem końcowym drugorzędowym. Mediana OS wynosiła 11,63 miesiąca (95% CI: 9,30, 15,41) dla ogólnej populacji po medianie obserwacji wynoszącej 14,00 miesiąca. Dla subpopulacji TCR mediana OS wynosiła 11,24 miesiąca (95% CI: 7,66, 13,17).



**Rysunek 4. Wykres Kaplana-Meiera całkowitego przeżycia dla ogólnej populacji FAS oraz subpopulacji TCR**

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Pepaxti [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pepaxti-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pepaxti-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp 02.11.2022].

#### Ogólny odsetek odpowiedzi (ORR):

W dniu odcięcia danych, tj. 14 stycznia 2020, ogólny odsetek odpowiedzi był pierwszorzędnym punktem końcowym. Na podstawie oceny badacza 46 pacjentów ze 157 pacjentów miało najlepszą odpowiedź PR lub lepszą, co daje ogólny odsetek odpowiedzi wynoszący 29,3% (95% CI: 22,32%, 37,08%) w całej badanej populacji FAS. Analiza wrażliwości oparta na ocenie IRC wskazała na podobne wyniki dla ORR (29,9 [95% CI: 22,9, 37,8]). Ogólny wskaźnik potwierdzonych odpowiedzi wynosił 26,1% (95% CI: 18,44%, 34,89%) w subpopulacji opornych na leczenie w klasie potrójnej w oparciu o ocenę badacza i IRC.

Uaktualnione wyniki z 1,5-letnią dodatkową obserwacją (data odcięcia danych: 12 sierpnia 2021) sugerują ORR na poziomie 33,8% (95% CI: 26,4%, 41,7%) dla populacji ogólnej i 29,1% (95% CI: 21,0%, 38,2%) dla populacji o proponowanych przez wnioskodawcę wskazaniach (N=117).

#### Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR):

W momencie odcięcia danych (14 stycznia 2020 r.) 46 pacjentów (30 pacjentów ze zdarzeniami i 16 ocenzurowanych) osiągnęło PR lub lepsze; mediana DoR w całej populacji badania wynosiła 5,5 miesiąca (95% CI: 3,9, 7,6) na podstawie oceny badacza. Spośród 30 pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia, 27 pacjentów (17,2%) nastąpiła progresja, a 3 pacjentów zmarło (1,9%). Powodem cenzurowania byli pacjenci bez udokumentowanej progresji w momencie odcięcia danych (16 pacjentów [10,2%]).

Według oceny badacza, mediana DoR w podgrupie TCR wynosiła 4,4 miesiąca (95% CI: 3,4, 7,6). DoR zmierzono dla 31/119 (26,1%) pacjentów w tej podgrupie; 20 pacjentów (16,8%) miało zdarzenie, a 11 było pacjentami cenzurowanymi (pacjenci bez udokumentowanej progresji choroby w momencie odcięcia danych: 9,2%).

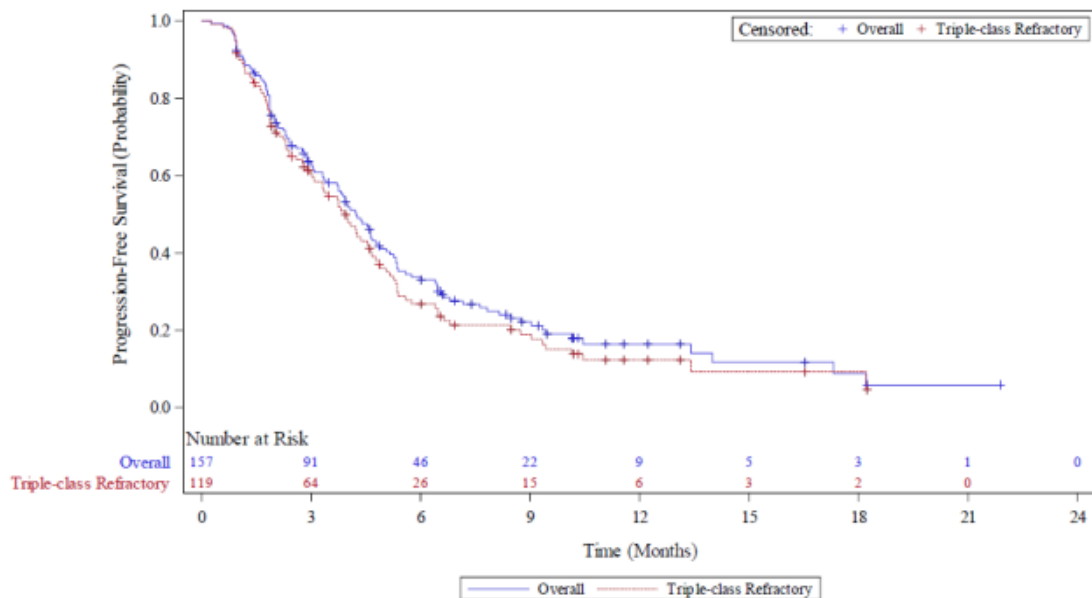
Ocena IRC dała nieco dłuższe mediany DoR w porównaniu z DoR ocenionymi przez badacza zarówno w całej populacji badania (6,7 miesiąca), jak i w podgrupie TCR (5,5 miesiąca).

DoR w zaktualizowaną datą odcięcia (12 sierpnia 2021 r.) wynosił 6,70 miesiąca (95% CI: 4,40, 8,11) dla populacji ogólnej i 6,97 miesiąca (95% CI: 3,88, 9,79) dla populacji ze wskazaniami zaproponowanymi przez wnioskodawcę (N=117).

#### Przeżycie wolne od progresji (PFS):

Mediana PFS w całej populacji badania wyniosła 4,24 miesiąca (95% CI: 3,42, 4,86) na podstawie oceny badacza i po medianie obserwacji wynoszącej 10,18 miesiąca. Na podstawie oceny IRC mediana PFS była podobna: 4,37 miesiąca (95%CI: 3,42, 4,83).

Mediana PFS w subpopulacji TCR wyniosła 3,94 miesiąca (95% CI: 3,02, 4,63) w oparciu o ocenę badacza i 3,98 miesiąca (95% CI: 3,02, 4,63) na podstawie oceny IRC.



**Rysunek 5. Wykres Kaplana-Meiera przeżycia wolnego od progresji dla populacji FAS oraz subpopulacji TCR**

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Pepaxti [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pepaxti-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pepaxti-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp 02.11.2022].

## PODSUMOWANIE

Z uwagi na brak grupy kontrolnej w niniejszym badaniu nie jest możliwe obliczenie inkrementalnego efektu zdrowotnego ocenianej technologii w postaci QALYG lub LYG.

W grupie FAS, składającej się ze 157 pacjentów, mediana czasu przeżycia wyniosła 11,63 miesiąca (95% CI: 9,30, 15,41). W uaktualnionym dniu odcięcia danych (12 sierpnia 2021) wskaźnik obiektywnej odpowiedzi wynosił 33,8% (95% CI: 26,4%, 41,7%), DoR wynosił 6,70 miesiąca (95% CI: 4,40, 8,11). Mediana PFS w całej populacji badania wyniosła 4,24 miesiąca (95% CI: 3,42, 4,86) na podstawie oceny badacza i 4,37 miesiąca (95%CI: 3,42, 4,83) na podstawie IRC.

W subpopulacji TCR, składającej się z 119 pacjentów, mediana czasu przeżycia wyniosła 11,24 miesiąca (95% CI: 7,66, 13,17). W dniu odcięcia danych 14 stycznia 2020, wskaźnik obiektywnej odpowiedzi wynosił 26,1% (95% CI: 18,44%, 34,89%), DoR wynosił 4,4 miesiąca (95% CI: 3,4, 7,6) według badacza i 5,5 miesiąca według IRC. Mediana PFS w całej populacji badania wyniosła 3,94 miesiąca (95% CI: 3,02, 4,63) na podstawie oceny badacza i 3,98 miesiąca (95%CI: 3,02, 4,63) na podstawie IRC.

Brak grupy kontrolnej i brak randomizacji uniemożliwiają wiarygodną ocenę wpływu przedmiotowej technologii na przebieg choroby i analizowane w badaniu punkty końcowe.

## 6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

### Na podstawie EPAR

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku Pepaxti zebrano pośród 422 pacjentów z 5 badań klinicznych, którzy otrzymali dawkę początkową melflufenu 40 mg w dniu 1. wszystkich zaplanowanych 28-dniowych cykli w połączeniu z deksametazonem, w tym pacjentów, którzy otrzymali to połączenie jako część schematu potrójnego w badaniu OP-104. Do populacji bezpieczeństwa włączono pacjentów z badania głównego (OP-106), z badania O-12-M1 (badanie fazy 1/2a), badania OP-103 (badanie RCT fazy III), badania OP-104 (otwarte badanie fazy 1/2a) oraz badania OP-107 (badanie fazy 2). Wszyscy pacjenci włączeni do oceny bezpieczeństwa, mieli zdiagnozowany nawrotowy lub oporny na leczenie szpiczak mnogi.

93,8% osób, w docelowej populacji bezpieczeństwa (TSP, n=422) zgłosiło przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane. Zdarzeniami niepożądanymi zgłaszanymi u  $\geq 5\%$  były: anemia (61,8%), małopłytkowość (60,9%), neutropenia (57,1%), zmęczenie (20,9%), mdłości (20,6%), astenia (19,0%), biegunka (18,7%), zmniejszona liczba płytek krwi (17,3%), zmniejszona liczba neutrofilii (15,9%), zmniejszona liczba białych krwinek (15,4%), gorączka (15,2%), zakażenie górnych dróg oddechowych (14,9%), kaszel (11,8%), zaparcie (9,0%), ból pleców (9,0%), bezsenność (8,8%), zapalenie płuc (8,8%), duszność (8,3%), leukopenia (8,3%), hipokaliemia (7,8%), zmniejszony apetyt (7,8%), ból stawów (7,6%), obrzęk obwodowy (7,2%), wymioty (7,3%), ból kości (6,9%), ból głowy (6,9%), ból kończyn (6,4%), zawroty głowy (6,2%), hipokalcemia (5,9%), hipomagnezemia (5,2%), stłuczenie (5,0%), krwawienie z nosa (5,0%) oraz zapalenie oskrzeli (5,0%).

100% pacjentów biorących udział w badaniu OP-106 (n=157) zgłosiło przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane. Do najczęściej ( $\geq 30\%$  pacjentów ogółem) występujących zdarzeń niepożądanych należały: anemia (70,7%), małopłytkowość (59,9%), neutropenia (55,4%) oraz mdłości (31,8%).

W docelowej populacji bezpieczeństwa 82,5% osób zgłosiło zdarzenie niepożądane stopnia 3 lub 4. Najczęściej zgłaszane zdarzenia ( $\geq 20\%$  pacjentów ogółem) to: małopłytkowość (54,5%), neutropenia (52,1%) oraz anemia (39,1%).

W populacji badania OP-106, najczęściej zgłaszane ( $\geq 20\%$  pacjentów ogółem) zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub 4 były natury hematologicznej: małopłytkowość (56,7%) i neutropenia (52,9%), a następnie niedokrwistość (42,7%), zmniejszenie liczby białych krwinek (26,1%), zmniejszenie liczby neutrofilów (23,6%) i zmniejszenie liczby płytek krwi (21,0%). Najczęstszymi niehematologicznymi TEAE stopnia 3 lub 4 były zapalenie płuc (10,2%) i hipofosfatemia (5,1%).

Profil zdarzeń niepożądanych był podobny pomiędzy pacjentami w badaniu OP-106 i TSP, przy czym częstości występowania zdarzeń niepożądanych były wyższe w badaniu OP-106.

Z docelowej populacji bezpieczeństwa 41,7% pacjentów zmarło podczas badań, z czego 11,4% pacjentów (n=20), doświadczyło zdarzeń niepożądanych ze skutkiem śmiertelnym. Sześć zdarzeń uznano za związane z melflufenem. Zdarzenia te obejmowały: posocznica Escherichia (związana z melflufenem i deksametazonem) i neutropenię (związaną z melflufenem) u jednego pacjenta, zapalenie płuc (n=2; n=1 związane z melflufenem i deksametazonem oraz n=1 związane z melflufenem) w badaniu O-12-M1; sepsa (n=1 związana z melflufenem) w badaniu OP-104; zapalenie płuc (n=1 związane z melflufenem i deksametazonem) w badaniu OP-106, oraz bakteriemia (n=1 związana z melflufenem i deksametazonem) w badaniu O-12-M1.

W ramach badania OP-106 88 pacjentów (56,1%) zmarło w trakcie badania; większość pacjentów (n=76) zmarła  $>30$  dni od ostatniej dawki, a główną przyczyną zgonu tych pacjentów była progresja choroby (n=68). Ogółem u 10 pacjentów (6,4%) odnotowano TEAE ze skutkiem śmiertelnym. TEAE obejmowały niewydolność krążeniowo-oddechową, szpiczaka plazmocytozy, rozproszone uszkodzenie pęcherzyków płucnych, ostre uszkodzenie nerek, ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego i białaczkę plazmocytozą (po 1 pacjencie) oraz niewydolność oddechową i ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego (po 2 pacjentów); 1 pacjent ze śmiertelnym TEAE w postaci ogólnego pogorszenia stanu zdrowia fizycznego miał również śmiertelne TEAE w postaci zapalenia płuc, hiperkalcemii, zaburzeń metabolicznych i wysięku opłucnowego. Żadne z nich nie zostało uznane przez badacza za związane z melflufenem.

## **Informacje z ChPL**

### **Podsumowanie profilu bezpieczeństwa**

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Pepaxti w skojarzeniu z deksametazonem oceniano u 491 pacjentów ze szpiczakiem mnogim, w tym u 147 pacjentów z chorobą oporną na leczenie lekami z trzech klas, którzy otrzymali wcześniej co najmniej trzy linie leczenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są: małopłytkowość (83%), neutropenia (72%), niedokrwistość (66%), nudności (21%), biegunka (19%) i gorączka (19%). Najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi są: zapalenie płuc (11%), małopłytkowość (5%) oraz zakażenie dróg oddechowych (4%).

### **Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych**

W Tabeli 15 podsumowano działania niepożądane zgłaszane u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Pepaxti. Dane odzwierciedlają ekspozycję 491 pacjentów ze szpiczakiem mnogim na produkt leczniczy Pepaxti w monoterapii lub w skojarzeniu z deksametazonem. Działania niepożądane opisano zgodnie z terminologią MedDRA. Częstość zdefiniowano następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/1000$ ) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 15. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych produktem leczniczym Pepaxti w badaniach klinicznych**

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość ogółem	Częstość występowania stopnia 3/4
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	Wstrząs septyczny	Niezbyt często	Niezbyt często
	Posocznica <sup>5</sup>	Często	Często
	Zapalenie płuc <sup>2</sup>	Bardzo często	Często
	Zakażenie dróg oddechowych <sup>1</sup>	Bardzo często	Często
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>	Zespoły mielodysplastyczne (MDS)	Niezbyt często	Niezbyt często
	Ostra białaczka szp kowa (AML)	Niezbyt często	Niezbyt często
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	Gorączka neutropeniczna	Często	Często
	Małopłytkowość <sup>3</sup>	Bardzo często	Bardzo często
	Neutropenia <sup>4</sup>	Bardzo często	Bardzo często
	Niedokrwistość	Bardzo często	Bardzo często
	Leukopenia	Często	Często
	Limfopenia	Często	Często
<b>Zanurzenia metabolizmu i odżywiania</b>	Obniżone łaknienie	Często	Niezbyt często
	Hipokaliemia	Często	Często
	Hiperurykemia	Często	Niezbyt często
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Ból głowy	Często	Niezbyt często
	Zawroty głowy	Często	Niezbyt często
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	Zakrzepica żył głębokich	Często	Niezbyt często
	Krwiak	Często	-
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	Zatorowość płucna	Niezbyt często	Niezbyt często
	Duszności	Bardzo często	Niezbyt często
	Duszność wysiłkowa	Często	-
	Kaszel	Bardzo często	Niezbyt często
	Krwawienie z nosa	Często	Niezbyt często
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Biegunka	Bardzo często	Często
	Nudności	Bardzo często	Niezbyt często
	Wymioty	Często	Niezbyt często
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Gorączka	Bardzo często	Często
	Zmęczenia	Bardzo często	Często
	Astenia	Bardzo często	Często

<sup>1</sup> Zakażenia dróg oddechowych obejmują zdarzenia: zakażenie dróg oddechowych, wirusowe zakażenie dróg oddechowych, zakażenie górnych dróg oddechowych, wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, wirusowe zapalenie oskrzeli i zakażenie dolnych dróg oddechowych.

<sup>2</sup> Zapalenie płuc obejmuje zdarzenia: zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*, zapalenie płuc wywołane przez COVID-19, grypowe zapalenie płuc i wirusowe zapalenie płuc.

<sup>3</sup> Małopłytkowość obejmuje zdarzenia: małopłytkowość i zmniejszenie liczby płytek krwi.

<sup>4</sup> Neutropenia obejmuje zdarzenia: neutropenia i spadek liczby neutrofilii.

<sup>5</sup> Posocznica obejmuje zdarzenia: posocznica, posocznica wywołana przez *Escherichia*, posocznica bakteryjna i posocznica moczowa.

Źródło: EMA, ChPL Pepaxti: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pepaxti-epar-production-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pepaxti-epar-production-information_pl.pdf) [dostęp: 02.11.2023].

Lek wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania (ang. *Periodic Safety Update Reports*, PSURs). Wymagania do przedłożenia PSURs tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.



Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

W ChPL zawarto Plan Zarządzanie Ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*, RMP), który zawiera następujące działania: podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Co więcej, uaktualniony RMP należy przedstawić Europejskiej Komisji Leków (na życzenie), zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

### **Alerty dotyczące bezpieczeństwa**

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)<sup>21</sup>, na dzień 02.01.2023 r. nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Pepaxti.

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)<sup>22</sup> na dzień 02.01.2023 odnotowano łącznie 40 zdarzeń niepożądanych. Zdarzenia niepożądane zestawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 16. Zestawienie działań niepożądanych odnotowanych w bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)**

Zdarzenie niepożądane	Liczba przypadków
Zmniejszenie liczby płytek krwi	11
Nudności	8
Zmniejszenie liczby białych krwinek	6
Biegunka	4
Stosowanie poza wskazaniem	4
Zmniejszenie stężenia hemoglobiny	4
Progresja choroby	4
Zmęczenie	3
Śmierć	3
Celowe przedawkowanie	3
Astenia	2
Nieskuteczność leku	2
Nieprawidłowe samopoczucie	2
Wymioty	2
Nieprawidłowa droga podania produktu	2
Nieprawidłowe badanie krwi	2
Wymioty	2
Zapalenie płuc	1
Sepsa	1
Słabość mięśni	1
Zmniejszona waga	1
Zmniejszony apetyt	1
Ból	1
Ból pleców	1
Nietolerancja leków	1
Małopłytkowość	1
Ból głowy	1
Obrzęk	1
Bezsenna	1

<sup>21</sup> [https://www.urpl.gov.pl/pl/komun\\_katy-bezpiecze%C5%84stwa](https://www.urpl.gov.pl/pl/komun_katy-bezpiecze%C5%84stwa) [dostęp: 02.01.2023].

<sup>22</sup> <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp 02.01.2023].

Zdarzenie niepożądane	Liczba przypadków
Niedokrwistość	1
Ból mięśni	1
Krwotok	1
Zawroty głowy	1
Niewłaściwy schemat podania	1
Toksyczność dla różnych środków	1
Gorączka	1
Zmniejszenie liczby czerwonych krwinek	1
Słaba jakość snu	1
Zmniejszenie mobilności	1
Zapalenie nosogardzieli	1
Niewydolność nerek	1
Choroba podobna do grypy	1
Niedostateczna dawka	1
Zmniejszona liczba neutrofilów	1
Zapalenie jamy ustnej	1
Zakrzepica mózgowa	1
Niższy ból brzucha	1
Zwiększona energia	1
Podanie przeterminowanego produktu	1
Dyskomfort w kończynach	1
Nieprawidłowa hemoglobina	1
Zapalenie żył	1
Cytopenia	1
Ukąszenie przez stawonoga	1
Syndromu kaszlu w górnych drogach oddechowych	1
Problem jakościowy związany z rekonstytucją produktu	1
Covid-19	1
Działanie mniejsze niż oczekiwane	1

W bazie EudraVigilance<sup>23</sup> na dzień 02.01.2023 nie odnotowano żadnego przypadku działania niepożądanego związanego z przyjmowaniem leku Pepaxti.

Według bazy VigiAccess<sup>24</sup> lek Pepaxti zawiera substancję aktywną melfalan, co jest niezgodne z ChPL tego produktu leczniczego. Substancją aktywną jest flufenamid melfalanu (melflufen). W związku z powyższym odstąpiono od analizy zdarzeń niepożądanych zgłoszonych dla leku Pepaxti w bazie VigiAccess.

#### WNIOSKI:

Niekorzystne skutki stosowanie Pepaxti odpowiadają profilowi bezpieczeństwa w tej klasie produktów. Zdarzenia hematologiczne były najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały: niedokrwistość, małopłytkowość i neutropenia. Były to również najczęściej zgłaszane zdarzenia  $\geq$  stopnia 3, z częstością około 50%. Zdarzenia te można było opanować poprzez modyfikację dawki i leczenie wspomagające.

Profil zgłaszanych w FDA działań niepożądanych jest podobny do zdarzeń niepożądanych przedstawionych w badaniu rejestracyjnym.

### 6.3 Podsumowanie siły interwencji

Z uwagi na brak grupy kontrolnej w badaniu MMY2001 nie jest możliwe obliczenie inkrementalnego efektu zdrowotnego ocenianej technologii w postaci QALYG lub LYG.

<sup>23</sup> <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp 02.01.2023].

<sup>24</sup> <https://vigiaccess.org/> [dostęp 02.01.2023].

Eksploracyjne zaktualizowane wyniki (data odcięcia danych – 12 sierpnia 2021) sugerują ORR na poziomie 33,8% (95% CI: 26,4%, 41,7%) i medianę DoR na poziomie 6,70 miesiąca (95% CI: 4,40, 8,11) dla ogólnej populacji. W populacji TCR z co najmniej 3 wcześniejszymi liniami (n=117) ORR wyniósł 29,1% (95% CI: 21,0, 38,2) z DOR wynoszącym 6,97 miesiąca (95% CI: 3,88, 9,79; data odcięcia danych – 12 sierpnia 2021). W populacji ogólnej mediana czasu przeżycia wynosiła 11,63 miesiąca (95% CI: 9,30, 15,41). Mediana PFS w całej populacji badania wyniosła 4,24 miesiąca (95% CI: 3,42, 4,86) na podstawie oceny badacza i 4,37 miesiąca (95%CI: 3,42, 4,83) na podstawie ICR. W subpopulacji TCR mediana czasu przeżycia wynosiła 11,24 miesiąca (95% CI: 7,66, 13,17). Mediana PFS w całej populacji badania wyniosła 3,94 miesiąca (95% CI: 3,02, 4,63) na podstawie oceny badacza i 3,98 miesiąca (95%CI: 3,02, 4,63) na podstawie ICR.

93,8% pacjentów, w docelowej populacji bezpieczeństwa (n=422) zgłosiło przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane. Najczęściej (≥50% pacjentów ogółem) odnotowano zdarzenia hematologiczne takie jak anemia (61,8%), małopłytkowość (60,9%) oraz neutropenia (57,1%).

100% pacjentów biorących udział w badaniu OP-106 (n=157) zgłosiło przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE). Ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczyły 49% całej populacji i 51,3% populacji TCR. TEAE prowadzące do redukcji dawki wystąpiły u 38,2% całej populacji i 33,6% populacji TCR, a do przerwania leczenia odpowiednio u 23,6% i 22,7% pacjentów. Do najczęściej (≥50% pacjentów ogółem) występujących zdarzeń niepożądanych należały: anemia (70,7%), małopłytkowość (59,9%), neutropenia (55,4%). W docelowej populacji bezpieczeństwa 82,5% osób zgłosiło zdarzenie niepożądane stopnia 3 lub 4. Najczęściej zgłaszane zdarzenia (≥20% pacjentów ogółem) to: małopłytkowość (54,5%), neutropenia (52,1%) oraz anemia (39,1%). W ramach badania OP-106 88 pacjentów (56,1%) zmarło w trakcie badania, z czego u 10 pacjentów (6,4%) zgłoszono TEAE ze skutkiem śmiertelnym. Żaden ze zgonów nie został uznany za związany ze stosowaniem melflufenu.

Brak grupy kontrolnej i brak randomizacji uniemożliwiają wiarygodną ocenę wpływu przedmiotowej technologii na przebieg choroby, jakość życia i analizowane w badaniu punkty końcowe.

#### Komentarz od Analityków:

*W ramach projektu oceny technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności na rok 2023 przedmiotem oceny Agencji w analizowanym wskazaniu są trzy leki tj.: Tacvayli, CARVYKTI oraz Pepaxti. Ze względu na tożsame wskazanie stanowią one technologie komparatywne. Zdecydowano się więc na zestawienie ich siły interwencji.*

*Zarówno profil bezpieczeństwa, jak i wyniki oceny skuteczności klinicznej opracowane zostały na podstawie: EPAR Tecvayli, EPAR CARVYKTI oraz EPAR Pepaxti.*

*Wybrane wyniki dotyczące skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa terapii ww. technologii lekowych przedstawione zostały w tabeli poniżej.*

**Tabela 17. Porównanie wybranych wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku Tecvayli, Carvykti oraz Pepaxti**

	Tecvayli	CARVYKTI	Pepaxti
<b>Charakterystyka badania</b>			
Mediana wieku [lata]	64 (33 – 84)	61 (43 – 78)	65 (35 – 86)
Średnia (sd)	63,9 (9,62)	62,0 (8,38)	64,7 (9,36)
<b>Ocena skuteczności klinicznej</b>			
Ogólny odsetek odpowiedzi, ORR [%] (95% CI)	63% (55,2% – 70,4%)	84,1% (76,0%- 90,3%)	33,8% (26,4% – 41,7%)
Mediana PFS [miesiące] (95% CI)	11,3 (8,8 – 17,1)	22,8 (22,8 – NE)	4,24 (3,42 – 4,86)
Mediana OS [miesiące] (95% CI)	18,3 (15,1 – NE)	nie została osiągnięta*	11,63 (9,30 – 15,41)
Mediana DoR [miesiące] (95% CI)	18,4 (14,9 – NE)	21,8 (21,8 – NE)	6,70 (4,40 – 8,11)
<b>Ocena bezpieczeństwa</b>			
TEAEs	100%	100%	93,8%
TEAEs ≥3	94,5%	100%	82,5%
SAEs	64,8%	54,6%	49,6%

	Tecvayli	CARVYKTI	Pepaxti
AEs prowadzące do zgonu	41,2%	21,6%	41,7%

\*Oszacowany 12-miesięczny wskaźnik OS wyniósł 87,6 % (95% CI: 79,2%-92,8%)

AEs – zdarzenia niepożądane (ang. *Adverse Events*)

SAEs – ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *Serious Adverse Events*)

TEAEs – zdarzenia niepożądane powstałe w trakcie leczenia (ang. *Treatment-emergent Adverse Events*)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie:

Assesment report Pepaxti, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pepaxti-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pepaxti-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp 01.02.2023],

Assesment report Tecvayli, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecvayli-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecvayli-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp 01.02.2023],

Assesment Report Carvykti [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/carvykti-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/carvykti-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp 01.02.2023].

*Mediana wieku pacjentów w badaniach rejestracyjnych dla wyżej wymienionych leków, jest niższa niż mediana wieku zachorowań (70 lat), co mogło mieć wpływ na skuteczność kliniczną substancji leczniczych zawartych w badanych produktach leczniczych.*

*Dla wszystkich trzech technologii lekowych pierwszym punktem końcowym dotyczącym skuteczności był ogólny odsetek odpowiedzi (ORR), który wyniósł odpowiednio: 63% w przypadku leku Tecvayli, 84,1% dla CARVYKTI oraz 33,8% w przypadku pacjentów przyjmujących lek Pepaxti. Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) wśród pacjentów przyjmujących CARVYKTI wyniosła 22,8 miesiąca. Natomiast mediana PFS w efekcie terapii Tecvayli była nieco ponad dwa razy krótsza i wyniosła 11,3 miesiąca. Najniższą wartość mediany PFS tj. 4,24 miesiąca otrzymano dla Pepaxti. Mediana przeżycia całkowitego (OS) najniższą wartość osiągnęła w przypadku leku Pepaxti, a dla technologii lekowej CARVYKTI nie została ona osiągnięta. Mediana DoR dla Tecvayli, CARVYKTI oraz Pepaxti wyniosła odpowiednio: 18,4, 21,8 oraz 6,7 miesiąca.*

*Profil bezpieczeństwa w aspekcie ogólnego występowania zdarzeń niepożądanych powstałych w trakcie leczenia (TEAEs) jest zbliżony dla wszystkich trzech ocenianych technologii. W przypadku pacjentów przyjmujących lek CARVYKTI 100% chorych doświadczyło TEAEs trzeciego lub wyższego stopnia. Odsetek chorych, którzy doświadczyli TEAEs  $\geq 3$  dla pozostałych dwóch leków był niższy i wyniósł odpowiednio: 94,5% dla Tecvayli oraz 82,5% dla Pepaxti. Największe różnice występują w przypadku zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu. Dla leku Tecvayli oraz Pepaxti wartości te są zbliżone i wynoszą odpowiednio: 41,2% oraz 41,7%. Natomiast w przypadku populacji chorych przyjmujących lek CARVYKTI zgon wystąpił u 21,6% pacjentów. Co warto zaznaczyć, główną jego przyczyną, w przypadku każdej analizowanej technologii, była progresja choroby.*

*Przedstawione zestawienie, ze względu na brak randomizowanego badania klinicznego porównującego leczenie teklistamabem, ciltakabtagenem autoleucelu oraz flufenamidem melfalanu, ma jedynie charakter poglądowy.*

## 7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

### 7.1 Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

#### 7.1.1. Założenia

- Lek jest przyjmowany zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL: „Zalecana dawka wynosi 40 mg w 1. dniu każdego 28-dniowego cyklu leczenia. U pacjentów o masie ciała do 60 kg zalecana dawka początkowa wynosi 30 mg w 1. dniu każdego 28-dniowego cyklu. Zalecana dawka deksametazonu wynosi 40 mg doustnie w 1., 8., 15. i 22. dniu każdego 28-dniowego cyklu leczenia. U pacjentów w wieku 75 lat i starszych zalecana dawka deksametazonu wynosi 20 mg.”
- W badaniu rejestracyjnym leku Pepaxti mediana wagi pacjentów wyniosła 75,4 kg. Na podstawie tego założono, że pacjenci w Polsce będą stosować dawkę 40 mg, przeznaczoną dla osób o masie ciała powyżej 60 kg.
- Zgodnie z ChPL uwzględniono możliwość zmniejszenia dawki leku w przypadku wystąpienia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Pepaxti wg. poniższego schematu:

Tabela 18. Zalecane zmniejszenie dawki w przypadku wystąpienia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Pepaxti

Zmniejszenie dawki	Dawka w przypadku pacjentów o masie ciała powyżej 60 kg	Dawka w przypadku pacjentów o masie ciała 60 kg lub mniejszej
	40 mg	30 mg
<b>Pierwsze</b>	30 mg	20 mg
<b>Drugie</b>	20 mg	15 mg
<b>Trzecie</b>	15 mg	Należy na stałe odstawić produkt leczniczy Pepaxti u pacjentów, którzy nie tolerują dawki 15 mg.
<b>Kolejne</b>	Należy na stałe odstawić produkt leczniczy u pacjentów, którzy nie tolerują dawki 15 mg.	–

Źródło: ChPL Pepaxti: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pepaxti-epar-production-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pepaxti-epar-production-information_pl.pdf) [dostęp: 11.01.2023].

- W kosztach terapii uwzględniono koszt leku Pepaxti, nie uwzględniono kosztów dodatkowych, tj. kosztów podawanego w skojarzeniu deksametazonu, kosztów badań diagnostycznych, kosztów leczenia działań niepożądanych oraz kosztów hospitalizacji.
- Na czas pobierania danych z bazy [redacted], dane o cenie leku nie były dostępne. Cenę produktu leczniczego Pepaxti pobrano [redacted]. Po przeliczeniu na walutę polską do obliczeń uwzględniono cenę [redacted].
- Dostępna cena była ceną hurtową. Założono, że jest to cena hurtowa netto, którą przeliczono na jednostkę rozliczeniową 1 mg substancji czynnej.
- Do przeliczenia ceny leku z waluty lokalnej, czyli euro (EUR) na złoty polski (PLN) użyto średniego kursu NBP z dnia 09.01.2023 r.

#### 7.1.2. Dane wejściowe

Tabela 19. Dane wejściowe

Założenie	Wartość	Źródło
Średni kurs NBP za 1 EUR [PLN]	4,697	Tabela nr 005/A/NBP/2023
Dawka zalecana na podanie [mg]	40	ChPL Pepaxti
Cykl leczenia [dni]	28	ChPL Pepaxti
Liczba podań w cyklu leczenia [szt.]	1	ChPL Pepaxti

<sup>25</sup> [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6107/2022\\_09\\_30\\_Modul3A\\_Melphalanflufenamid.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6107/2022_09_30_Modul3A_Melphalanflufenamid.pdf) [dostęp 13.02.2023].

Założenie	Wartość	Źródło
Cena za 1 mg [PLN]		

\*  
 Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

### 7.1.3. Wyniki

Poniżej zaprezentowano oszacowanie rocznych kosztów terapii lekiem Pepaxti, zgodnie z dawkowaniem leków opisanym w ChPL.

Tabela 20. Oszacowanie kosztów rocznych

Substancja czynna	Dawka na 1 podanie [mg]	Cykl [dni]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w roku	Cena za mg [PLN]	Koszt na rok [PLN]
	1	2	3=1x2	4=3x365	5	6=4x5
Flufenamid melfalanu	40	28	1	13		

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

## 7.2. Model farmakoekonomiczny

### 7.2.1. Założenia

#### Założenia dotyczące części klinicznej:

- W związku z brakiem komparatora przyjęto założenie, że terapia ta stanowi ostatnią linię leczenia. W grupie hipotetycznego komparatora nieleczonych choroba postępuje w sposób ciągły, czyli PFS wynosi 0. Założono, że okres PFS w grupie leku badanego oznacza czas wstrzymania postępu choroby, co stanowi wartość zysku zdrowotnego. Wobec braku danych przyjęto, że jakość życia w okresie PFS nie jest obniżona w stosunku do populacji generalnej. Przyjęto założenie, że po okresie wstrzymania choroby progresja u osób leczonych przebiega w analogiczny sposób, jak u osób nieleczonych (założenie to jest na korzyść interwencji – stan pacjenta w kolejnych liniach leczenia pogarsza się i należy liczyć się z szybszym przebiegiem choroby).
- Założono, że w grupie hipotetycznego komparatora nie następuje zatrzymanie choroby – PFS=0 i LY=0.
- Przy takich założeniach PFS=LYG.
- Wartość oczekiwaną czasu do progresji estymowano z wykorzystaniem danych dotyczących wartości PFS w kilku punktach czasowych i przy założeniu rozkładu Weibulla.
- Parametry rozkładu Weibulla ( $\alpha$ ,  $\beta$ ) wyznaczono metodą minimalizacji sumy kwadratów błędów (przy pomocy dodatku do programu Microsoft Excel – Solver). Na ich podstawie oszacowano wartość oczekiwaną PFS w horyzoncie dożywotnym, którą przyjęto za korzyść zdrowotną wyrażoną w LY.

#### Założenia dotyczące części ekonomicznej:

- Zgodnie z ChPL Pepaxti założono, że lek będzie przyjmowany jako terapia ciągła, trwająca do progresji choroby, lub wystąpienia nieakceptowalnego działania toksycznego.
- Założono, że lek będzie przyjmowany zgodnie z zalecaną dawką 40 mg w 1. dniu każdego 28-dniowego cyklu leczenia wg ChPL Pepaxti.
- Koszty leku oszacowano zgodnie z metodologią opisaną w rozdziale „Oszacowanie kosztów terapii i komparatora”. Cena produktu leczniczego Pepaxti pochodzi ze strony internetowej<sup>26</sup>.
- Nie uwzględniano innych kosztów dodatkowych, takich jak np. koszty deksametazonu, koszty leczenia działań niepożądanych terapii, koszty hospitalizacji. Ze względu na wysoką cenę leku, inne koszty dodatkowe stanowią niewielką część kosztów całkowitych, co ma niewielki wpływ na ocenę sumaryczną.

#### Założenia dla analizy wrażliwości:

- Zakres niepewności przyjęto na podstawie podanych w badaniu wartości 95% przedziału ufności dla wartości PFS w poszczególnych punktach czasowych.

<sup>26</sup>[https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6107/2022\\_09\\_30\\_Modul3A\\_Melphalanflufenamid.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6107/2022_09_30_Modul3A_Melphalanflufenamid.pdf) [dostęp 13.02.2023].

- W ramach analizy wrażliwości oszacowano minimalny i maksymalny koszt terapii, z uwzględnieniem +/- 20% ceny podstawowej ocenianej technologii.

### 7.2.2. Dane wejściowe

**Tabela 21. Czas trwania PFS**

Kwartyle (95% CI)	Czas trwania PFS [miesiące]
P25	1,9 (1,6 – 2,3)
Mediana	3,9 (3,0 – 4,6)
P75	6,5 (5,3 – 9,3)

Źródło: EPAR Pepaxti [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pepaxti-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pepaxti-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp 11.01.2023].

**Tabela 22. Dane wejściowe**

Założenie	Wartość	Źródło
Dawka na podanie [mg]	40	ChPL Pepaxti
Cykl leczenia [dn ]	28	ChPL Pepaxti
Liczba podań w cyklu leczenia	1	ChPL Pepaxti
Liczba cykli leczenia w roku	13	ChPL Pepaxti
Dawka roczna [mg]	520	Oszacowanie własne na podstawie danych z ChPL Pepaxti
Średnia cena za 1 jednostkę [PLN]		
Próg opłacalności (3 x PKB) [PLN]	175 926	GUS

\* [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6107/2022\\_09\\_30\\_Modul3A\\_Melphalanflufenamid.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6107/2022_09_30_Modul3A_Melphalanflufenamid.pdf) [dostęp 13.02.2023]

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

### 7.2.3. Wyniki

W poniższej tabeli (Tabela 24) oszacowano wielkość efektu zdrowotnego uzyskanego wskutek zastosowania ocenianej technologii przy powyższych założeniach na korzyść interwencji.

**Tabela 23. Oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny**

Wariant	Interwencja [LY]	Hipotetyczny komparator [LY]	LYG
Optymistyczny (górną granicą 95% CI)	0,54	0	0,54
<b>Oczekiwany</b>	<b>0,39</b>	<b>0</b>	<b>0,39</b>
Pesymistyczny (dolną granicą 95% CI)	0,31	0	0,31

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Poniżej zaprezentowano oszacowanie rocznych kosztów terapii lekiem Pepaxti, w wariantach +/- 20% ceny podstawowej ocenianej technologii oraz kosztów uzyskania spodziewanego efektu zdrowotnego, odpowiadającemu oszacowanej wartości oczekiwanej PFS zgodnie z powyższymi założeniami.

**Tabela 24. Oszacowanie rocznych kosztów terapii**

Wariant	Interwencja [PLN]	Hipotetyczny komparator [PLN]	Różnica kosztów [PLN]
Minimalny (-20% podstawowej ceny leku)		0	
<b>Średni (cena podstawowa leku)</b>		<b>0</b>	
Maksymalny (+20% podstawowej ceny leku)		0	

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

**Tabela 25. Oszacowanie kosztów uzyskania spodziewanego efektu zdrowotnego (odpowiadającemu oszacowanej wartości oczekiwanej PFS= 0,39 lat)**

Wariant	Interwencja [PLN]	Hipotetyczny komparator [PLN]	Różnica kosztów [PLN]
Minimalny (-20% podstawowej ceny leku)		0	
<b>Oczekiwany (cena podstawowa leku)</b>		<b>0</b>	
Maksymalny (+20% podstawowej ceny leku)		0	

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Poniższa tabela przedstawia oszacowanie inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów i jego porównanie z aktualnym progmem efektywności kosztów, wynoszącym 175 926 PLN.

**Tabela 26. Oszacowanie inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów**

Współczynnik efektywności kosztów dla stałego efektu zdrowotnego (wartość oczekiwana PFS=LYG) przy zmianie kosztów			Współczynnik efektywności kosztów dla stałego kosztu (oczekiwany koszt) przy zmianie efektów zdrowotnych (wartość oczekiwana PFS=LYG)				
Horyzont dożywni	ICER [PLN/LYG]	ICER/próg	Horyzont dożywni	ICER [PLN/LYG]	ICER/próg	Korzyść zdrowotna za 3 PKB	% ceny leku – efektywne kosztowo
Dla minimalnego kosztu			Dla optymistycznego LYG				
<b>Dla oczekiwanego kosztu</b>			<b>Dla oczekiwanego LYG</b>				
Dla maksymalnego kosztu			Dla pesymistycznego LYG				

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

**Podsumowanie:**

Przy założeniu, że okres PFS w grupie interwencji oznacza czas wstrzymania postępu choroby, co stanowi wartość zysku zdrowotnego, a w grupie hipotetycznego komparatora nieleczonych choroba postępuje w sposób ciągle, czyli PFS wynosi 0, przyjęto, że oszacowana oczekiwana wartość PFS dla ocenianej technologii jest równa LYG.

W związku z powyższym oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia w horyzoncie dożywnim wyniósł:

- w wariancie oczekiwanym: 0,39 LYG;
- w wariancie optymistycznym: 0,54 LYG (górną granicę 95% CI);
- w wariancie pesymistycznym: 0,31 LYG (dolną granicę 95% CI).

Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER w horyzoncie dożywnim wyniósł [redacted], próg opłacalności kosztowej [redacted].

Analizę ekonomiczną przeprowadzono dla różnych wariantów inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów. ICER zależny od zmiany kosztów dla stałego oczekiwanego efektu zdrowotnego mieścił się w zakresie [redacted] w horyzoncie dożywnim [redacted] aktualny próg efektywności kosztowej [redacted].

ICER zależny od zmiany efektów zdrowotnych przy założeniu stałego oczekiwanego kosztu mieścił się w zakresie [redacted] w horyzoncie dożywnim [redacted].

Oszacowane wartości ICER [redacted] próg refundacyjny, wskazując na [redacted] w stosunku do oferowanych, w dodatku niepewnych, korzyści zdrowotnych.

**Komentarz od Analityków:**

*W ramach oceny technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności na rok 2023, w analogicznym wskazaniu jak opisywany w niniejszym raporcie lek Pepaxti, ocenie podlegają dwie inne technologie lekowe tj.: Tecvyli oraz CARVYKTI. Ze względu na tożsame wskazanie stanowią one technologie komparatywne. Z tego*



względu zdecydowano się na zestawienie danych otrzymanych w ramach analiz ekonomicznych wszystkich trzech leków.

Wyżej wymienione leki porównano z lekiem ocenianym w ramach oceny technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności na rok 2022, tj. Abecma. Wskazanie Abecma jest tożsame ze wskazaniem dla leków CARVYKTI, Pepaxti oraz Tecvayli.

**Tabela 27. Zestawienie oszacowanych kosztów dla leku Tecvayli, CARVYKTI oraz Pepaxti**

	Tecvayli	CARVYKTI	Pepaxti	Abecma
Koszt za 1 mg [PLN]	270,17	*		**
Dawka roczna [mg]	5485,2		520	
Oszacowany średni roczny koszt terapii [PLN]	1 481 917,03	2 128 241,00		
Wartość oczekiwana PFS [lata]	1,37	1,92	0,39	***
Oszacowany średni koszt terapii w horyzoncie dożywnym [PLN]	2 013 240	2 128 241,00		***
Oczekiwany ICER w horyzoncie dożywnym [PLN/LYG]	1 481 917	2 128 241,00		***
Oczekiwany ICER/próg w horyzoncie dożywnym	8,4	12,1		***

\* Dawka docelowa wynosi 0,75 x 10<sup>6</sup> CAR-dodatnich żywnych limfocytów T na kg masy ciała (nie przekraczając 1,0 x 10<sup>8</sup> CAR-dodatnich żywnych limfocytów T).

\*\* Dawka docelowa wynosi 420 x 10<sup>6</sup> żywnych limfocytów T z ekspresją receptora CAR, przy czym zakres wynosi 260 do 500 x 10<sup>6</sup> żywnych limfocytów T z ekspresją receptora CAR.

\*\*\* brak danych

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Oszacowane zyskane lata życia (ang. life years gained, LYG) wynoszą odpowiednio: 1,37 dla leku Tecvayli, 1,92 dla leku CARVYKTI oraz 0,39 w przypadku leku Pepaxti. Obliczony na podstawie dostępnych cen leków średni roczny koszt terapii dla ocenianych technologii wynosi ok. 1,5 mln PLN dla leku Tecvayli, ok. 2,1 mln PLN w przypadku leku CARVYKTI oraz [redacted] dla leku Pepaxti. Oszacowany średni koszt terapii w horyzoncie dożywnym dla leku CARVYKTI oraz Tecvayli wynosi ok. 2 mln PLN, natomiast [redacted]

Oszacowany koszt leku Abecma to [redacted]. Ze względu na brak wartości oczekiwanej PFS, nie oszacowano średniego kosztu terapii w horyzoncie dożywnym, ICER oraz ICER/próg.

W ramach programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na szpiczaka mnogiego (ICD-20: C90.0)” dostępnych jest 9 schematów, jednak odstąpiono od ich analizy kosztowej, ze względu na brak schematu rekomendowanego w tożsamym wskazaniu co lek Pepaxti.

## 7.4. Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej Pepaxti w przedmiotowym wskazaniu, przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 31.10.2022 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.4 Strategii wyszukiwania.

Dodatkowo dokonano przeszukania wolnotekstowego przy zastosowaniu słów kluczowych: Pepaxti, melphalan flufenamide, melflufen, w wyszukiwarce internetowej Google oraz stron internetowych następujących agencji HTA i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz [http://www.pcodr.ca](http://www.pcodr.ca/)
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>

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

W wyniku zastosowanej strategii w bazie informacji Medline (przez PubMed) nie odnaleziono żadnych publikacji.

## 7.5. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Pepaxti we wskazaniu do stosowania u dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy wcześniej otrzymali co najmniej trzy linie leczenia, u których choroba jest oporna na co najmniej jeden inhibitor proteasomów, jeden lek immunomodulujący i jedno przeciwciało monoklonalne przeciwko CD38 i u których w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu wystąpiła progresja choroby (u pacjentów z wcześniejszym autologicznym przeszczepem komórek macierzystych czas między przeszczepieniem a progresją powinien wynosić co najmniej 3 lata od momentu przeszczepienia) przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 31.10.2022 oraz 30.12.2022 przy zastosowaniu słowa kluczowego Pepaxti, melphalan flufenamide i melflufen. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 proces refundacyjny, który został przerwany oraz 1, który jest w toku.

**Tabela 28. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Pepaxti**

Organizacja rok kraj/region/zasięg link	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
<b>National Institute for Health and Care Excellence, NICE, 2022, Wielka Brytania,</b> <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10744">https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10744</a> [dostęp 30.12.2022]	Skojarzony z deksametazonem w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego	Przerwana	Zgodnie z informacjami przekazanymi NICE przez spółkę w grudniu 2021 r., ocena flufenamidu melfalanu z deksametazonem w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego została zawieszona w programie prac NICE. Ponieważ nie otrzymano żadnych dalszych informacji od firmy, temat został przerwany.

Organizacja rok kraj/region/zasięg link	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
<b>Gemeinsamer Bundesausschuss, G-BA, 2022, Niemcy,</b> <a href="https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/883/">https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/883/</a> [dostęp 31.10.2022]	Skojarzony z deksametazonem w leczeniu szpiczaka mnogiego (po co najmniej 3 wcześniejszych terapiach)	W trakcie	Podjęcie decyzji ma nastąpić w połowie marca 2023 roku

#### WNIOSKI:

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych. W Wielkiej Brytanii proces oceny przerwano, a w Niemczech jest on w trakcie procedowania – publikacja decyzji planowana jest na marzec 2023 roku.

## 7.6. Podsumowanie oceny ekonomicznej

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badań rejestracyjnych, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

Podjęto natomiast próbę przybliżenia oszacowań efektywności kosztowej ocenianej technologii przy najkorzystniejszych dla niej założeniach.

Na podstawie danych dostępnych na stronie g-ba.de obliczono średnią cenę za 1 mg ocenianej technologii lekowej. Oszacowany średni koszt rocznej terapii produktem Pepaxti wyniósł [redacted].

Przy założeniu, że okres PFS w grupie interwencji oznacza czas wstrzymania postępu choroby, co stanowi wartość zysku zdrowotnego, a w grupie hipotetycznego komparatora nieleczonych choroba postępuje w sposób ciągły, czyli PFS wynosi 0, przyjęto, że oszacowana oczekiwana wartość PFS dla ocenianej technologii jest równa LYG.

W związku z powyższym oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia w horyzoncie dożywotnym wyniósł:

- w wariancie optymistycznym: 0,54 LYG (górną granicą 95% CI);
- w wariancie oczekiwanym: 0,39 LYG;
- w wariancie pesymistycznym: 0,31 LYG (dolną granicą 95% CI).

Oszacowany koszt uzyskania spodziewanego efektu zdrowotnego, odpowiadającemu oszacowanej wartości oczekiwanej PFS (0,39) wyniósł [redacted].

Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER w horyzoncie dożywotnym wyniósł [redacted]

Analizę ekonomiczną przeprowadzono dla różnych wariantów inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów. ICER zależny od zmiany kosztów dla stałego oczekiwanego efektu zdrowotnego mieścił się w zakresie [redacted]

ICER zależny od zmiany efektów zdrowotnych przy założeniu stałego oczekiwanego kosztu mieścił się w zakresie [redacted]

Porównano roczny koszt terapii lekiem Pepaxti z lekami CARVYKTI oraz Tecvayli, ocenianymi w ramach TLI w tym samym wskazaniu.

Dla produktu leczniczego CARVYKTI, oszacowany przez AOTMiT roczny koszt terapii wyniósł ok. 2 mln PLN, a oczekiwany ICER ok. 2 mln PLN/LYG horyzoncie dożywotnym.

Dla produktu leczniczego Tecvayli, oszacowany przez AOTMiT roczny koszt terapii wyniósł ok. 1,5 mln PLN, a oczekiwany ICER ok. 1,5 mln PLN/LYG horyzoncie dożywotnym.

### Zagraniczne rekomendacje refundacyjne i analizy HTA

W Wyniku wyszukiwania odnaleziono informację o trwającym procesie refundacyjnym w Niemczech oraz o przerwanej ocenie w Wielkiej Brytanii.

---

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono analiz ekonomicznych zagranicznych agencji i organizacji HTA.

---

## 8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

### 8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

Na podstawie raportu EMA zidentyfikowano następujące ograniczenia jakości badania rejestracyjnego:

- badanie I/II fazy;
- brak komparatora;
- niezaślepiena próba;
- pierwszorzędnym punktem końcowym badania był ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR), natomiast przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) były drugorzędnymi punktami końcowymi;
- dane bez uwzględnienia grupy kontrolnej nie dostarczają wystarczających informacji o wpływie leczenia na jakość życia pacjentów;
- znaczna niejednorodność populacji włączonej do badania pod względem historii leczenia;
- populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów RRMM w warunkach rzeczywistych;
- mediana wieku populacji (65 lat) badania była niższa niż mediana zachorowań (70 lat).

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

Według danych przedstawionych w dokumencie EPAR, osoby rasy białej stanowiły 86,5% badanej populacji. Badania te nie były prowadzone na terenie Polski. Mężczyźni stanowili większość w badaniu (56,7%).

### 8.3. Niepewność dodatkowych danych

Ze względu na niewystarczającą liczbę danych podana liczba pacjentów (tj. 100 – 90 min., 110 max.) w skali roku jest oszacowaniem niedokładnym. W rzeczywistości nie wszyscy pacjenci będą mogli zastosować ocenianą technologię, dlatego też, ww. oszacowania można traktować jako górną granicę oszacowania populacji docelowej.

### 8.4. Niepewność założeń modelu ekonomicznego

- Badanie rejestracyjne OP-106 (HORIZON) jest badaniem jednoramiennym, niedostarczającym danych porównawczych do oceny korzyści wynikających z zastosowania leku.
- Koszt terapii lekiem Pepaxti oszacowano na [REDACTED]. Oszacowane koszty roczne na jednego pacjenta [REDACTED] wysokość proggu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość [REDACTED]

### 8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

Nie dotyczy.

### 8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

Zidentyfikowane niepewności dotyczące metodyki materiału dowodowego (niewielkie badanie rejestracyjne prowadzone metodą otwartej próby, brak komparatora) zwiększają niepewności wnioskowania o korzyściach klinicznych ocenianej technologii, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoekonomicznego.

---

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

### **9.1. Populacja docelowa**

Do stosowania w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy wcześniej otrzymali co najmniej trzy linie leczenia, u których choroba jest oporna na co najmniej jeden inhibitor proteasomów, jeden lek immunomodulujący i jedno przeciwciało monoklonalne przeciwko CD38 i u których w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu wystąpiła progresja choroby. U pacjentów z wcześniejszym autologicznym przeszczepem komórek macierzystych czas między przeszczepieniem a progresją powinien wynosić co najmniej 3 lata od momentu przeszczepienia.

### **9.2. Wskaźniki oceny efektywności**

- Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS);
- Ogólny odsetek odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR);
- Czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*, DOR);
- Przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS).

### **9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne**

- Prawdopodobieństwo OS [miesiące]: 11,63;
- ORR [%]: 33,80;
- Mediana DoR [miesiące]: 6,70;
- Mediana PFS [miesiące]: 4,24.

## 10. PIŚMIENNICTWO

Badania pierwotne i wtórne	
OP-103 – OCEAN	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03151811?term=NCT03151811&amp;draw=2&amp;rank=1">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03151811?term=NCT03151811&amp;draw=2&amp;rank=1</a> [dostęp 28.10.2022]
OP-106 – HORIZON	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02963493?term=OP-106+%E2%80%93+HORIZON&amp;draw=2&amp;rank=1">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02963493?term=OP-106+%E2%80%93+HORIZON&amp;draw=2&amp;rank=1</a> [dostęp 28.10.2022]
Schjesvold 2020	F. Schjesvold, P. Robak, L. Pour, J. Aschan & P. Sonneveld, <i>OCEAN: a randomized Phase III study of melflufen + dexamethasone to treat relapsed refractory multiple myeloma</i> , 6 Mar 2020, <a href="https://www.futuremedicine.com/doi/full/10.2217/fon-2020-0024?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&amp;url_ver=Z39.88-2003&amp;rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org">https://www.futuremedicine.com/doi/full/10.2217/fon-2020-0024?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&amp;url_ver=Z39.88-2003&amp;rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org</a> [dostęp 31.10.2022]
Schjesvold 2022	F.H. Schjesvold, M.A. Dimopoulos, S. Delimpasi, P. Robak, D. Coriu, W. Legiec et al., <i>Melflufen or pomalidomide plus dexamethasone for patients with multiple myeloma refractory to lenalidomide (OCEAN): a randomised, head-to-head, open-label, phase 3 study</i> , 12 Jan 2022, <a href="https://www.thelancet.com/journals/lanhae/article/PIIS2352-3026(21)00381-1/fulltext">https://www.thelancet.com/journals/lanhae/article/PIIS2352-3026(21)00381-1/fulltext</a> [dostęp 31.10.2022]
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
ESMO 2021	M.A. Dimopoulos et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; 03.2021, <a href="https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(20)43169-2/fulltext#secsectitle0080">https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(20)43169-2/fulltext#secsectitle0080</a> [dostęp 28.10.2022]
G-BA 2022	Gemeinsamer Bundesausschuss, G-BA, 2022, Niemcy, <a href="https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/883/">https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/883/</a> [dostęp 31.10.2022]
IMWG 2021	P. Moreau et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group, 03.2021, 105-118, <a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204520307567">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204520307567</a> [dostęp 28.10.2022]
NCCN 2022	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Multiple myeloma, version 3.2023, 08.2022, <a href="https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf">https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf</a> [data dostępu: 18.11.2022]
NICE 2022	National Institute for Health and Care Excellence, NICE, 2022, Wielka Brytania, <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10744">https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10744</a> [dostęp 30.12.2022]
PGSz 2021	Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych na rok 2022/23, <a href="https://hematoonkologia.pl/polska-grupa-szpiczakowa/zalecenia/id/5749-zalecenia-polskiej-grupy-szpiczakowej-dotyczace-rozpoznawania-i-leczenia-szpiczaka-plazmocytoowego-oraz-innych-dyskrazji-plazmocytoowych-na-rok-2022-23-dostepne-on-line">https://hematoonkologia.pl/polska-grupa-szpiczakowa/zalecenia/id/5749-zalecenia-polskiej-grupy-szpiczakowej-dotyczace-rozpoznawania-i-leczenia-szpiczaka-plazmocytoowego-oraz-innych-dyskrazji-plazmocytoowych-na-rok-2022-23-dostepne-on-line</a> [dostęp 21.12.2022]
PTOK 2020	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2021 r., <a href="http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/_tom2_2.9.%20Szpiczak_plazmocytowy_200520.pdf">http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/_tom2_2.9.%20Szpiczak_plazmocytowy_200520.pdf</a> [dostęp 28.10.2022]
Pozostałe publikacje	
AOTMiT, AWA, 2022, Emplicity	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wniosek o objęcie refundacją leku Emlipicit (elotuzumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90)”, Analiza weryfikacyjna [dostęp 14.02.2023]
AOTMiT, 35/2021	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Opinia Rady Przejrzystości nr 35/2022 z dnia 22.02.2022 w sprawie technologii lekowych ocenianych pod kątem uwzględnienia na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/GRP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/GRP.pdf</a> [dostęp 12.01.2023]
AOTMiT, 25/2022	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Opinia Rady Przejrzystości nr 24/2022 z dnia 21.02.2022 w sprawie technologii lekowych ocenianych pod kątem uwzględnienia na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2022/GRP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2022/GRP.pdf</a> [dostęp 05.01.2023] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Opinia Rady Przejrzystości nr 25/2022 z dnia 21 lutego 2022 roku <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2022/GRP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2022/GRP.pdf</a> [dostęp 28.10.2022].
AOTMiT, TLI 2021, Blenrep	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Opracowanie Analityczne, Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2021, Blenrep <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2020_004.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2020_004.pdf</a> [dostęp 16.01.2023]
AOTMiT, TLI 2022	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wykaz leków o wysokim poziomie innowacyjności na rok 2022, <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/">https://bipold.aotm.gov.pl/</a> [dostęp 19.10.2022]
AOTMiT, TLI 2022, Abecma	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Opracowanie Analityczne, Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022, Abecma, <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2022/Abecma_1_2022_BIP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2022/Abecma_1_2022_BIP.pdf</a> [dostęp 09.02.2023]
Biomedtracker	<a href="https://www.biomedtracker.com">https://www.biomedtracker.com</a> [dostęp 02.01.23]
ChPL Pepaxti	Charakterystyka Produktu Leczniczego Pepaxti, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pepaxti-epar-production-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pepaxti-epar-production-information_pl.pdf</a>
Clinical Trials	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/home">https://clinicaltrials.gov/ct2/home</a> [dostęp 28.10.2022]
EMA Assessment raport, Tecvayli	Assesment Report Tecvayli, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecvayli-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecvayli-epar-public-assessment-report_en.pdf</a> [dostęp 01.02.2023]

---

<b>EMA, Assessment raport, CARVYKTI</b>	Assesment Report Carvykti, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/carvykti-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/carvykti-epar-public-assessment-report_en.pdf</a> [dostęp 01.02.2023]
<b>EMA Assessment raport, Abecma</b>	Assesment Report Abecma, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/abecma-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/abecma-epar-public-assessment-report_en.pdf</a>
<b>EMA Assessment raport, Pepaxti</b>	Assesment Report Pepaxti, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pepaxti-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pepaxti-epar-public-assessment-report_en.pdf</a>
<b>EudraVigilance</b>	Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków, <a href="https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html">https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html</a> [dostęp 02.01.2023]
<b>FDA (FAERS)</b>	FDA Adverse Event Reporting System, <a href="https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis">https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis</a> [dostęp 02.01.2023]
<b>G-BA, Modul 3A</b>	Gemeinsamer Bundesausschuss, G-BA, 2022, Niemcy, Modul 3A, Melphalanflufenamid (Pepaxti), <a href="https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6107/2022_09_30_Modul3A_Melphalanflufenamid.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6107/2022_09_30_Modul3A_Melphalanflufenamid.pdf</a> [dostęp 13.02.2023]
<b>GBD 2019</b>	Global Burden of Disease, <a href="http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool">http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool</a> [dostęp 21.12.2022] <a href="http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool">http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool</a> [dostęp: 21.12.2022]
<b>Ghanem, 2022</b>	B. Ghanem, L. Shi, <i>The Economic Burden of CAR T Cell Therapies Ciltacabtagene Autoleucl and Idecabtagene Vicleucl for the Treatment of Adult Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma in the US</i> , wrzesień 2022, <a href="https://doi.org/10.1007/s40259-022-00557-3">https://doi.org/10.1007/s40259-022-00557-3</a> [dostęp 16.11.2022]
<b>Globocan</b>	Global Cancer Observatory <a href="https://gco.iarc.fr/">https://gco.iarc.fr/</a> [dostęp 21.11.2022]
<b>Interna Szczeklika</b>	Interna Szczeklika <a href="https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.15">https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.15</a> [dostęp 07.11.2022]
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów, <a href="http://onkologia.org.pl/">http://onkologia.org.pl/</a> [dostęp 07.11.2022]
<b>Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21.12.2022</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21.12.2022 <a href="https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych">https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych</a> [dostęp 22.12.2022]
<b>Szczeklika, 2018</b>	P. Gajewski (red.), Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków 2018, s.1843
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, <a href="https://www.urpl.gov.pl/pl/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa">https://www.urpl.gov.pl/pl/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa</a> [dostęp 02.01.2023]
<b>VigiAccess</b>	WHO VigiAccess Database, <a href="https://vigiaccess.org/">https://vigiaccess.org/</a> [dostęp 02.01.2023]



---

## 11. ZAŁĄCZNIKI

### 11.1. EPAR Pepaxti – wybrane fragmenty

#### Disease or condition

Multiple myeloma (MM) is an incurable malignant plasma cell disorder. It is characterised by clonal proliferation of plasma cells in the bone marrow and the production of excessive amounts of a monoclonal immunoglobulin protein (Ig; usually of the IgG or IgA type or free light chain [paraprotein, monoclonal protein spike (M-protein), or M-component]). MM predominantly affects the older patient, with a median age at onset of 72 years in Europe (Palumbo and Anderson 2011). The most common criteria used in diagnosis of symptomatic MM are 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. According to the International Myeloma Working Group (IMWG) criteria (Rajkumar et al. 2011), relapsed-refractory multiple myeloma (RRMM) is defined as disease that is nonresponsive while on salvage therapy, or progresses within 60 days of last therapy in patients who have achieved minimal response (MR) or better at some point previously, before then progressing in their disease course.

#### Epidemiology

MM is the second most common haematologic malignancy, and accounts for approximately 1-2% of all new cancer cases, with a global incidence rate of 1.7 per 100,000 and an age-standardised incidence rate of 2.1-3.4 per 100,000 in France, Germany, Italy, Spain and the UK. An estimated 35,842 patients were diagnosed in the EU27 during 2020, with an estimated 23,275 deaths due to the disease (ECIS 2020). Multiple myeloma is more common in men than women (ECIS 2020) and in the US, twice as common in African Americans than in other races and ethnicities (SEER 2019).

#### Aetiology and pathogenesis

The initiating event driving malignant development is either the acquisition of hyperdiploidy or a translocation involving the immunoglobulin heavy chain gene locus. Such clonal events can occur in almost all cells, and are present in the precursor conditions monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smouldering multiple myeloma.

#### Clinical presentation, diagnosis

Sometimes patients are asymptomatic and identified with routine blood testing, although most patients with MM experience symptoms leading to significant decrement to quality of life, including bone pain, bone fractures, fatigue, anaemia, infections, hypercalcaemia, hyperviscosity of the blood, and renal insufficiency. Patients with MM may have symptom-free periods, but the disease always relapses, and patients may become refractory to all available treatment options due to mutations and/or clonal evolution of the tumour cells. Assessment report EMA/658305/2022 Page 10/142 Clinical outcomes for patients with multiple myeloma depend on several factors, including intrinsic tumour cell characteristics (cytogenetic abnormalities, gene expression profile, extramedullary growth, lactate dehydrogenase levels), tumour burden ( $\beta$ 2-microglobulin [B2M], low platelet count), and patient features (age, comorbidities, frailty). Outcomes also depend on depth of response to therapy. Models combining patient and disease characteristics have been created, because individual prognostic factors do not capture the full heterogeneity in outcome. The original multiple myeloma International Staging System, based on serum albumin and B2M concentrations, reflects tumour burden and patient condition. This staging system has been updated as the Revised International Staging System, which includes information on the presence of high-risk genetic lesions—t(4;14), t(14;16), or del(17p), either alone or in combination—or increased lactate dehydrogenase concentration. While the advent of novel treatment regimens has translated into improvements in outcomes over the past 15 years (Sonneveld 2017), the disease is ultimately fatal, with a 5-year survival around 50% (Seer 2019). Patients who develop disease refractory to immunomodulatory drugs (IMiDs), proteasome inhibitors (PIs), and CD38-targeting monoclonal antibodies (mAbs), i.e., are triple-class refractory (TCR), have an overall survival of only a few months. Although patients with relapsed disease can achieve responses to subsequent anti-myeloma regimens, the duration of response typically decreases with successive relapses until resistant disease develops.

#### Management

The management of patients with relapsed/refractory disease represents a clinical challenge, as these patients suffer from continuing symptoms, complications of the disease (including renal failure, blood cytopenia or recurrent infections) and decreased quality of life. These patients typically receive salvage therapy until the next relapse, progression or the development of intolerable toxicity and then go onto the next salvage option. Current treatment strategies in pre-treated RRMM patients focus on controlling disease progression and

prolonging survival. These strategies include glucocorticoids (dexamethasone, prednisolone, methylprednisolone), chemotherapy, PIs (e.g. bortezomib, carfilzomib and ixazomib), IMiDs (e.g. thalidomide, lenalidomide and pomalidomide), mAbs (e.g. daratumumab, isatuximab and elotuzumab) and the histone deacetylase inhibitor panobinostat. However, none of the newly approved medicinal products (mainly combinations) has provided a cure. Ultimately patients relapse and treatment options are exhausted. With the approval of daratumumab and its wide use in combinations in earlier lines of MM treatment, a new population of patients is created who have become refractory to all available agents (including daratumumab). Triple class refractory (TCR) 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. Frequently, they also have numerous comorbidities and consequently receive multiple concomitant medications. Recently, 3 new classes of products have received a conditional approval for use in patients with similar characteristics as the TCR subpopulation of pivotal clinical Study OP-106. Blenrep (belantamab mafodotin) is a BCMA-targeted mAb approved for the treatment of MM in adult patients, who have received at least four prior therapies and whose disease is refractory to at least one PI, one IMiD, and an anti-CD38 mAb, and who have demonstrated disease progression on the last therapy. It induced an overall response in approximately a third of the pivotal study population. Nexpovio (selinexor) is a Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) compound, recently approved in combination with dexamethasone, for the treatment of MM in adult patients who have received at least four prior therapies and whose disease is refractory to at least two PIs, two IMiDs and an anti-CD38 mAb, and who have demonstrated disease progression on the last therapy. Selinexor has shown to be active in about a quarter of the pivotal study population. Abecma (idecabtagene vicleucel) is an anti-BCMA CAR-T cell therapy for the treatment of RRMM patients who have received at least three prior therapies, including an IMiD, a PI and an anti-CD38 mAb and have demonstrated disease progression on the last therapy. It induced an ORR in 67.1% of enrolled patients with a CR rate of 28.6% and median duration of response of 11 months. Patients who have been heavily pretreated might also benefit from retreatment, which can be considered after long-lasting remission, because previously used drugs can be given in different combinations. Novel agents can also be combined with traditional cytotoxic agents, such as cyclophosphamide, anthracyclines, or bendamustine. Alternatively, patients with advanced disease can be enrolled in clinical studies evaluating new agents with novel mechanisms of action.

## 11.2. Strategia wyszukiwania

**Tabela 29. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Pepaxti w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 31.10.2022)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	melphalan flufenamide OR melflufen OR Pepaxti OR Pepaxto	27
#2	multiple myeloma* OR plasma-cell myeloma* OR plasma cell myeloma* OR plasmacell myeloma*	6 417
#3	relapse* OR refractory	59 280
#4	#1 AND #2 AND #3	25

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

**Tabela 30. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Pepaxti w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 31.10.2022)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized" OR "placebo" OR "clinical trials as topic" OR "randomly" OR "trial"	2 010 769
#2	melphalan flufenamide OR melflufen OR Pepaxti OR Pepaxto	53
#3	multiple myeloma* OR plasma-cell myeloma* OR plasma cell myeloma* OR plasmacell myeloma*	60 950
#4	relapse* OR refractory	328 872
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	14

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT..

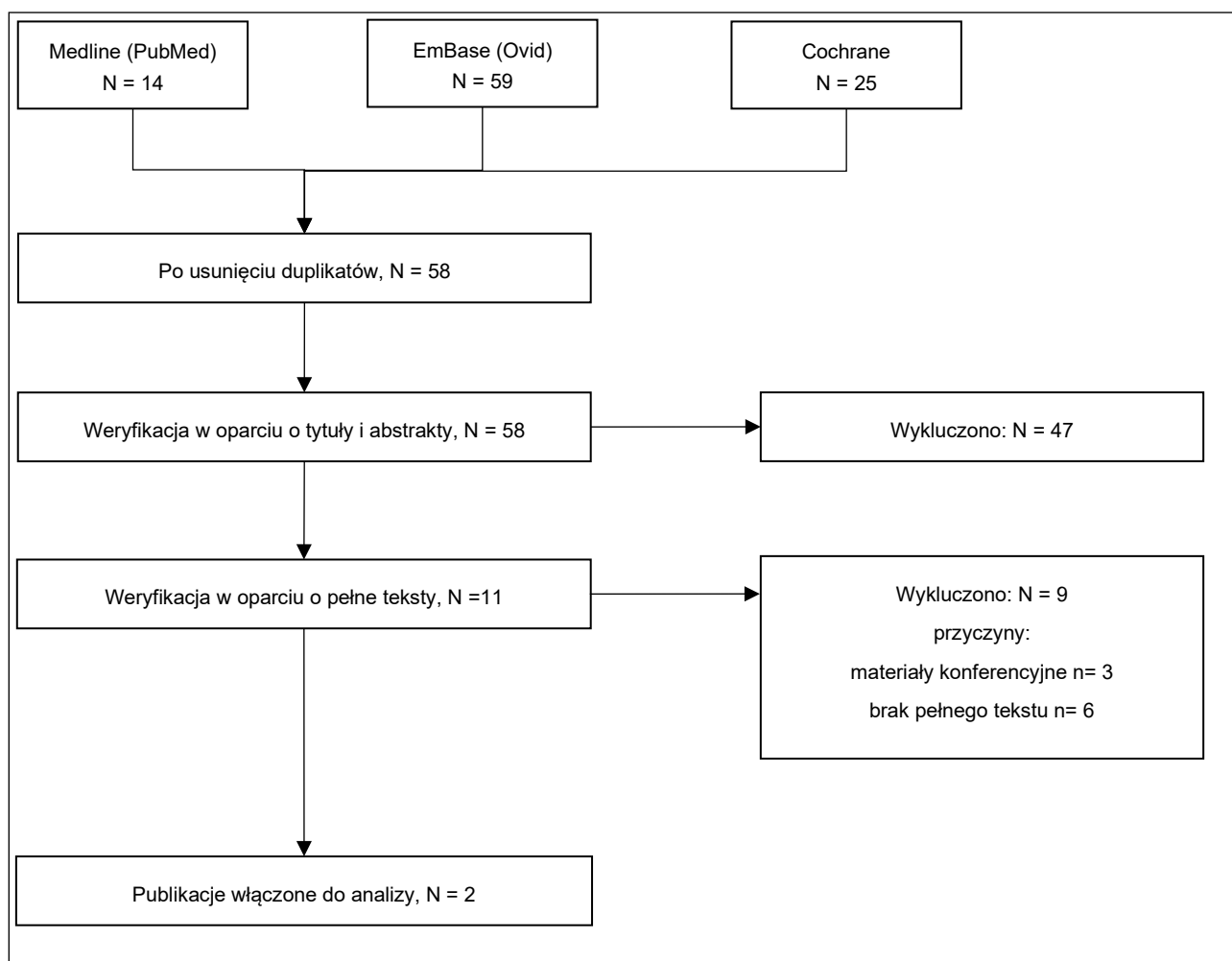
**Tabela 31. Strategia wyszukiwania doniesień dla leku Pepaxti w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 31.10.2022)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
----	----------	-----------------

#1	randomized controlled trial.af.	1 001 182
#2	"random*".af.	2 131 470
#3	controlled clinical trial.af.	495 976
#4	placebo.af.	509 814
#5	clinical trials.af.	487 152
#6	(melphalan flufenamide OR melflufen OR Pepaxti OR Pepaxto).af.	233
#7	(multiple myeloma* OR plasma-cell myeloma* OR plasma cell myeloma* OR plasmacell myeloma*).af.	102 194
#8	(relapse* or refractory).af.	600 536
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	2 827 535
#10	#6 AND #7 AND #8 AND #9	59

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

### 11.3. Diagram selekcji publikacji



Rysunek 6. Diagram selekcji publikacji dla doniesień naukowych dla leku Pepaxti

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

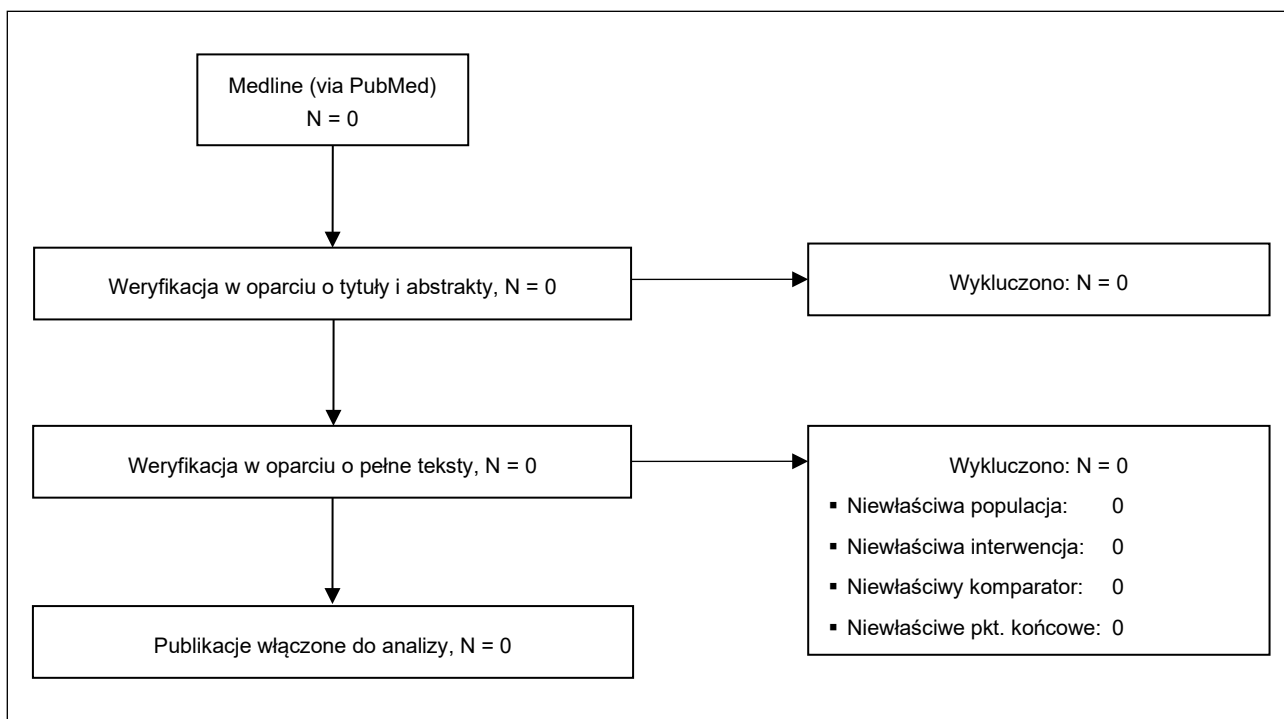
## 11.4. Strategia wyszukiwania analiz HTA

Tabela 32. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via Pubmed dla leku Pepaxti [data ostatniego wyszukiwania 03.01.2023]

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	pepaxti OR melphalan flufenamide OR melflufen	53
#2	(((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)	1 629 068
#3	#1 AND #2	0

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT

## 11.5. Diagram selekcji analiz HTA



Rysunek 8. Diagram selekcji publikacji dla analiz ekonomicznych dla leku Pepaxti

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.