



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją leku
Blenrep (belantamab mafodotin)
w ramach programu lekowego B.54.
„Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego
(ICD-10: C90.0)”
Analiza weryfikacyjna

OTAD.423.2.6.2025

Data ukończenia: 05 luty 2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem GSK Services Sp. z o. o. Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: GSK Services Sp. z o. o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)²⁾.

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców: Amgen sp. z o.o., Janssen - Cilag Polska sp. z o.o., Bristol-Myers Squibb Polska sp. z o.o., Pfizer Polska Sp. z o.o., Sanofi Sp. z o.o., Takeda Pharma sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Amgen sp. z o.o., Janssen - Cilag Polska sp. z o.o., Bristol-Myers Squibb Polska sp. z o.o., Pfizer Polska Sp. z o.o., Sanofi Sp. z o.o., Takeda Pharma sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025r., poz. 907)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Amgen sp. z o.o., Janssen - Cilag Polska sp. z o.o., Bristol-Myers Squibb Polska sp. z o.o., Pfizer Polska Sp. z o.o., Sanofi Sp. z o.o., Takeda Pharma sp. z o.o.

¹⁾ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)

²⁾ podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907).

Wykaz wybranych skrótów

ADC	Koniugat przeciwciało–lek (ang. antibody–drug conjugate)
AE	Analiza ekonomiczna
AEs	Zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	Analiza kliniczna
ALT	Aminotransferaza alaninowa
ANC	Bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ang. absolute neutrophil counts)
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ASCT	Autologiczna transplantacja komórek macierzystych (ang. Autologous Stem Cell Transplantation)
AST	Aminotransferaza asparaginianowa
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
AWB / BIA	Analiza wpływu na budżet
BBD	Bendamustyna, bortezomib, deksametazon
BCMA	Antygen dojrzewania limfocytów B (ang. B-cell maturation antigen);
BCVA	Najlepsza skorygowana ostrość wzroku (ang. best corrected visual acuity)
bd	Brak danych
Bela / B	Belantamab mafodotin
BPd / BelaPd	Belantamab mafodotin + pomalidomid + deksametazon
BSH	British Society of Haematology
BTd	Bendamustyna, talidomid, deksametazon
BTP	Bendamustyna, talidomid, prednizon
BVd / BelaVd	Belantamab mafodotin + bortezomib + deksametazon
C	Cyklofosfamid
CAR-T	Limfocyty z chimerycznym receptorem antygenowym (ang. Chimeric Antigen Receptors, Chimeric T Cell Receptors)
CDA-AMC	Canadian Drugs Agency
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (confidence interval)
Cilta-cel	Ciltakabtagen autoleucel
CR	Remisja całkowita (ang. Complete Remission)
CUA	Analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CZN	Cena zbytu netto
D/d	Deksametazon
D/Dara	Daratumumab
DCEP	Deksametazon, cyklofosfamid, etopozyd, cisplatyna
DCO	Data odcięcia danych (ang. data cut-off)
DKd	Daratumumab + karfilzomib + deksametazon
DOR	Czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response)
DPd	Daratumumab + pomalidomid + deksametazon
DRd	Daratumumab + lenalidomid + deksametazon
DT-PACE	Deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd
DVd	Daratumumab+ bortezomib +deksametazon
DVTd	Daratumumab + bortezomib + talidomid + deksametazon
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EFS	Czas przeżycia wolny od zdarzenia (z ang. event-free survival)
eGFR	Szacunkowy wskaźnik przesączania kłębuszkowego (ang. estimated Glomerular Filtration Rate)
EHA	European Hematology Association
Elo	Elotuzumab
EloPd	Elotuzumab + pomalidomid + deksametazon

EloRd	Elotuzumab + lenalidomid + deksametazon
Elra	Elranatamab
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FLC	Wolne łańcuchy lekkie
FU	Mediana czasu obserwacji (ang. median follow-up)
GGN	Górną granicę normy
GGT	Gamma-glutamylotransferaza
HR	Iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	Ocena technologii medycznych (health technology assessment)
I/Ixa	Iksazomib
ICD	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
Ide-cel	Idekabtagen vicleucel
IMiD	Lek immunomodulujący (ang. immunomodulatory drug)
IMWG	International Myeloma Working Group
IRC	Niezależna Komisja Weryfikacyjna (ang. Independent Review Committee)
IRd	Iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem
IS	Istotność statystyczna
Isa	Izatuksymab
IsaKd	Izatuksymab + karfilzomib + deksametazon
IsaPd	Izatuksymab + pomalidomid + deksametazon
Ixa	Iksazomib
IxaRd	Iksazomib + lenalidomid + deksametazon
K	Karfilzomib
Kd	Karfilzomib + deksametazon
KDd	Karfilzomib + deksametazon + daratumumab
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KPd	Karfilzomib/ pomalidomid/ deksametazon
KRd	Karfilzomib + lenalidomid + deksametazon
KVA	Keratopathy Visual Acuity
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
LEN exp	Populacja wcześniej leczona schematami zawierającymi lenalidomid (ang. lenalidomide-exposed)
MAIC	Matching-Adjusted Indirect Comparison
MDRD	Modified Diet in Renal Disease
MM	Szpiczak plazmocytowy/mnogi (ang. multiple myeloma / plasma cell myeloma)
MRD	Minimalna choroba resztkowa (z ang. Minimal Residual Disease)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Metaanaliza sieciowa (ang. Network Meta-Analysis)
NNH	Liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	Liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	Całkowita odpowiedź (ang. overall response)
ORR	Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ang. overall response rate)
OS	Przeżycie całkowite (ang. Overall Survival)
OSDI	Ocular Surface Disease Index
P	Pomalidomid

Pano	Panobinostat
PCd	Pomalidomid, cyklofosfamid, deksametazon
Pd	Pomalidomid + deksametazon
PD	Progresja choroby (z ang. Progressive Disease)
PF	Stan bez progresji
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. Progression-Free Survival)
PFS2	Czas do drugiej progresji choroby (z ang. 2nd progression-free survival)
PGSz	Polska Grupa Szpiczakowa
PI	Inhibitor proteasomu (ang. proteasome inhibitor)
PO	Poziom odpłatności
PP	Po progresji
PR	Częściowa odpowiedź (ang. partial response)
PRO-CTCAE	Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events
PROs	Wyniki zgłaszane przez pacjentów (ang. Patient-Reported Outcomes)
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości
PSM	Model przeżycia podzielonego (ang. Partitioned Survival Model)
PVd	Pomalidomid + bortezomib + deksametazon
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
QoL	Jakość życia (ang. Quality of Life)
R	Lenalidomid
RB	Korzyść względna (relative benefit)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rd	Lenalidomid + deksametazon
RMP	Risk Management Plan
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RR	Ryzyko względne (ang. relative risk)
RRMM	Nawrotowy i/lub oporny szpiczak mnogi (ang. relapsed/refractory multiple myeloma)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SA	Analiza wrażliwości (ang. sensitivity analysis)
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. Serious Adverse Events)
sCR	Rygorystyczna remisja całkowita (ang. stringent Complete Response)
SD	Stabilizacja choroby (ang. Stable Disease)
SD	Selineksor + deksametazon
SelVd / SVD	Selineksor + bortezomib + deksametazon
T	Talidomid
Tal	Talkwetamab
Td	Talidomid, deksametazon
Tec	Teklistamab
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
Tp	Talidomid, prednizon
TTD	Czas do przerwania leczenia (ang. time to treatment discontinuation)
TTR	Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (ang. time to treatment response)
UCZ	Urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907)

Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2025 poz. 1461, z późn. zm.)
V	Bortezomib
Vd	Bortezomib + deksametazon
VGPR	Bardzo dobra remisja częściowa (ang. Very Good Partial Remission)
VTd	Bortezomib + talidomid + deksametazon
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	Wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	7
1. Informacje o wniosku	8
2. Kluczowe informacje i wnioski	9
3. Problem decyzyjny.....	16
3.1. Technologia wnioskowana	16
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę.....	23
4. Ocena analizy klinicznej.....	25
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	25
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	25
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.1.2. Ocena badań	32
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników	33
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	34
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności.....	34
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa.....	42
5. Ocena analizy ekonomicznej.....	48
6. Ocena analizy wpływu na budżet	56
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet.....	56
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy.....	56
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	56
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	58
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej	58
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości.....	59
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	60
6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet.....	61
6.3.2. Obliczenia własne Agencji	62
7. Uwagi do zapisu programu lekowego	63
8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych	64
9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach	66
10. Źródła	67

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 07.11.2025 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1910.2025.16.PRU
PLR.4500.1911.2025.16.PRU

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Blenrep, belantamab mafodotin, 70 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiol. 6 ml, GTIN: 05901549673029
 - Blenrep, belantamab mafodotin, 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiol. 6 ml, GTIN: 05901549673012
 - Wnioskowane wskazanie:
Program lekowy B.54 „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytowego (ICD-10: C90.0)”
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
-

Grupa limitowa:

- Nowa grupa limitowa
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Blenrep, Belantamab mafodotin, 70 mg:
 - Blenrep, Belantamab mafodotin, 100 mg:
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24; Irlandia
D24 YK11

Wnioskodawca

GSK Services Sp. z o. o.
ul. Grunwaldzka 189
60-322 Poznań, Polska

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego: Blenrep (belantamab mafodotin) w ramach istniejącego programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozowego (ICD-10: C90.0)”.

Oceniana interwencja obejmuje produkt leczniczy Blenrep (belantamab mafodotin) w postaci proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (70 lub 100 mg, 1 fiol. 6 ml) stosowany w leczeniu u osób dorosłych nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego, w połączeniu z:

- bortezomibem i deksametazonem u pacjentów, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden schemat leczenia
- pomalidomidem i deksametazonem u pacjentów, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden schemat leczenia zawierający lenalidomid.

W analizach wnioskodawcy założono, że belantamab mafodotin w analizowanym wskazaniu będzie refundowany w ramach odrębnej grupy limitowej

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Blenrep (belantamab mafodotin) jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Zaproponowany mechanizm dzielenia ryzyka obejmuje:



Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa nie budzą zastrzeżeń. W opinii analityków Agencji proponowany instrument dzielenia ryzyka jest możliwy do wprowadzenia.

Komentarz analityków Agencji:



Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Blenrep

Wariant	Opakowanie	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]
Bez RSS	70 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiol. 6 ml, GTIN: 05901549673029				
Z RSS					
Bez RSS	100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiol. 6 ml, GTIN: 05901549673012				
Z RSS					

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; PO – poziom odpłatności; WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

Problem zdrowotny

ICD-10: C90 Szpiczak mnogi i nowotwory złośliwe z komórek plazmatycznych:

Szpiczak mnogi, choroba Kahlera, szpiczakowatość, nie obejmuje szpiczaka pojedynczego (C90.2).

Źródło: <https://klasyfikacje.stat.gov.pl/lcd10> (dostęp 05.01.2026)

Szpiczak plazmocytozowy nazywany także szpiczakiem mnogim (ang. *multiple myeloma* / *plasma cell myeloma*, MM) jest wieloetapową chorobą nowotworową wywodzącą się z komórek plazmatycznych. W wyniku choroby dochodzi do niekontrolowanego rozrostu plazmacytów produkujących monoklonalną immunoglobulinę lub jej fragmenty, co prowadzi do uszkodzeń narządów.

MM rozwija się w wyniku transformacji nowotworowej pojedynczej komórki plazmatycznej, co prowadzi do jej nadmiernej proliferacji i klonalnej ekspansji. Czas pomiędzy pojawieniem się pierwszych zmian genetycznych

i unieśmiertelnieniem komórki B centrum rozrodczego grudki chłonnej a wystąpieniem pełnoobjawowej choroby wynosi zwykle 20-30 lat.

Najbardziej typową manifestacją kliniczną MM są bóle kostne dotykające nawet 80% chorych w czasie rozpoznania, wywołane przez zmiany osteolityczne i patologiczne złamania kości (np. kompresyjne złamania kręgów).

Przyczyna choroby pozostaje niejasna, a ryzyko jej rozwoju zwiększają zarówno czynniki środowiskowe, jak i genetyczne. Osoby spokrewnione z chorymi mają około czterokrotnie wyższe ryzyko zachorowania.

Źródło: AWA DPL.423.1.4.2025

Zgodnie z danymi NFZ w ramach programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0)” w 2023 r. leczonych było 2 416 pacjentów, w 2024 roku 3 984 pacjentów, a w 2025 roku 3 963 pacjentów (stan na wrzesień 2025 r.).

Źródło: dane NFZ

Według ekspertów klinicznych Agencji obecna liczba chorych na szpiczaka plazmocytoowego w Polsce wynosi od 8 000 do 12 000 osób. Liczba nowych zachorowań w ciągu roku dla wskazania:

- dorośli z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym, u których zastosowano co najmniej jedną linię leczenia wynosi od **1 700 do 2 000** osób, a odsetek chorych, u których oceniana technologia **BVd** byłaby zastosowana po obcięciu jej refundacją wyniesie **5-15%**.
- dorośli z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym, u których zastosowano co najmniej jedną linię leczenia, w tym co najmniej jeden schemat leczenia zawierający lenalidomid wynosi około **1 500 do 2 000** osób, a odsetek chorych, u których oceniana technologia **BPd** byłaby zastosowana po obcięciu jej refundacją wyniesie **5-25%**.

Źródło: opinie ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję

Alternatywne technologie medyczne

Aktualnie w ramach programu lekowego B.54, u pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym, refundowane są następujące schematy:

- w 2. do 4. linii leczenia:
 - DVd (daratumumab + bortezomib + deksametazon) – u chorych bez oporności na bortezomib;
 - DRd (daratumumab + lenalidomid + deksametazon) – u chorych z odpowiednią liczbą neutrofilów;
 - KRd (karfilzomib + lenalidomid + deksametazon) – u chorych z odpowiednią liczbą neutrofilów, bez przeciwwskazań kardiologicznych;
 - Kd (karfilzomib + deksametazon) – u chorych z odpowiednią liczbą neutrofilów, bez przeciwwskazań kardiologicznych;
- od 2. linii leczenia: IRd (iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem), przy czym schemat ten wskazany jest do stosowania dla pacjentów z obecnością specyficznych aberracji cytogenetycznych z grupy wysokiego ryzyka,
- od 3. linii leczenia:
 - EloPd (elotuzumab + pomalidomid + deksametazon) – od trzeciej linii leczenia, po schematach zawierających lenalidomid i inhibitor proteasomu, u chorych z odpowiednią liczbą neutrofilów;
 - IsaPd (izatuksymab + pomalidomid + deksametazon) – od trzeciej linii leczenia, po schematach zawierających lenalidomid i inhibitor proteasomu, bez oporności na pomalidomid, u chorych z odpowiednią liczbą neutrofilów i czynnością nerek.
- od 4. linii leczenia gdy zastosowano lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anti-CD38, u chorych z odpowiednią liczbą neutrofilów:
 - Tec (teklistamab);
 - Elra (elranatamab);
 - Tal (talkwetamab).

W opinii ekspertów klinicznych Agencji następujące schematy stanowią komparatory względem ocenianej technologii: DRd, KRd, Kd, DVd, EloPd, IsaPd (schematy refundowane w ramach PL B.54.) oraz PVD (pomalidomid + bortezomib + deksametazon, schemat refundowany w ramach katalogu chemioterapii).

Wnioskodawca prawidłowo zidentyfikował jako komparatory schematy finansowane w ramach PL B.54, przy czym według wnioskodawcy schemat IRd nie stanowi komparatora względem ocenianej technologii ze względu na jego stosowanie jedynie u pacjentów z obecnością specyficznych aberracji cytogenetycznych z grupy wysokiego ryzyka. Ponadto wnioskodawca jako komparator wskazał schemat PVD finansowany aktualnie w ramach katalogu chemioterapii od drugiej linii leczenia u chorych leczonych schematem zawierającym lenalidomid.

Ostatecznie, w ramach AKL oraz AE wnioskodawcy, ze względu na możliwość wykonania porównania pośredniego jedynie dla części refundowanych schematów uwzględniono następujące komparatory: DVd, PVD oraz Kd. W odniesieniu do pozostałych komparatorów w ocenie wnioskodawcy nie było możliwe przeprowadzenie wiarygodnych porównań pośrednich.

W AWB wnioskodawcy założono, że schematy będące przedmiotem niniejszej oceny tj. BVd oraz BPd będą zastępowały następujące terapie stosowane w ramach PL B.54.: DVd, DRd, KRd, Kd, IsaPd, EloPd, Tec, Elra, Tal, a także schematy refundowane w ramach katalogu chemioterapii: PVD (pomalidomid + bortezomib + deksametazon), Vd (bortezomib + deksametazon), Pd (pomalidomid + deksametazon), Rd (lenalidomid + deksametazon).

Odnalezione wytyczne kliniczne wspominają także o następujących schematach: DCEP (deksametazon, cyklofosfamid, etopozyd, cisplatyna), PCd (pomalidomid, cyklofosfamid, deksametazon), schematy z bendamustyną: w połączeniu z Vd, Rd, Td (talidomid, deksametazon) oraz Tp (talidomid, prednizon), a także bendamustyna w monoterapii. Należy jednocześnie zauważyć, że schematy DCEP oraz PCd są wymieniane jedynie w wytycznych NCCN i są klasyfikowane jako opcje stosowane pod specjalnymi warunkami. Podobnie schematy skojarzone z bendamustyną, są traktowane jako leczenie objawowe o niewielkiej skuteczności (na podstawie wytycznych PGSz) lub rekomendowane jedynie w szczególnych sytuacjach (NCCN). Ponadto należy zaznaczyć, iż eksperci kliniczni Agencji nie wymienili ww. technologii jako komparatory dla Blenrepu.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinie:

- Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Jamroziak – Klinika Hematologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego,
- Prof. dr hab. n. med. Lidia-Usnarska-Zubkiewicz – Członek Prezydium Polskiej Grupy Szpiczakowej,
- Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski – Narodowy Instytut Onkologii Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy.

Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Ekspert kliniczny [REDAKTOWANO] wskazuje, że Blenrep charakteryzuje się toksycznością oczną co wymaga kontrolnego badania okulistycznego przed każdym podaniem leku oraz prowadzeniem terapii w ośrodku ze stałym dostępem do poradni okulistycznej.

Ekspert kliniczny prof. dr hab. n. med. Krzysztof Jamroziak w swojej opinii zwraca uwagę, że ze względu na dostępność w programie lekowym B.54 schematów DVTd w 1. linii leczenia u kandydatów do autologicznej transplantacji komórek macierzystych (ASCT) oraz DRd u pacjentów niekwalifikujących się do ASCT, chorzy, u których dojdzie do nawrotu po 1., a najpóźniej po 2. linii terapii, są zazwyczaj już ekspozycyjni - i często również oporni - na trzy kluczowe klasy leków przeciwszpiczakowych: inhibitory proteasomu (PI), leki immunomodulujące (IMiD) oraz przeciwciała anti-CD38. W takiej sytuacji rokowanie, zwłaszcza u pacjentów opornych na lenalidomid i daratumumab, jest niekorzystne, jeśli leczenie opiera się wyłącznie na kombinacjach złożonych z leków należących do tych trzech grup. Zgodnie z aktualną wiedzą oraz międzynarodowymi wytycznymi (NCCN, EHA/EMN), optymalną strategią w 2. i 3. linii leczenia dla tej populacji są nowe immunoterapie ukierunkowane na antygen BCMA, w tym terapie CAR-T (Carvykti, Abecma) oraz leczenie belantamabem mafodotin, stosowane m.in. w schematach BVd i BPd. Terapie te wykazały znaczącą i klinicznie istotną przewagę nad schematami DVd i PVD, które są obecnie finansowane w Polsce i powszechnie stosowane w tych liniach leczenia, w zakresie kluczowych punktów końcowych (głębokie odpowiedzi, eradykacja MRD, wydłużenie czasu do progresji, a w przypadku BVd również wydłużenie całkowitego przeżycia).

Ekspert wskazał też, że belantamab mafodotin wiąże się ze specyficznymi powikłaniami okulistycznymi (keratopatia, pogorszenie ostrości wzroku). Zgodnie z ChPL i projektem programu lekowego, przed podaniem każdej z pierwszych czterech dawek konieczna jest konsultacja okulistyczna (badanie ostrości wzroku i ocena w lampie szczelinowej), a kolejne wizyty są często potrzebne z uwagi na częste występowanie tych działań niepożądanych. Zapewnienie takiego nadzoru w schematach BPd i BVd może być wyzwaniem logistycznym: część dużych ośrodków ma stałą współpracę okulistyczną, natomiast w innych placówkach może to stanowić istotny problem i wymaga lokalnych rozwiązań organizacyjnych oraz edukacji.

Ekspertka kliniczna prof. dr hab. n. med. Lidia-Usnarska wskazała, iż w Blenrep w schematach BPd i BVd prawdopodobnie zastąpi schematy DVd, Kd, KRd oraz PVd. Wprowadzenie finansowania leku Blenrep nie spowoduje zwiększenia liczby pacjentów leczonych z powodu szpiczaka opornego/nawrotowego. Ponadto, sytuację pacjentów mogłoby poprawić zwiększenie dostępności do terapii o nowych mechanizmach działania we wcześniejszych liniach leczenia. Wyniki badań DREAMM uzasadniają przesunięcie terapii celowanych w antygen BCMA (takich jak belantamab mafodotin) do wcześniejszych linii leczenia (tj. już od 2. linii, po pierwszej progresji).

W opinii eksperta klinicznego prof. dr hab. n. med. Jana Walewskiego lek Blenrep wykazuje ograniczoną skuteczność oraz działania niepożądane tj. infekcje, zdarzenia kostne, pancytopenie, neuropatie obwodowe. Jednakże wdrożenie wnioskowanej technologii stanowi rozwiązanie związane z systemem ochrony zdrowia, które może poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W ramach AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki 2 badań rejestracyjnych: badania DREAMM-7 porównującego BVd vs DVd w populacji chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których zastosowano co najmniej jedną linię leczenia oraz stwierdzono progresję choroby podczas lub w trakcie ostatniej terapii, oraz badania DREAMM-8 porównującego BPd vs PVd w populacji chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których zastosowano co najmniej jedną linię leczenia, w tym lenalidomid, oraz stwierdzono progresję choroby podczas lub w trakcie ostatniej terapii.

Ponadto w ramach AKL wnioskodawcy przeprowadzono porównanie pośrednie skuteczności leczenia ze schematami Kd oraz PVd, metodą metaanalizy sieciowej NMA.

W badaniu DREAMM-7 (BVd vs DVd) wykazano IS, mniejsze o 59%, ryzyko wystąpienia progresji choroby w porównaniu z grupą kontrolną [HR=0,41 (95%CI: 0,31; 0,53)] przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 28,2 miesiąca. IS różnicę wykazano także dla przeżycia wolnego od progresji choroby podczas kolejnej linii leczenia (PFS2), gdzie odnotowano redukcję ryzyka wystąpienia progresji lub zgonu o 41% w grupie ocenianej interwencji w porównaniu z grupą kontrolną [HR=0,59 (95%CI: 0,45; 0,77)].

Dla punktu końcowego OS istotną statystycznie różnicę wykazano dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 39,4 miesiąca (dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 28,2 mies. wynik nie był istotny statystycznie). U pacjentów leczonych schematem BVd odnotowano mniejsze o 42% ryzyko zgonu w porównaniu z grupą kontrolną [HR=0,58 (95%CI: 0,43; 0,79)].

W zakresie jakości życia w żadnej z analizowanych domen kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-MY20 nie wykazano IS różnicy w prawdopodobieństwie wystąpienia znaczącej (meaningful) poprawy lub pogorszenia między grupami. W ocenie za pomocą skali PRO-CTCAE największe różnice w nasileniu objawów zdarzeń niepożądanych odnotowano dla niewyraźnego widzenia.

W badaniu DREAMM-8 (BPd vs PVd) wykazano IS, mniejsze o 48%, ryzyko wystąpienia progresji choroby w porównaniu z grupą kontrolną [HR=0,52 (95%CI: 0,37; 0,73)] przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 21,8 miesiąca.

Dla punktu końcowego OS w medianie okresu obserwacji wynoszącej 21,8 miesiąca nie wykazano IS różnicy w przeżyciu całkowitym pacjentów z grupy ocenianej interwencji vs grupa kontrolna. Dojrzałość danych OS z tego okresu obserwacji wynosiła 35%.

W badaniu DREAMM 8 jakość życia i zgłaszane przez pacjentów objawy oceniano przy użyciu kwestionariuszy EORTC QLQ C30 i EQ 5D oraz narzędzi PRO CTCAE, FACT GP5 i OSDI. Największy negatywny wpływ na jakość życia (m.in. GHS/QL, funkcjonowanie społeczne i fizyczne, EQ 5D VAS) wiązał się ze zmęczeniem i zmniejszonym apetytem, przy czym zmiany względem wartości wyjściowych w domenach EORTC QLQ C30/QLQ MY20 pozostawały ogólnie stabilne w obu ramionach. W PRO CTCAE większość pacjentów zgłaszała brak objawów lub objawy łagodne/umiarkowane, jednak w grupie BPd częściej raportowano niewyraźne widzenie o nasileniu umiarkowanym do bardzo ciężkiego. W OSDI istotne pogorszenie funkcji wzrokowych ($\geq 12,5$ pkt) wystąpiło u 73% pacjentów w grupie BPd, przy czym u 92% odnotowano poprawę po medianie 57 dni, a u 89% całkowite ustąpienie objawów.

Porównania pośrednie

Porównania pośredniego skuteczności leczenia schematem BVd ze schematami Kd oraz PVd, metodą metaanalizy sieciowej NMA.

W wariancie analizy, w którym uwzględniono maksymalny okres obserwacji, ryzyko progresji lub zgonu wśród pacjentów leczonych schematem BVd było IS niższe o 73% w porównaniu z terapią schematem Kd [HR=0,27 (0,19; 0,40)] oraz o 74% w porównaniu z terapią schematem PVd [HR=0,26 (0,18; 0,38)].

Zarówno stosując korygowane o cross-over i nie korygowane dane z badania OPTIMISMM, a także przy wykorzystaniu uaktualnionych danych z badania LEPUS, porównanie pośrednie ocenianej interwencji ze schematami Kd i PVd wykazało IS redukcję ryzyka zgonu. W wariancie skorygowanym, ryzyko zgonu wśród pacjentów leczonych BVd było o około połowę niższe zarówno w porównaniu z leczeniem schematem Kd [HR=0,53 (0,35; 0,80)], jak i w porównaniu z leczeniem schematem PVd [HR=0,53 (0,35; 0,81)].

Porównania pośredniego skuteczności leczenia schematem BPd ze schematami Kd oraz DVd, metodą metaanalizy sieciowej NMA.

W wariancie analizy, w którym uwzględniono maksymalny okres obserwacji, ryzyko progresji lub zgonu wśród pacjentów leczonych schematem BPd było IS niższe o 61% w porównaniu z terapią schematem Kd [HR=0,39 (0,24; 0,64)]. W żadnym z wariantów analizy nie wykazano jednak IS różnicy w zakresie PFS dla porównania ocenianej interwencji z terapią schematem DVd. Warianty przeprowadzonej analizy wrażliwości obejmowały uwzględnienie danych z analiz głównych/końcowych, oporność na lenalidomid oraz wcześniejszą tylko 1 linię leczenia.

W żadnym z wariantów analizy nie wykazano także IS różnicy w zakresie przeżycia całkowitego dla porównania pośredniego ocenianej interwencji z terapią schematem Kd. Z uwagi na brak wyniku OS wśród chorych otrzymujących wcześniej leczenie lenalidomidem z badań CASTOR oraz LEPUS, wiarygodności porównania ocenianej interwencji względem schematu DVd jest ograniczona.

Analiza bezpieczeństwa

DREAMM-7 i DREAMM-8

Wyniki analizy bezpieczeństwa w porównaniu BVd vs DVd przedstawiono dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 39,4 miesiąca. Wystąpienie zdarzeń niepożądanych jakiegokolwiek stopnia nasilenia, w badaniu DREAMM-7, odnotowano u wszystkich jego uczestników, zarówno w grupie ocenianej interwencji, jak i w grupie kontrolnej. Częstość występowania wszystkich wyróżnionych kategorii AEs, poza SAEs skutkujących zgonem, była istotnie wyższa grupie pacjentów leczonych schematem BVd w porównaniu do grupy kontrolnej. Najwyższe ryzyko odnotowano dla związanych z leczeniem AEs prowadzących do trwałego zakończenia jakiegokolwiek leczenia [RR=1,89 (95%CI: 1,31; 2,72)].

Z uwagi na częstsze występowanie AEs ocznych podczas terapii BVd, w grupie pacjentów z prawidłowym widzeniem na początku badania, raportowano również informacje na temat pogorszenia najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA, z ang. best corrected visual acuity).

Wystąpienie zdarzeń niepożądanych jakiegokolwiek stopnia nasilenia, w badaniu DREAMM-8, odnotowano u ~99% pacjentów z grupy ocenianej interwencji oraz 97% pacjentów z grupy kontrolnej. IS różnicę na niekorzyść leczenia schematem BPd wykazano dla AEs 3/4 stopnia nasilenia, AEs prowadzących do przerwania/opóźnienia dawkowania oraz ciężkich AEs. Najwyższe ryzyko odnotowano dla ciężkich AEs [RR=1,44 (95%CI: 1,17; 1,76)].

Wśród AEs występujących u ≥30% chorych w którejkolwiek z grup, IS różnice na niekorzyść BPd wykazano dla wszystkich raportowanych AEs ocznych.

Wśród AEs klinicznego zainteresowania raportowanych ogółem, IS różnice na niekorzyść BPd wykazano dla wystąpienia trombocytopenii + obniżonej liczby płytek krwi, neutropenii oraz zakażeń. Wśród AEs klinicznego

zainteresowania 3-4 stopnia nasilenia, IS różnice na niekorzyść BPd utrzymały się dla wystąpienia neutropenii i zakażeń.

Porównanie pośrednie

W porównaniu pośrednim bezpieczeństwa leczenia schematem BVd vs Kd i PVd za pomocą metaanalizy sieciowej NMA, IS na niekorzyść BVd wykazano jedynie względem terapii schematem Kd. IS różnice na niekorzyść BVd wykazano zarówno dla AEs 3-4 stopnia [OR=6,32 (2,87; 14,34)], jak i dla SAEs [OR=1,76 (2,87; 14,34)].

W porównaniu pośrednim bezpieczeństwa leczenia schematem BPd vs Kd i DVd za pomocą metaanalizy sieciowej NMA, IS na niekorzyść BPd wykazano dla AEs 3-4 stopnia oraz SAEs, zarówno w porównaniu do leczenia schematem Kd, jak i DVd.

Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy została przeprowadzona techniką analizy kosztów-użyteczności w horyzoncie dożywotnim.

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono porównanie stosowania schematu BVd oraz BPd ze schematami:

- DVd – od 2. do 4. linii leczenia u chorych bez oporności na bortezomib;
- PVd – od 2. linii leczenia u chorych leczonych schematem zawierającym lenalidomid;
- Kd – finansowany począwszy 2. do 4. linii leczenia.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie BVd w miejsce Kd, DVd oraz PVd jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR w wariancie z RSS dla porównania BVd vs Kd wyniósł [redacted], dla porównania BVd vs DVd wyniósł [redacted] oraz dla porównania BVd vs PVd wyniósł [redacted].

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie BPd w miejsce Kd, DVd oraz PVd jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR w wariancie z RSS dla porównania BPd vs Kd wyniósł [redacted], dla porównania BPd vs PVd wyniósł [redacted] oraz dla porównania BPd z DVd wyniósł [redacted].

W związku z przedstawionymi przez wnioskodawcę badaniami RCT (DREAMM-7 i DREAMM-8) wykazującymi przewagę BVd nad DVd oraz BPd nad PVd w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na budżet wnioskodawcy przeprowadzono dla 2-letniego horyzontu czasowego, uwzględniając perspektywę płatnika publicznego.

W analizie założono, że schematy będące przedmiotem niniejszej oceny tj. BelaVd oraz BelaPd będą zastępowały następujące terapie stosowane w ramach PL B.54.: DVd, DRd, KRd, Kd, IsaPd, EloPd, Tec, Elra, Tal, a także schematy refundowane w ramach katalogu chemioterapii: PVd, Vd, Pd, Rd.

Oszacowania liczebności populacji docelowej w scenariuszu nowym w wariancie podstawowym analizy wnioskodawcy wskazują na liczbę pacjentów, stosujących BVd wynoszącą [redacted] w 1. roku oraz [redacted] w 2. roku, a także stosujących BPd wynoszącą [redacted] w 1. roku oraz [redacted] w 2. roku. Wielkości populacji docelowej dla leku Blenrep oszacowana na podstawie opinii ekspertów klinicznych Agencji są zbliżone do wielkości populacji docelowej oszacowanej w ramach analiz wnioskodawcy. Według obliczeń własnych Agencji na podstawie poszczególnych opinii ekspertów klinicznych, populacja docelowa dla schematu **BVd** wyniesie od 85 do 255 osób, natomiast dla schematu **BPd** od 75 do 400 osób.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariancie podstawowym, całkowite wydatki płatnika publicznego po wprowadzeniu leku Blenrep do refundacji [redacted] w pierwszych dwóch latach refundacji w wariancie z RSS oraz o 218,8 mln zł oraz 601,8 mln zł w wariancie bez RSS.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 pozytywne, warunkowe rekomendacje CDA-AMC 2025 dla dwóch odrębnych wskazań, przy czym w obu przypadkach refundacja Blenrepu w schematach BVd lub BPd była uzależniona od obniżenia ceny leku. CDA-AMC wskazało również ograniczenia populacyjne: dla BVd nie rekomendowano refundacji u pacjentów po terapii anty-BCMA z nietolerancją lub opornością na bortezomib, a dla BPd – u pacjentów wcześniej leczonych anty-BCMA lub pomalidomidem.

Dodatkowo zidentyfikowano 2 projekty (drafty) rekomendacji NICE 2026: dla BPd (finalizacja planowana na 26.02.2026) oraz dla BVd (finalizacja planowana na 08.04.2026). W drafcie NICE dla BPd podkreślono istotną niepewność danych klinicznych i modelu ekonomicznego, co uniemożliwiło ocenę efektywności kosztowej i skutkowało brakiem rekomendacji finansowania. W drafcie NICE dla BVd wskazano możliwość stosowania u dorosłych po wyłącznie 1 linii z lenalidomidem przy oporności lub nietolerancji lenalidomidu, z zastrzeżeniem warunków uzgodnionych z firmą; ICUR dla BVd vs DVd mieścił się w zakresie akceptowalnym dla NHS, natomiast dla porównań z SelVd i KRd przekraczał próg opłacalności.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 2. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Blenrep (belantamab mafodotin), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji: 70 mg, 1 fiol. 6 ml, GTIN: 05901549673029 100 mg, 1 fiol. 6 ml, GTIN: 05901549673012
Kod ATC	L01FX15
Droga podania	infuzja dożylna po rekonstytucji i rozcieńczeniu
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Belantamab mafodotin jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1 kappa skoniugowanym z produktem cytotoksycznym mcMMAF. Belantamab mafodotin wiąże się z antygenem dojrzewania komórek B (B cell maturation antigen, BCMA) na powierzchni komórki i szybko ulega internalizacji. Wewnątrz komórki nowotworowej uwalniany jest produkt cytotoksyczny (cys-mcMMAF), który zakłóca funkcjonowanie sieci mikrotubul, prowadząc do zatrzymania cyklu komórkowego i do apoptozy. Przeciwciało zwiększa również rekrutację i aktywację komórek efektorowych, zabija komórki guza poprzez zależną od przeciwciała cytotoksyczność komórkową i fagocytozę. Apoptozie indukowanej przez belantamab mafodotin towarzyszą markery immunogennej śmierci komórki, które mogą wspomagać adaptacyjną odpowiedź immunologiczną na komórki nowotworu
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Ogólne kryteria kwalifikacji - wiek 18 lat i powyżej; - stan sprawności 0-2 według skali ECOG – za wyjątkiem terapii Tec; - rozpoznanie szpiczaka plazmocytoowego; - brak przeciwwskazań do stosowania leku/leków (składowych wybranego schematu leczenia) zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego; - brak nadwrażliwości na lek lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku; - wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; - zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z odpowiednią, aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; - nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń; - nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną/aktualne Charakterystyki Produktu Leczniczego; - adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii. Szczegółowe kryteria kwalifikacji Pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym: Schemat BelaPd (belantamab mafodotin w skojarzeniu z pomalidomidem i deksamezanem) - stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia szpiczaka plazmocytoowego, w tym zawierającą lenalidomid, - w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby albo chory jest oporny na ostatnią linię leczenia. Schemat BelaVd (belantamab mafodotin w skojarzeniu z bortezomibem i deksamezanem) - stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia szpiczaka plazmocytoowego. - w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby albo chory jest oporny na ostatnią linię leczenia.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EU/1/25/1948/001 EU/1/25/1948/002 Data rejestracji produktu Blenrep w schematach BelaPd oraz BelaVd we wnioskowanym wskazaniu 23.07.2025 r. (UE)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie u osób dorosłych nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego: - w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem u pacjentów, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden schemat leczenia; - w połączeniu z pomalidomidem i deksametazonem u pacjentów, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden schemat leczenia zawierający lenalidomid.
Status leku sierociego	Nie

Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu 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 oraz podejmowanie wymaganych działań i interwencji z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP (ang. <i>Risk Management Plan</i>) W ramach dokumentu ChPL określono także szczegółowo „Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka”, w ramach których zawarto m.in. informację, że „Przed wprowadzeniem produktu Blenrep do obrotu w każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić z właściwym organem krajowym treść i format materiałów edukacyjnych, w tym nośniki informacyjne, sposoby dystrybucji i wszelkie inne aspekty programu (...)”. „Materiały edukacyjne dla pracowników ochrony zdrowia zawierają następujące kluczowe informacje: Szczegółowe informacje na temat wpływu belantamabu mafodotinu na oczy, w tym właściwa klasyfikacja”.
---------------------------------------	--

Źródło: ChPL Blenrep, Załącznik B.54. Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK): <https://ptok.pl/>;
- Polska Grupa Szpiczakowa (PGSz): <https://hematoonkologia.pl/polska-grupa-szpiczakowa>;
- Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO): <https://pto.med.pl/>;
- Polska Unia Onkologii (PUO): <http://www.puo.pl/>;
- European Society for Medical Oncology (ESMO): <https://www.esmo.org/>;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN): <https://www.nccn.org/home>;
- American Society of Clinical Oncology (ASCO): <https://beta.asco.org/>;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE): <https://www.nice.org.uk/>;
- National Cancer Institute (NIH): <https://www.cancer.gov/>;
- Medical Scientific Advisory Group (MSAG): <https://myeloma.org.au/>;
- Guidelines International Network (GIN): <https://guidelines.ebmportal.com/>;
- Guideline Central: <https://www.guidelinecentral.com/>;

Korzystano również z wyszukiwarki Google.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 05.01.2026 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *szpiczak plazmocytoowy/plasma cell myeloma, szpiczak mnogi/multiple myeloma*.

Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych od 2025 r., w związku z niedawną rejestracją ocenianej interwencji (23.07.2025 r.).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 dokumenty, zawierających rekomendacje dotyczące terapii opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego u pacjentów, u których zastosowano co najmniej jedną linię leczenia – BSH 2025, PGSz 2025, NCCN 2025, EHA 2025. W wytycznych BSH 2025 wskazano, że w leczeniu nawrotowego i/lub opornego szpiczaka plazmocytoowego (ang. *relapsed/refractory multiple myeloma, RRMM*) należy rozważyć belantamab mafodotin z odpowiednim monitorowaniem okulistycznym, w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem lub pomalidomidem i deksametazonem. Wytyczne PGSz 2025 wspominają o spodziewanej rejestracji belantamabu w schematach BelaVd i BelaPd, oraz wskazują, że stanowią one obiecującą alternatywę dla pacjentów opornych na lenalidomid oraz daratumumab. W wytycznych NCCN 2025 schemat BelaVd został wymieniony jako inny zalecany schemat leczenia, po dwóch wcześniejszych terapiach obejmujących IMiD i PI. Wytyczne EHA 2025 rekomendują schematy z belantamabem (BelaPd i BelaVd), szczególnie u pacjentów opornych na lenalidomid, bortezomib lub daratumumab, w tym u chorych wykazujących oporność na więcej niż jeden z tych leków.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje															
BSH 2025 (Wielka Brytania)	Leczenie nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego - Leki immunomodulujące (IMiD) i inhibitory proteasomu (PI): - Schematy trójkowe są zalecane zamiast dwulekowych, jeżeli są dobrze tolerowane przez pacjenta (1A). - Zasadniczo zaleca się stosowanie schematu PI–IMiD–steroid, np.: karfilzomib–lenalidomid–deksametazon, icksazomib–lenalidomid–deksametazon, pomalidomid–bortezomib–deksametazon (1A). Gdy któryś z tych schematów jest niedostępny lub klinicznie nieodpowiedni, należy rozważyć PI–alkilator–steroid lub IMiD–alkilator–steroid (2B). - Jeśli stosuje się dwulekowy schemat oparty na PI, karfilzomib–deksametazon jest preferowany względem bortezomib–deksametazon (1A). - Jeśli stosuje się dwulekowy schemat oparty na IMiD, opcjami są lenalidomid–deksametazon oraz pomalidomid–deksametazon (1B). - Daratumumab jest zalecany w skojarzeniu z: lenalidomidem i deksametazonem (1A), bortezomibem i deksametazonem (1A), pomalidomidem i deksametazonem (1A), karfilzomibem i deksametazonem (1A). - Monoterapia daratumumabem jest zalecana w leczeniu nawrotowego szpiczaka, jeśli terapia skojarzona jest niedostępna lub nieodpowiednia (2B). - Isatuksymab jest zalecany w skojarzeniu z: pomalidomidem i deksametazonem (1A), karfilzomibem i deksametazonem (1A). - Panobinostat w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem jest zalecany w leczeniu nawrotowego szpiczaka, jeśli inne trójkowe schematy oparte na bortezomibie są niedostępne lub nieodpowiednie (2A). Można rozważyć dodanie talidomidu do tego schematu (2B). - Należy rozważyć chemioterapię opartą na alkilatorach (cyklofosfamid, melfalan lub bendamustyna) w skojarzeniu z kortykosteroidami oraz IMiD lub inhibitorami proteasomu, z odpowiednimi modyfikacjami dawek w przypadku mielosupresji (2B). - Należy rozważyć schematy oparte na idarubicynie jako opcję doustną, jeśli inne schematy nieantracyklinowe są niedostępne lub nieodpowiednie (2C). - Należy rozważyć wielolekową chemioterapię infuzyjną u pacjentów opornych na IMiD i inhibitory proteasomu (2C). - W leczeniu RRMM należy rozważyć belantamab mafodotin z odpowiednim monitorowaniem okulistycznym w skojarzeniu z: bortezomibem i deksametazonem (1A), pomalidomidem i deksametazonem (1A). - U pacjentów z RRMM po ekspozycji na trzy klasy leków należy rozważyć: elranatamab z odpowiednim leczeniem wspomagającym (1B), teclistamab z odpowiednim leczeniem wspomagającym (1B), talkwetamab z odpowiednim leczeniem wspomagającym (1B), ide-cel (idekabtagen vicleucel) przy starannej kwalifikacji pacjenta (1B), cilta-cel (ciltakabtagen autoleucel) przy starannej kwalifikacji pacjenta (1B). - Wenetoklaks jest opcją leczenia RRMM z aberracją t(11;14) przy odpowiedniej profilaktyce zakażeń (2B). - Selineksor w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem jest opcją w nawrotowym szpiczaku (2B). - Selineksor z deksametazonem jest opcją w leczeniu penta-opornego szpiczaka (2B). Opcje leczenia w zależności od liczby wcześniejszych terapii: <table><tr><th></th><th>Pacjenci oporni na lenalidomid + brak wcześniejszego leczenia bortezomibem/ wrażliwi na bortezomib</th><th>Pacjenci oporni na bortezomib + brak wcześniejszego leczenia lenalidomidem/ wrażliwi na lenalidomid</th><th>Pacjenci oporni na lenalidomid i bortezomib</th><th>Po ekspozycji na trzy klasy leków</th></tr><tr><td>Preferowane</td><td>Bela-Pd Bela-Vd Dara-Vd Dara-Pd Dara-Kd Isa-Kd Isa-Pd</td><td>Bela-Pd Dara-Rd Elo-Rd Isa-Pd KRd</td><td>Bela-Pd Dara-Pd Isa-Pd Isa-Kd</td><td>Bela-Pd Cilta-cel Elra Ide-cel Tal Tec</td></tr><tr><td>Alternatywne</td><td>CVd Elo-Pd Kd PVd Sel-Vd Vd</td><td>CRd Ixa-Rd Rd</td><td>Leki alkilujące ± tal CPd Dara Elo-Pd Kd Pano-Vd Pano-VTd</td><td>Leki alkilujące ± tal Dara-Kd Elo-Pd Pano-Vd Sel-d</td></tr></table>		Pacjenci oporni na lenalidomid + brak wcześniejszego leczenia bortezomibem/ wrażliwi na bortezomib	Pacjenci oporni na bortezomib + brak wcześniejszego leczenia lenalidomidem/ wrażliwi na lenalidomid	Pacjenci oporni na lenalidomid i bortezomib	Po ekspozycji na trzy klasy leków	Preferowane	Bela-Pd Bela-Vd Dara-Vd Dara-Pd Dara-Kd Isa-Kd Isa-Pd	Bela-Pd Dara-Rd Elo-Rd Isa-Pd KRd	Bela-Pd Dara-Pd Isa-Pd Isa-Kd	Bela-Pd Cilta-cel Elra Ide-cel Tal Tec	Alternatywne	CVd Elo-Pd Kd PVd Sel-Vd Vd	CRd Ixa-Rd Rd	Leki alkilujące ± tal CPd Dara Elo-Pd Kd Pano-Vd Pano-VTd	Leki alkilujące ± tal Dara-Kd Elo-Pd Pano-Vd Sel-d
		Pacjenci oporni na lenalidomid + brak wcześniejszego leczenia bortezomibem/ wrażliwi na bortezomib	Pacjenci oporni na bortezomib + brak wcześniejszego leczenia lenalidomidem/ wrażliwi na lenalidomid	Pacjenci oporni na lenalidomid i bortezomib	Po ekspozycji na trzy klasy leków											
Preferowane	Bela-Pd Bela-Vd Dara-Vd Dara-Pd Dara-Kd Isa-Kd Isa-Pd	Bela-Pd Dara-Rd Elo-Rd Isa-Pd KRd	Bela-Pd Dara-Pd Isa-Pd Isa-Kd	Bela-Pd Cilta-cel Elra Ide-cel Tal Tec												
Alternatywne	CVd Elo-Pd Kd PVd Sel-Vd Vd	CRd Ixa-Rd Rd	Leki alkilujące ± tal CPd Dara Elo-Pd Kd Pano-Vd Pano-VTd	Leki alkilujące ± tal Dara-Kd Elo-Pd Pano-Vd Sel-d												
<u>Jakość dowodów:</u> A – wysoka, B – umiarkowana, C – niska, D – bardzo niska. <u>Sila rekomendacji:</u> 1 – silne zalecenie, 2 – słabe / warunkowe zalecenie.																

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PGSz 2025 (Polska)	Leczenie postaci opornych i nawrotowych <u>Do preferowanych opcji terapii chorych opornych na lenalidomid należą:</u> • pomalidomid/ bortezomib/ deksametazon (PVd), • daratumumab/ bortezomib/ deksametazon (DVd), • karfilzomib/ deksametazon (Kd). Terapie trójlekowe złożone z przeciwciała anti-CD38 (izatuksymab lub daratumumab) oraz terapii Kd: IsaKd i DKd wykazują wyższą skuteczność niż wymienione terapie: PVd, DVd oraz Kd i są terapiami rekomendowanymi jako pierwszy wybór dla chorych leczonych w sytuacji oporności na lenalidomid. W wytycznych wskazano, że belantamab mafodotin został czasowo wycofany z rynku z powodu braku przewagi nad pomalidomidem z deksametazonem w monoterapii w badaniu DREAMM-3, natomiast spodziewana jest jego ponowna rejestracja w dwóch skutecznych schematach, tj. BVd (belantamab, bortezomib, deksametazon) na podstawie wyników badania DREAMM-7 oraz BPd (belantamab, pomalidomid, deksametazon) w oparciu o badanie DREAMM-8. Obecnie żaden z wymienionych schematów – DKd, Isa-Kd, cilta-cel, BelaVd ani BelaPd – nie jest dostępny w ramach refundacji. Najsukuteczniejszą terapią jest cilta-cel (cilta-cel autoleucel), <u>jedną z preferowanych opcji u pacjentów opornych na lenalidomid</u>, która została zarejestrowana od drugiej linii leczenia u chorych na szpiczaka plazmocytozy, U pacjentów, u których wcześniej nie stosowano bortezomibu lub stosowanie bortezomibu jest zasadne ze względu na długotrwały efekt, opcją jest rozważenie ponownej terapii z powtórą transplantacją autologiczną. <u>W przypadku pierwszej wznowy/progresji u chorych nieleczonych wcześniej lenalidomidem lub tych, którzy nie są oporni na lenalidomid, należy rozważyć według poniższej kolejności:</u> • DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon), • KRd (karfilzomib 27 mg/m², lenalidomid, deksametazon). W dalszej kolejności: • IRd (iksazomib, lenalidomid, deksametazon), • EloRd (elotuzumab, lenalidomid, deksametazon). Do obiecujących terapii, stanowiących alternatywę dla pacjentów opornych na lenalidomid oraz daratumumab są schematy: belantamab/ bortezomib/ deksametazon (BelaVd) oraz belantamab/ pomalidomid/ deksametazon (BelaPd). <u>W przypadkach wznowy lub progresji po co najmniej dwóch liniach leczenia, dostępne są terapie:</u> • Pd (pomalidomid, deksametazon), zarejestrowany u chorych, u których stosowano wcześniej co najmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący, • Rekomenduje się stosowanie na tym etapie także terapii KD (+/-Isa/Dara), BelaVd, BelaPd oraz CAR-T, bądź przy zasadności powtórzenia leczenia bortezomibem (brak istotnej toksyczności oraz brak oporności), chemioterapii Vd lub DVd. Od trzeciej linii leczenia dostępna jest również druga terapia CAR-T - ide-cel (idecabtagene vicleucel), • Bendamustyna, która jest wskazana zarówno w leczeniu chorych, u których nie można zastosować talidomidu lub bortezomibu w skojarzeniu z powodu polineuropatii, ale także w schematach dla opornych/nawrotowych postaci w skojarzeniu z talidomidem (BTD – bendamustyna, talidomid, deksametazon / BTP – bendamustyna, talidomid, prednizon) lub z bortezomibem (BBD – bendamustyna, bortezomib, deksametazon). - Terapia o niewielkiej skuteczności, traktowana jest jako leczenie objawowe, • U chorych z grupy wysokiego ryzyka cytogenetycznego lub potwierdzoną klinicznie opornością na leczenie (np. nieskuteczność wcześniejszego leczenia z wykorzystaniem autotransplantacji) i w dobrym stanie biologicznym, należy rozważyć przeszczepienie allogeniczne, • Krótkotrwałą stabilizację aktywnej choroby u młodych chorych, z perspektywą konsolidacji odpowiedzi przy użyciu transplantacji autologicznej lub allogenicznej, można uzyskać, stosując terapię DT-PACE. Należy jednak pamiętać o wysokiej toksyczności tej formy leczenia. <u>U pacjentów ze szpiczakiem leczonym więcej niż trzema liniami leczenia rekomenduje się:</u> • wspomniane powyżej terapie CAR-T oraz przeciwciała dwuswoiste, • teclistamab, • Elranatamab, • Talkwetamab, • linwoseltamab - • bispecyficzne przeciwciała anti-BCMA x CD3, • Selineksor, który został zarejestrowany do stosowania z deksametazonem (SD) u chorych ze szpiczakiem leczonych wcześniej czterema liniami terapii oraz wraz z bortezomibem (SVD) u chorych leczonych wcześniej co najmniej dwiema liniami. <u>Poziom dowodów i siła rekomendacji:</u> brak informacji.
NCCN 2025 (USA)	Terapie preferowane dla pacjentów po 1-3 liniach leczenia MM z niepowodzeniem/ opornością na leczenie <u>Leczenie preferowane u pacjentów opornych na lenalidomid:</u> • daratumumab/ bortezomib/ deksametazon (DVd) – kategoria 1.,

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• daratumumab/ karfilzomib/ deksametazon (DKd) – kategoria 1, • izatuksymab/ karfilzomib/ deksametazon (IsaKd) – kategoria 1, • pomalidomid/ bortezomib/ deksametazon (PVd) – kategoria 1, • karfilzomib/ pomalidomid/ deksametazon (KPd) – kategoria 2A. Po 1 wcześniejszej terapii zawierającej lenalidomid oraz PI: • daratumumab/ pomalidomid/ deksametazon (DPd) – kategoria 1. Po 2 wcześniejszych terapiach zawierających lenalidomid oraz PI: • izatuksymab/ pomalidomid/ deksametazon (IsaPd) – kategoria 1, • elotuzumab/ pomalidomid/ deksametazon (EloPd) – kategoria 2A. Po 2 wcześniejszych terapiach obejmujących IMiD i PI oraz z progresją choroby podczas lub w ciągu 60 dni od zakończenia ostatniej terapii: • Iksazomib/ Pomalidomid/ Deksametazon. <u>Leczenie preferowane u pacjentów opornych na anty-CD38:</u> • Karfilzomib/ Lenalidomid/ Deksametazon - kategoria 1, • Karfilzomib/ Pomalidomid/ Deksametazon, • Pomalidomid/ Bortezomib/ Deksametazon - kategoria 1. Po 2 wcześniejszych terapiach obejmujących lenalidomid i inhibitor proteasomu (PI): • Elotuzumab/ Pomalidomid/ Deksametazon. Po 2 wcześniejszych terapiach obejmujących IMiD i PI oraz z progresją choroby podczas lub w ciągu 60 dni od zakończenia ostatniej terapii: • Iksazomib/ Pomalidomid/ Deksametazon. <u>Leczenie preferowane u pacjentów opornych na bortezomib:</u> • Karfilzomib/ Lenalidomid/ Deksametazon - kategoria 1, • Daratumumab/ Karfilzomib/ Deksametazon - kategoria 1, • Daratumumab/ Lenalidomid/ Deksametazon - kategoria 1, • Izatuksymab-irfc/ Karfilzomib/ Deksametazon - kategoria 1, • Karfilzomib/ Pomalidomid/ Deksametazon. Po jednej wcześniejszej terapii obejmującej lenalidomid i PI: • Daratumumab/ Pomalidomid/ Deksametazon - kategoria 1. Po dwóch wcześniejszych terapiach obejmujących lenalidomid i PI: • Izatuksymab-irfc/ Pomalidomid/ Deksametazon - kategoria 1, • Elotuzumab/ Pomalidomid/ Deksametazon. <u>Leczenie preferowane - terapie CAR-T</u> Po pierwszej linii leczenia zawierającej IMiD oraz PI oraz oporność na lenalidomid: • ciltakabtagen autoleucl – kategoria 1. Po 2 wcześniejszych liniach leczenia, zawierających IMiD, anty-CD38 i PI: • idekabtagen vicleucl – kategoria 1. <u>Inne zalecane schematy leczenia:</u> • Elotuzumab/ Lenalidomid/ Deksametazon – kategoria 1, • Iksazomib/ Lenalidomid/ Deksametazon – kategoria 1, • Selineksor/ Bortezomib/ Deksametazon, • Bortezomib/ Cyklofosfamid/ Deksametazon, • Bortezomib/ Lenalidomid/ Deksametazon, • Karfilzomib/ Cyklofosfamid/ Deksametazon, • Daratumumab/ Cyklofosfamid/ Bortezomib/ Deksametazon, • Daratumumab/ Karfilzomib/ Pomalidomid/ Deksametazon, • Elotuzumab/ Bortezomib/ Deksametazon, • Iksazomib/ Cyklofosfamid/ Deksametazon, • Lenalidomid/ Cyklofosfamid/ Deksametazon. Po dwóch wcześniejszych terapiach obejmujących IMiD i PI: • Belantamab mafodotin-blmf/ Bortezomib/ Deksametazon – kategoria 1. Po dwóch wcześniejszych terapiach obejmujących IMiD i PI oraz z progresją choroby podczas lub w ciągu 60 dni od zakończenia ostatniej terapii: • Pomalidomid/ Cyklofosfamid/ Deksametazon – kategoria 1. <u>Schematy przydatne w szczególnych sytuacjach:</u> • Bortezomib/ Deksametazon – kategoria 1, • Bortezomib/ Doksorubicyna liposomalna/ Deksametazon – kategoria 1, • Lenalidomid/ Deksametazon – kategoria 1, • Karfilzomib/ Cyklofosfamid/ Talidomid/ Deksametazon, • Karfilzomib/ Deksametazon – kategoria 1, • Selineksor/ Karfilzomib/ Deksametazon, • Selineksor/ Daratumumab/ Deksametazon,

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- Wenetoklaks/ Deksametazon ± Daratumumab lub PI – tylko u pacjentów z t(11;14). Po dwóch wcześniejszych terapiach obejmujących IMiD i PI oraz z progresją choroby podczas lub w ciągu 60 dni od zakończenia ostatniej terapii: - Pomalidomid/ Deksametazon – kategoria 1, - Selineksor/ Pomalidomid/ Deksametazon. Leczenie agresywnej postaci szpiczaka mnogiego: - Deksametazon/ Cyklofosfamid/ Etopozyd/ Cisplatyna (DCEP), - Deksametazon/ Talidomid/ Cisplatyna/ Dokсорubicyna/ Cyklofosfamid/ Etopozyd (DT-PACE) ± Bortezomib (VTD-PACE). Po ≥3 wcześniejszych terapiach obejmujących PI i IMiD lub w przypadku oporności na PI i IMiD: - Daratumumab. <i>Sila rekomendacji: kategoria 1 – w oparciu o wysokiej jakości dowody naukowe (co najmniej 1 RCT, trzeciej fazy lub metaanaliza wysokiej jakości); kategoria 2A – w oparciu o dowody o niższym poziomie wiarygodności)</i> <i>Wszystkie rekomendacje mają kategorie 2A, jeżeli nie wskazano inaczej.</i>
EHA 2025 (europejskie)	Leczenie nawrotowego i/lub opornego szpiczaka plazmocytoowego <u>Pacjenci, którzy otrzymali jedną wcześniejszą linię leczenia:</u> - U pacjentów, którzy otrzymali w leczeniu pierwszej linii schemat oparty na bortezomibie, bez lenalidomidu lub przeciwciała anti-CD38, i mają chorobę oporną na bortezomib, preferowanymi schematami są DaraRd, DaraKd oraz IsaKd [I, A]. Inne zarejestrowane schematy obejmują KRd, IxaRd oraz elotuzumab (Elo) w połączeniu z Rd [I, A]. U pacjentów, którzy otrzymali lenalidomid, można również zastosować BelaPd [I, A]. - Pacjenci, którzy otrzymali w ramach leczenia pierwszej linii schemat oparty na bortezomibie, bez lenalidomidu lub przeciwciała anti-CD38, i mają chorobę wrażliwą na bortezomib, powinni w pierwszej kolejności otrzymać DaraRd, DaraKd, IsaKd lub BelaVd [I, A]. Inne zarejestrowane schematy obejmują KRd, IxaRd, EloRd, EloPd, SelVd oraz Kd [I, A]. U pacjentów wcześniej leczonych lenalidomidem skuteczną opcją jest również BelaPd [I, A]. DaraVd lub Pvd mogą być stosowane, jeśli odpowiednio BelaVd lub BelaPd są niedostępne [konsensus panelu; I, A]. - Pacjenci kwalifikujący się do leczenia komórkami CAR-T, z chorobą oporną na lenalidomid w pierwszej linii oraz nieleczeni lub z chorobą wrażliwą na przeciwciała anti-CD38, powinni otrzymać cilta-cel, jeśli jest dostępny [I, A]. Inne opcje u pacjentów z chorobą oporną na lenalidomid obejmują DaraKd, IsaKd, BelaPd, BelaVd, DaraPd oraz SelVd [I, A]. Połączenia przeciwciała anti-CD38 z Kd lub BelaPd zapewniają najlepsze wyniki u pacjentów z MM opornym na lenalidomid i są preferowane. Pvd lub DaraVd mogą być stosowane, jeśli odpowiednio BelaPd lub BelaVd są niedostępne [konsensus panelu; I, A]. - Pacjenci z chorobą oporną zarówno na lenalidomid, jak i bortezomib, którzy nie otrzymali lub mają chorobę wrażliwą na przeciwciała anti-CD38, powinni otrzymać cilta-cel, BelaPd, DaraKd lub IsaKd [I, A], lub DaraPd [II, B]. - U pacjentów z chorobą oporną zarówno na lenalidomid, jak i daratumumab, preferowanymi opcjami są cilta-cel oraz BelaPd [I, A]. SelVd [II, C], BelaVd [V, C] oraz Kd [V, C] mogą być stosowane w tej sytuacji (wyłącznie u pacjentów z chorobą wrażliwą na bortezomib), jeśli inne opcje są niedostępne, jednak istnieją ograniczone lub brak danych wspierających te zalecenia, ponieważ niemal żaden pacjent z chorobą oporną na daratumumab nie był włączony do badań rejestracyjnych tych schematów [konsensus panelu]. - U pacjentów z ograniczonym dostępem do nowych terapii, ASCT w drugiej linii może być opcją u osób, które otrzymały leczenie pierwszej linii obejmujące ASCT, następnie podtrzymanie lenalidomidem, i miały czas trwania pierwszej remisji ≥36 miesięcy [konsensus panelu; III, C]. <u>Pacjenci, którzy otrzymali dwie lub więcej wcześniejszych linii leczenia:</u> - W trzeciej lub czwartej linii leczenia pacjenci mogą otrzymać terapie, na które wcześniej nie byli eksponowani, w tym cilta-cel, ide-cel, BelaPd, DaraPd, IsaPd, EloPd, BelaVd [I, A] lub inne schematy - Ponowne leczenie przeciwciałem anti-CD38 po progresji choroby podczas terapii z tej klasy nie jest zalecane. Jeśli jest to jedyna dostępna opcja, leczenie należy rozpocząć dopiero po ≥1-roczej przerwie od ostatniego przeciwciała anti-CD38 [konsensus panelu; IV, C]. - Pacjenci z MM opornym na trzy klasy leków mogą otrzymać cilta-cel lub ide-cel w trzeciej lub czwartej linii [I, A] lub w piątej i kolejnych liniach [II, B], a także teklistamab [II, B], elranatamab [II, B], linwoseltamab [II, B], talkwetamab [II, B] lub BelaPd [I, A]. Pacjenci ci mogą również otrzymać melflufen, jeśli wcześniej nie przeszli ASCT lub jeśli czas do progresji po ASCT wynosił ≥3 lata [I, B]. Seld jest kolejną opcją leczenia tych pacjentów [II, B]. - U pacjentów z MM opornym na trzy klasy leków, a także opornym na CAR-T lub ADC, opcje obejmują talkwetamab, teklistamab, elranatamab, linwoseltamab [II, B], a także melflufen i Seld, jeśli brak innych możliwości [konsensus panelu; V, C]. - Obecnie dostępne dane sugerują, że terapie CAR-T powinny być stosowane u kwalifikujących się pacjentów przed ADC ukierunkowanymi na BCMA lub bispecyficznymi przeciwciałami T-komórkowymi

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	[konsensus panelu; III, B]. Bispecyficzne przeciwciała T-komórkowe mogą być skuteczne bezpośrednio po progresji choroby po CAR-T, a talkwetamab może zapewniać najlepsze wyniki w tej sytuacji [konsensus panelu; V, C]. <u>Jakość dowodów i siła rekomendacji:</u> <i>I,A - silne zalecenie, poparte bardzo mocnymi dowodami naukowymi</i> <i>II,B - dobre zalecenie, poparte mniej jednoznaczными dowodami naukowymi</i> <i>II,C - przeciętne zalecenie, oparte na opinii ekspertów</i> <i>V,C - słabe zalecenie, oparte na opinii ekspertów</i>
*Objaśnienia skrótów: ADC - koniugat przeciwciało-lek (ang. antibody-drug conjugate); BCMA - antygen dojrzewania limfocytów B (ang. B-cell maturation antigen); Bela/B - belantamab mafodotin; BSH - British Society of Haematology; C - cyklofosfamid; Cilta-cel - ciltakabtagen autoleucel; D/Dara - daratumumab; d - deksametazon; DCEP - deksametazon, cyklofosfamid, etopozyd, cisplatyna; DT-PACE - deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd; EHA - European Hematology Association; Elo - elotuzumab; Elra - elranatamab; Ide-cel - idekabtagen vicleucel; IMiD - leki immunomodulujące (ang. immunomodulatory drugs); Isa - izatuksymab; I/Ixa - iksazomib; K - karfilzomib; MM - szpiczak plazmocytowy (ang. multiple myeloma); NCCN - National Comprehensive Cancer Network; P - pomalidomid; Pano - panobinostat; PGSz - Polska Grupa Szpiczakowa; PI - inhibitory proteasomu (ang. proteasome inhibitors); R - lenalidomid; RRMM - nawrotowy i/lub oporny szpiczak mnogi (ang. relapsed/refractory multiple myeloma); Sel - selineksor; T - talidomid; Tal - talkwetamab; Tec - teklistamab; V - bortezomib.	

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 4. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
Od 2. linii leczenia: - DVd (daratumumab + bortezomib + deksametazon) – w drugiej do czwartej linii leczenia u chorych bez oporności na bortezomib; - DRd (daratumumab + lenalidomid + deksametazon) – w drugiej do czwartej linii leczenia, u chorych z odpowiednią liczbą neutrofilów; - KRd (karfilzomib + lenalidomid + deksametazon) – w drugiej do czwartej linii leczenia, u chorych z odpowiednią liczbą neutrofilów, bez przeciwwskazań kardiologicznych; - Kd (karfilzomib + deksametazon) – w drugiej do czwartej linii leczenia, u chorych z odpowiednią liczbą neutrofilów, bez przeciwwskazań kardiologicznych; - PVd (pomalidomid + bortezomib + deksametazon) – od drugiej linii leczenia u chorych leczonych schematem zawierającym lenalidomid. Od 3. linii leczenia: - EloPd (elotuzumab + pomalidomid + deksametazon) – od trzeciej linii leczenia, po schematach zawierających lenalidomid i inhibitor proteasomu, u chorych z odpowiednią liczbą neutrofilów; - IsaPd (izatuksymab + pomalidomid + deksametazon) – od trzeciej linii leczenia, po schematach zawierających lenalidomid i inhibitor proteasomu, bez oporności na pomalidomid, u chorych z odpowiednią liczbą neutrofilów i czynnością nerek. Od 4. linii leczenia, gdy zastosowano lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anty-CD38, u chorych z odpowiednią liczbą neutrofilów: - Tec (teklistamab); - Elra (elranatamab); - Tal (talkwetamab). Dodatkowo celu przeprowadzenia NMA: - Vd (bortezomib + deksametazon); - Rd (lenalidomid + deksametazon); - Pd (pomalidomid + deksametazon).	Nie W AKL i AE wnioskodawcy jako komparatory przyjęto schematy: Kd, DVd i PVd. W AWB wnioskodawcy uwzględniono następujące schematy: DVd, DRd, KRd, Kd, IsaPd, EloPd, Tec, Elr, Tal, PVd, Vd, Pd, Rd.	W świetle odnalezionych rekomendacji klinicznych wydaje się, że leczenie schematami BVd i BPd będzie wprowadzane możliwie szybko, tj. najczęściej u chorych już w 2. linii leczenia. W związku z powyższym należy rozważyć uwzględnienie w analizach przede wszystkim terapii objętych finansowaniem w ramach programu lekowego u chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, jako optymalnego sposobu postępowania (...). (...) należy spodziewać się w niedługim czasie pacjentów, u których dojdzie do progresji choroby w czasie leczenia lenalidomidem. Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne w przypadku pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby podczas leczenia lenalidomidem, w pierwszej kolejności wybór kolejnej terapii powinien dotyczyć schematów bez tej substancji czynnej. Dlatego też, wydaje się, że w znacznej części populacji, tj. u pacjentów leczonych wcześniej lenalidomidem (w tym w ramach leczenia podtrzymującego) [a więc m.in. chorych stanowiących populację badania DREAMM-8] w przypadku pierwszej wznowy/progresji, schematy KRd i DRd nie będą stanowiły rzeczywistego komparatora dla schematów zawierających belantamab mafodotin. Dodatkowo jako komparator należy wskazać schemat stanowiący grupę kontrolną w badaniu rejestracyjnym (celem szerszej oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa oraz możliwości wykonania porównania pośredniego), czyli PVd (pomalidomid + bortezomib + deksametazon) - od drugiej linii leczenia u chorych leczonych schematem zawierającym lenalidomid. IRd (iksazomib + lenalidomid + deksametazon) jest finansowany w programie lekowym od drugiej do linii leczenia u pacjentów z brakiem oporności na lenalidomid, jednak jest to schemat zarezerwowany dla wąskiej populacji chorych z grupy wysokiego ryzyka, wyłącznie gdy stwierdza się obecność aberracji cytogenetycznych z grupy wysokiego ryzyka [del(17p), t(4;14) lub t(14;16)] i nie stanowi właściwego komparatora. (...) w ramach analizy klinicznej zostanie podjęta próba porównania ocenianych schematów z wszystkimi wskazanymi wyżej potencjalnymi komparatorami. Jako jedno z podejść umożliwiających częściowe zniesienie ograniczeń związanych z heterogennością poszczególnych badań w zakresie metodyki i populacji w przypadku braku porównań head-to-head należy przyjąć ocenę wyników korygowanych porównań (np. MAIC). Alternatywnie można wykonać porównanie pośrednie metodą	Wyniki analizy klinicznej oraz analizy ekonomicznej nie uwzględniają następujących komparatorów finansowanych w ramach PL B.54.: KRd, DRd, IRd, EloPd, IsaPd, Tec, Elra, Tal. Analiza wpływu na budżet nie uwzględnia następujących komparatorów finansowanych w ramach PL B.54.: IRd. Pod tabelą przedstawiono szczegółowy komentarz.

		<i>metaanalizy sieciowej NMA. W związku z tym celem wyłącznie oceny możliwości stworzenia wiarygodnej sieci zależności należy uwzględnić dodatkowe schematy dwulekowe (nieobjęte finansowaniem w ramach programu lekowego): Vd (bortezomib + deksametazon), Rd (lenalidomid + deksametazon) oraz Pd (pomalidomid + deksametazon).</i> <i>W AE wnioskodawcy: Ze względu na możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego wyłącznie z wybranymi schematami refundowanymi w ramach programu lekowego B.54 (Kd, DVd i PVd), niniejsze schematy przyjęto jako komparatory dla schematów BVd i BPd w analizie ekonomicznej dla wnioskowanego wskazania.</i> <i>W AKL wnioskodawcy: Ogólnie, w analizowanej sieci porównania pośredniego uwzględniono łącznie 6 badań klinicznych, oceniających 6 unikatowych interwencji (BVd, BPd, DVd, PVd, Kd oraz Vd). Spośród tych schematów, schematy BVd oraz BPd były głównym przedmiotem oceny w niniejszym raporcie, natomiast schematy DVd, PVd oraz Kd były oceniane jako właściwe komparatory dla schematów opartych na belantamabie mafodotin. Schemat Vd nie był rozpatrywany jako komparator.</i>	
--	--	---	--

Wnioskodawca brak przeprowadzenia porównań z ww. komparatorami tłumaczy przyjętą w analizie problemu decyzyjnego koncepcją doboru komparatorów, zgodnie z którą za właściwy punkt odniesienia uznano przede wszystkim terapie jednocześnie rekomendowane w wytycznych praktyki klinicznej oraz finansowane w ramach programu lekowego, a także ograniczonym zakresem dostępnych dowodów, które nie pozwalały na utworzenie wiarygodnej sieci porównań pośrednich obejmującej wszystkie potencjalne terapie.

Wnioskodawca zaznacza również, że w ramach analizy klinicznej dopuszczono możliwość uwzględnienia dodatkowych schematów dwulekowych nieobjętych finansowaniem w programie lekowym (Vd, Rd, Pd), które mają pełnić wyłącznie funkcję komparatorów, służących ocenie możliwości stworzenia wiarygodnej sieci porównań. Ponadto w ramach APD omówiono dodatkowe czynniki wpływające na dobór komparatorów, w tym konieczność uwzględnienia specyficznych kryteriów refundacyjnych dla poszczególnych terapii oraz założenie, że schematy BVd i BPd będą stosowane relatywnie wcześnie, najczęściej w 2. linii leczenia. Wnioskodawca wskazuje, że aspekty te zostały przeanalizowane dla kilku potencjalnych komparatorów (DRd, KRd, IRd), przy czym nie doprowadziło to do ich wykluczenia, z wyjątkiem schematu IRd.

Wnioskodawca wskazuje również, że schematy DCEP oraz PCd nie są wymieniane w wytycznych PGSz ani EHA-EMN, a w wytycznych NCCN są klasyfikowane jako opcje stosowane pod specjalnymi warunkami. Podobnie schematy skojarzone z bendamustyną, według Wnioskodawcy, mają ograniczoną rolę kliniczną, są traktowane jako leczenie objawowe o niewielkiej skuteczności (na podstawie wytycznych PGSz) lub rekomendowane jedynie w szczególnych sytuacjach (NCCN). Ponadto należy zaznaczyć, iż eksperci kliniczni ankietowani przez Agencję nie wymienili ww. technologii jako komparatory dla belantamabu.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem AKL wnioskodawcy była „ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa belantamabu mafodotinu (produkt leczniczy Blenrep) u dorosłych chorych w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których zastosowano co najmniej jedną linię leczenia, w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd) lub, gdy uprzednio zastosowano lenalidomid, w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd), w ramach programu lekowego.”

Tabela 5. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	- dorośli (wiek ≥ 18 lat); - stan sprawności 0-2 według skali ECOG; - rozpoznanie szpiczaka plazmocytozy; - zastosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia szpiczaka plazmocytozy - uprzednie leczenie ≥ 1 linią leczenia - uprzednie leczenie lenalidomidem [dot. wyłącznie chorych kwalifikowanych do schematu BPd]	- dzieci i młodzież (wiek < 18 lat) - brak uprzedniego leczenia MM - obecność przeciwwskazań do stosowania leku/leków (składowych wybranego schematu leczenia) zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego;	Brak uwag.
Interwencja	- belantamab mafodotin w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BelaVd); - belantamab mafodotin w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BelaPd)	- belantamab mafodotin w monoterapii lub stosowany w skojarzeniach innych niż oceniane - dawkowanie niezgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego	Brak uwag. Interwencja zgodna z treścią ChPL dla tego wskazania
Komparatory	- DVd (daratumumab + bortezomib + deksa-metazon) – w drugiej do czwartej linii leczenia u chorych bez oporności na bortezomib - PVd (pomalidomid + bortezomib + deksametazon) – od drugiej linii leczenia, po schematach zawierających lenalidomid - DRd (daratumumab + lenalidomid + deksametazon) – w drugiej do czwartej linii leczenia, u chorych z odpowiednią liczbą neutrofilów - KRd (karfilzomib + lenalidomid + deksametazon) – w drugiej do czwartej linii leczenia, u chorych z odpowiednią liczbą neutrofilów, bez przeciwwskazań kardiologicznych - Kd (karfilzomib + deksametazon) – w drugiej do czwartej linii leczenia, u chorych z odpowiednią liczbą neutrofilów, bez przeciwwskazań kardiologicznych - EloPd (elotuzumab + pomalidomid + deksametazon) – od trzeciej linii leczenia, po schematach zawierających lenalidomid i inhibitor proteasomu, u chorych z odpowiednią liczbą neutrofilów - IsaPd (izatuksymab + pomalidomid + deksametazon) – od trzeciej linii leczenia, po schematach zawierających lenalidomid	dawkowanie niezgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	i inhibitor proteasomu, bez oporności na pomalidomid, u chorych z odpowiednią liczbą neutrofilów i czynnością nerek - Tec (teklistamab) – od 4 linii leczenia, po leku immunomodulującym, inhibitorze proteasomu oraz przeciwciele anty-CD38, u chorych z odpowiednią liczbą neutrofilów - Elra (elranatamab) – od 4 linii leczenia, po leku immunomodulującym, inhibitorze proteasomu oraz przeciwciele anty-CD38, u chorych z odpowiednią liczbą neutrofilów - Tal (talkwetamab) – od 4 linii leczenia, po leku immunomodulującym, inhibitorze proteasomu oraz przeciwciele anty-CD38, u chorych z odpowiednią liczbą neutrofilów dopuszczano dodatkowe komparatory techniczne w porównaniu pośrednim umożliwiające stworzenie sieci zależności (bortezomib + deksametazon [Vd], lenalidomid + deksametazon [Rd], pomalidomid + deksametazon [Pd])		
Punkty końcowe	- przeżycie całkowite (OS), - przeżycie bez progresji (PFS), przeżycie bez progresji podczas kolejnej linii leczenia (PFS2), - odpowiedź na leczenie (sCR, CR, VGPR, PR, SD i PD), czas do wystąpienia odpowiedzi (TTR), czas trwania odpowiedzi (DOR), - nieobecność (negatywizacja) MRD - jakość życia (PROs) - bezpieczeństwo	- analiza farmakokinetyki/farmakodynamiki - parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa)	Brak uwag. Wskazane punkty końcowe pozwalają na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przedmiotowej technologii medycznej
Typ badań	- BPd i BVd: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo oraz skorygowane porównania pośrednie - Porównanie pośrednie: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną w formie pełnotekstowej umożliwiające stworzenie wiarygodnej sieci zależności	- badania wczesnej, I/II fazy - badania in vitro, badania na zwierzętach, analizy ekonomiczne - badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej (nie dotyczy skorygowanych porównań pośrednich)	Brak uwag.
Inne kryteria	nd	nd	nd

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 pierwotne badania z randomizacją, w tym badanie DREAMM-7 porównujące BVd vs DVd w populacji chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których zastosowano co najmniej jedną linię leczenia oraz stwierdzono progresję choroby podczas lub w trakcie ostatniej terapii, oraz badanie DREAMM-8 porównujące BPd vs PVd w populacji chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których zastosowano co najmniej jedną linię leczenia, w tym lenalidomid, oraz stwierdzono progresję choroby podczas lub w trakcie ostatniej terapii.

Tabela 6. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
DREAMM-7 NCT04246047 Hungria 2024 Źródło finansowania: GSK	<u>Badanie III fazy:</u> Randomizowane, z równoległą grupą kontrolną, bez zaślepienia, międzynarodowe, wieloośrodkowe (142 ośrodki w 20 państwach, w tym 8 ośrodków w Polsce). <u>Hipoteza:</u> superiority <u>Okres obserwacji:</u> Data odcięcia danych (ang. data cut-off, DCO): 02.10.2023; Mediana czasu obserwacji (ang. median follow-up, FU): 28,2 mies. (zakres: 0,1-40,0) DCO: 07.10.2024; Mediana FU: 39,4 mies. (IQR: 14,6-42,9)	<u>Interwencje:</u> BVd: belantamab mafodotin (podawany dożylnie w dawce 2,5 mg/kg mc. w 1 dniu każdego 21-dniowego cyklu, co 3 tygodnie), do momentu wystąpienia progresji choroby. Redukcja dawki: do 1,9 mg/kg mc. lub opóźnienie celem ustąpienia AEs. DVd: daratumumab (podawany dożylnie w dawce 16 mg/kg mc. co tydzień w cyklach 1-3, co 3 tygodnie w cyklach 4-8, i potem co 4 tygodnie od 9 cyklu), do momentu wystąpienia progresji choroby. Obie grupy otrzymywały: bortezomib (podawany podskórnym w dawce 1,3 mg/m² pc. w dniach 1, 4, 8 i 11 każdego 21-dniowego cyklu) i deksametazon (podawany doustnie lub dożylnie w dawce 20 mg w dniu podania bortezomibu i następnego dnia), przez pierwsze 8 cykli. <u>Liczba pacjentów:</u> Grupa BVd: 243 Grupa DVd: 251	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 18 lat - ECOG 0-2 - potwierdzone rozpoznanie MM zgodnie z kryteriami IMWG - wcześniejsze leczenie ≥ 1 linią leczenia MM, z udokumentowaną progresją choroby podczas lub po ostatniej terapii (indukcja + ASCT + podtrzymanie to 1 linia terapii) - uczestnicy z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych (ASCT) w wywiadzie, kwalifikują się do udziału w badaniu, pod warunkiem spełnienia następujących kryteriów: - ASCT wykonane >100 dni przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania oraz - brak aktywnych infekcji bakteryjnych, wirusowych lub grzybiczych - choroba mierzalna def. jako jeden z poniższych: - wydalanie białka M w moczu ≥ 200 mg/dobę lub - stężenie białka M w surowicy $\geq 0,5$ g/dL lub - badanie surowicy na wolne łańcuchy lekkie (FLC): zaangażowany poziom FLC ≥ 10 mg/dL (≥ 100 mg/l) i nieprawidłowy stosunek FLC w surowicy ($<0,26$ lub $>1,65$)	<u>Pierwszorzędowy:</u> - PFS, w ocenie IRC, wg kryteriów IMWG <u>Pozostałe (wybrane):</u> - OS - Ujemny status minimalnej choroby resztkowej (MRD) - Odpowiedź na leczenie - PFS2 - Jakość życia (przy użyciu kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-MY20, FACT-GP5, skali PRO-CTCAE i punktacji OSDI) - Bezpieczeństwo

			- wszystkie wcześniejsze toksyczności związane z leczeniem (zdefiniowane wg NCI-CTCAE wersja 5.0) muszą być ≤ 1 stopnia w momencie włączenia, z wyjątkiem łysienia - adekwatna czynność narządów: - kryteria hematologiczne - ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ (bez wspomagania czynnikami wzrostu, transfuzji krwi lub leków stymulujących płytki krwi przez ostatnie 14 dni, z wyjątkiem erytropoetyny) - hemoglobina $\geq 8,0$ g/dl - płytki krwi $\geq 75 \times 10^9/l$ kryteria wątrobowe - całkowita bilirubina $\leq 1,5 \times$ GGN (dopuszczalna jest zawartość bilirubiny izolowanej $>1,5 \times$ GGN, jeśli bilirubina jest frakcjonowana, a bilirubina bezpośrednia wynosi $<35\%$) - ALT $\leq 2,5 \times$ GGN kryteria nerkowe - eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² (zgodnie z obliczeniem wg wzoru Modified Diet in Renal Disease, MDRD) - stosunek albuminy do kreatyniny (z płamki moczu) ≤ 500 mg/g (56 mg/mmol) - kobiety w wieku rozrodczym: brak ciąży, brak karmienia piersią, stosowanie wysoce skutecznych metod antykoncepcyjnych w trakcie leczenia i przez 9 mies. po ostatniej dawce belantamabu mafodotin, 7 mies. po ostatniej dawce bortezomibu, zgoda na brak donacji jajeczek w celach rozrodczych w tym okresie - kobiety nie w wieku rozrodczym - mężczyźni: stosowanie wysoce skutecznych metod antykoncepcyjnych w trakcie leczenia i przez 6 mies. po ostatniej dawce belantamabu mafodotin, 4 mies. po ostatniej dawce bortezomibu, aby umożliwić usunięcie wszelkich	
--	--	--	---	--

			zmienionych plemników, powstrzymanie się od donacji spermy w tym czasie	
DREAMM-8 (NCT04484623; EudraCT: 2018-004354-21) <u>Dimopoulos 2024</u> Źródło finansowania: GSK	<u>Badanie III fazy:</u> Randomizowane, z równoległą grupą kontrolną, bez zaślepienia, międzynarodowe, wieloośrodkowe (95 ośrodków w 18 państwach, w tym 5 ośrodków w Polsce). <u>Hipoteza:</u> superiority <u>Okres obserwacji:</u> <u>DCO: 29.01.2024</u>; Mediana FU: 21,8 mies. (zakres: <0,1-39,2) [Dimopoulos 2024] <u>DCO: 07.10.2024</u>; Mediana FU: 28,01 mies. (zakres: 0,03-47,74)	<u>Interwencje:</u> <u>BPd:</u> belantamab mafodotin (podawany dożylnie w dawce 2,5 mg/kg mc. w 1. dniu 1. cyklu, a następnie w dawce 1,9 mg/kg mc. 1 dniu 2. i kolejnych 28-dniowego cykli); dopuszczona redukcja dawki belantamabu lub jej opóźnienie w celu kontrolowania pojawiających się AEs; pomalidomid (podawany doustnie w dawce 4 mg/dzień w dniach 1-21. każdego 28-dniowego cyklu); deksametazon (podawany doustnie w dawce 40 mg w dniu 1., 8., 15. i 22. każdego z 28-dniowych cykli; u pacjentów w wieku > 75 lat lub z chorobami współistniejącymi lub z nietolerancją dawki 40 mg deksametazon mógł być podawany w dawce 20 mg, zgodnie z decyzją badacza). <u>PVd:</u> bortezomib (podawany podskórnie w dawce 1,3 mg/m² pc. w dniach 1., 4., 8. i 11. od 1. do 8. 21-dniowego cyklu, a następnie w dniu 1. lub 8. począwszy od 9. cyklu); pomalidomid (podawany doustnie w dawce 4 mg/dzień w dniach 1-14. każdego 21-dniowego cyklu); deksametazon (podawany doustnie w dawce 20 mg w dniu 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. każdego z 21-dniowych cykli przez pierwsze 8 cykli oraz w dniu 1., 2., 8. i 9. Każdego z 21-dniowych cykli począwszy od cyklu 9.; u pacjentów w wieku > 75 lat lub z chorobami współistniejącymi lub z nietolerancją dawki 20 mg deksametazon mógł być podawany w dawce 10 mg, zgodnie z decyzją badacza) <u>Liczba pacjentów:</u> Grupa BPd: 155 Grupa PVd: 147	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥18 lat - ECOG 0-2 - potwierdzone rozpoznanie MM zgodnie z kryteriami IMWG - wcześniejsze leczenie ≥1 linią leczenia MM, w tym schematem zawierającym lenalidomid, który musiał być podawany przez co najmniej 2 kolejne cykle - z udokumentowaną progresją choroby podczas lub po ostatniej terapii - choroba mierzalna, zdefiniowana jako jeden z poniższych: - wydalenie białka M w moczu ≥200 mg/dobę lub - stężenie białka M w surowicy ≥0,5 g/dL lub - badanie surowicy na wolne łańcuchy lekkie (FLC): zaangażowany poziom FLC ≥10 mg/dL (≥100 mg/l) i nieprawidłowy stosunek FLC w surowicy (<0,26 lub >1,65), tylko wtedy, gdy u pacjenta nie występuje mierzalny wzrost stężenia białka M w moczu lub surowicy - uczestnicy z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych (ASCT) w wywiadzie, kwalifikują się do udziału w badaniu, pod warunkiem spełnienia następujących kryteriów: - ASCT wykonane >100 dni przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania oraz	<u>Pierwszorzędowy:</u> - PFS, w ocenie IRC, wg kryteriów IMWG <u>Pozostałe (wybrane):</u> - OS - Ujemny status minimalnej choroby resztkowej (MRD) - Odpowiedź na leczenie - PFS2 - Jakość życia (przy użyciu kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-MY20, FACT-GP5, skali PRO-CTCAE i punktacji OSDI) - Bezpieczeństwo

			○ brak aktywnych infekcji bakteryjnych, wirusowych lub grzybiczych • wszystkie wcześniejsze toksyczności związane z leczeniem (zdefiniowane wg NCI-CTCAE wersja 5.0) muszą być ≤ 1 stopnia w momencie włączenia, z wyjątkiem łysienia • adekwatna czynność narządów: ○ kryteria hematologiczne ▪ $ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$ (bez wspomagania czynnikami wzrostu, transfuzji krwi lub leków stymulujących płytki krwi przez ostatnie 14 dni, z wyjątkiem erytropoetyny) ▪ hemoglobina $\geq 8,0$ g/dl ▪ płytki krwi $\geq 75 \times 10^9/l$ ○ kryteria wątrobowe ▪ całkowita bilirubina $\leq 1,5 \times GGN$ (dopuszczalna jest zawartość bilirubiny izolowanej $> 1,5 \times GGN$, jeśli bilirubina jest frakcjonowana, a bilirubina bezpośrednia wynosi $< 35\%$) ▪ $ALT \leq 2,5 \times GGN$ ○ kryteria nerkowe ▪ $eGFR \geq 30$ ml/min/1,73 m² (zgodnie z obliczeniem wg wzoru Modified Diet in Renal Disease, MDRD) ▪ stosunek albuminy do kreatyniny (z płamki moczu) ≤ 500 mg/g (56 mg/mmol) • kobiety w wieku rozrodczym: brak ciąży, brak karmienia piersią, stosowanie antykoncepcji zgodnej z lokalnymi przepisami • kobiety nie w wieku rozrodczym lub z uwagi na fakt, że pomalidomid jest analogiem talidomidu, kobiety w wieku rozrodczym zobowiązane są do ciągłej abstynencji heteroseksualnej lub stosowania dwóch skutecznych metod antykoncepcji (jednej wysoce skutecznej i dodatkowej metody barierowej), co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem terapii pomalidomidem, w czasie jej trwania, podczas przerw w podawaniu	
--	--	--	--	--

			tego leku, jak i przez co najmniej 4 tygodnie po zaprzestaniu tej terapii; następnie kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować jedną wysoce skuteczną metodę anty-koncepcji przez kolejnej 8 miesięcy w grupie BPd i 5 miesięcy w grupie PVd; badacz powinien określić skuteczność metody antykoncepcji w odniesieniu do pierwszej dawki badanej interwencji; przed rozpoczęciem terapii pomalidomidem należy uzyskać dwa ujemne wyniki testów ciążowych (10-14 dni i 24h przed rozpoczęciem tego leczenia); brak zgody na oddawanie komórek jajowych i oocytów w celach reprodukcyjnych • mężczyźni: antykoncepcja zgodna z lokalnymi przepisami, stosowanie wysoce skutecznych metod antykoncepcyjnych w trakcie leczenia i przez 6 miesięcy po ostatniej dawce w grupie BPd, 4 miesiące po ostatniej dawce w grupie PVd oraz powstrzymanie się od donacji spermy w tym czasie, a także powstrzymywanie się od stosunków heteroseksualnych jako preferowanego i zwyczajowego stylu życia i stosowanie prezerwatywy męskiej, nawet jeśli przeszli wazektomię oraz stosowanie przez part-nerkę dodatkowej, wysoce skutecznej metody antykoncepcji; ponadto mężczyźni powinni stosować prezerwatywę także w przypadku kobiet w ciąży	
--	--	--	--	--

W celu przeprowadzenia porównania pośredniego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono następujące badania: CASTOR porównujące DVd z Vd, ENDEAVOR porównujące Kd z Vd, LEPUS porównujące DVd z Vd i OPTIMISM porównujące PVd z Vd.

Do przeglądu wnioskodawcy włączono również 2 przeglądy systematyczne z metaanalizą sieciową (NMA): Martino 2025 i Richter 2025, oceniające skuteczność różnych schematów leczenia RRMM. W publikacji Martino 2025 uwzględniono schematy leczenia niewykorzystujące lenalidomidu w 2. linii leczenia, natomiast publikacja Richter 2025 obejmowała porównanie skuteczności schematu BVd z alternatywnymi opcjami terapeutycznymi u chorych na RRMM po ≥ 1 wcześniejszej linii leczenia.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 5., 6. i 16. AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 3., 7. i 16. AKL wnioskodawcy.

4.1.1.2. Ocena badań

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Medline (PubMed), EMBASE, Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 11.08.2025 r. W procesie wyszukiwania korzystano również m.in. z:

- referencji odnalezionych opracowań,
- rejestrów badań klinicznych,
- abstraktów z doniesień konferencyjnych towarzystw naukowych.

Przeszukane źródła są zgodne z wytycznymi HTA Agencji.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie, do którego odnosi się ocena: wykorzystanych haseł, sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (PubMed), EMBASE, Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji i populacji docelowej. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 10.12.2025 r.

W wyniku wyszukiwania własnego, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli 5 publikacji (Beksac 2025, Dimopolous 2024, Hanafin 2025, Hungria 2025, Mateos 2025), które zostały opisane w ramach odpowiedzi na pismo ws. minimalnych w punktach 2. i 3.

Ocenę ryzyka błędu systematycznego w badaniach DREAMM-7 i DREAMM-8 przeprowadzono przy użyciu narzędzia RoB2.

Tabela 7. Ocena ryzyka występowania błędu systematycznego dla badań DREAMM_7 i DREAMM-8 według wnioskodawcy

Badanie	Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
DREAMM-7	PFS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	OS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Odpowiedź na leczenie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	HRQoL	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie
	Ocena bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie
DREAMM-8	PFS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	OS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Odpowiedź na leczenie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	HRQoL	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie
	Ocena bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie

Ocenę jakości opracowań wtórnych przeprowadzono z wykorzystaniem skali AMSTAR 2, a ich jakość oceniono jako krytycznie niską.

Ocena została zweryfikowana przez analityków Agencji i została przeprowadzona prawidłowo.

Pełna ocena ryzyka występowania błędu systematycznego została przedstawiona w rozdz. 16.1 i 16.3 AKL wnioskodawcy.

Wybrane ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „Badania DREAMM-7 oraz DREAMM-8 przeprowadzono bez zaślepienia, co zwiększa ryzyko błędu systematycznego w ocenie niektórych punktów końcowych, zwłaszcza jakości życia i bezpieczeństwa”.

- „Badacze z próby DREAMM-7 wskazują, że większa częstotliwość badań okulistycznych w grupie BelaVd wprowadza ryzyko błędu raportowania zdarzeń ocznych”.
- „W badaniu DREAMM-8 wskazano, że ograniczeniem próby jest stosunkowo krótki czas obserwacji dla dostępnych wyników, a próba jest jeszcze w toku, z czego wynika np. dojrzałość danych dla OS na poziomie 35%”.
- „Badania uwzględnione w porównaniu pośrednim, pomimo ogólnej dobrej spójności ocenianych populacji, często różniły się okresami obserwacji pacjentów, istniała też konieczność wykorzystania danych raportowanych w podgrupach wyróżnionych w danym badaniu, co wiązało się najczęściej ze znacznie zmniejszoną liczbą pacjentów, dla których wynik był dostępny i w konsekwencji możliwością uzyskania mniej precyzyjnych wyników od tych uzyskanych w całych populacjach badań; wszystkie uwzględnione badania w porównaniu pośrednim były próbami klinicznymi bez zaślepienia”.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez Analityków:

- W badaniu DREAMM-8 odnotowano istotne modyfikacje protokołu w trakcie jego trwania, co może wpływać na interpretację wyników skuteczności. W dokumencie EMA „Assessment report EMA/240108/2025” dla ocenianej interwencji wskazano kilka zmian, które warto wziąć pod uwagę m.in. zmniejszenie planowanej liczby pacjentów z 450 do 300, przy utrzymaniu pierwotnego limitu rekrutacji dla chorych, którzy otrzymali jedną wcześniejszą linię leczenia, co przełożyło się na ograniczoną rekrutację pacjentów, którzy wcześniej otrzymali 2 linie leczenia, a w konsekwencji mniej dojrzałe dane dla tej podgrupy. Zmieniono również zasady analizy pierwotnego punktu końcowego – opóźniono analizę PFS, zwiększono wymaganą liczbę zdarzeń oraz wprowadzono dodatkową analizę pośrednią już po zakończeniu rekrutacji.

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „Odnaleziono tylko 2 badania kliniczne z randomizacją oraz grupą kontrolną, które oceniały rozpatrywane interwencje [...] co zawężyło możliwość wnioskowania o bezpośrednich różnicach analizowanych schematów względem jedynie tych komparatorów, które zostały uwzględnione w tych dwóch badaniach”.
- „Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących oceniane interwencje z częścią poszukiwanych komparatorów, zaplanowano wykonanie porównania pośredniego, jednak dostępne badania kliniczne nie pozwalały na wiarygodne porównanie pośrednie ze wszystkimi zakładanymi komparatorami – ostatecznie, możliwe było porównanie w ograniczonej sieci jedynie ze schematami DVd, PVd, oraz Kd, co w znacznym stopniu ogranicza możliwość wnioskowania o wzajemnej skuteczności ocenianego leczenia względem wszystkich komparatorów, w szczególności względem schematów opartych na lenalidomidzie, których żaden przedstawiciel nie znalazł się w ostatecznie ocenianej sieci porównania pośredniego.”
- „(...) nie było natomiast możliwe wykonanie porównania ani nawet zestawienia z przeciwciałami bispecyficznymi stosowanymi w od 4 linii leczenia, gdyż badania prowadzone dla tych leków są jednoramienne, a w publikacjach dla belantamabu mafodotin nie prezentowano oddzielnych wyników dla tak przeleczonej populacji”
- „W porównaniu pośrednim z uwagi na charakterystykę oceny bezpieczeństwa, które z dużym prawdopodobieństwem nie zależy od historii leczenia, oraz z uwagi na fakt, że dane odnośnie oceny bezpieczeństwa nie były analizowane w podgrupach, analizę zdarzeń niepożądanych wykonano w ramach jednej, wspólnej sieci, obejmującej zarówno badanie DREAMM-7, jak i próbę DREAMM-8.”
- „W porównaniu pośrednim z uwagi na brak wyniku OS wśród chorych otrzymujących wcześniej leczenie lenalidomidem z badań CASTOR oraz LEPUS, nie można było przeprowadzić wiarygodnego porównania BPd względem schematu DVd. Celem alternatywnej oceny wykorzystano dane dla populacji ITT z badania CASTOR (obejmujące także pacjentów bez ekspozycji na lenalidomid) jako wariant analizy wrażliwości.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez Analityków:

- Wnioskowanie na temat skuteczności leczenia BelaVd i BelaPd jest ograniczone w subpopulacji pacjentów w wieku ≥ 75 lat. Pacjenci Ci stanowili 15% chorych zrekrutowanych w BelaVd i 12% w ramieniu DVd badania DREAMM-7 oraz 12% chorych zrekrutowanych w ramieniu BelaPd i 24% w ramieniu PVd badania DREAMM-8. W obu badaniach nie wykazano IS różnicy w PFS dla tej podgrupy pacjentów.

- Wnioskowanie na temat skuteczności leczenia BelaVd i BelaPd jest również ograniczone w subpopulacji pacjentów ze stanem sprawności 2 w skali ECOG. Pacjenci z ECOG > 1 stanowili jedynie 4% pacjentów w ramionach BelaVd i DVd w badaniu DREAMM-7 oraz 3% pacjentów w ramionach BelaPd i PVd w badaniu DREAMM-8.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

W ramach AKL wnioskodawca przedstawił porównania bezpośrednie schematu BelaVd z DVd oraz BelaPd z PVd. Przedstawiono również wyniki porównań pośrednich BelaVd ze schematami Kd, PVd, KRd i Rd oraz BelaPd ze schematami Kd i DVd.

Wszystkie poniższe dane sprawdzono z publikacjami źródłowymi, a ich wyniki zostały zweryfikowane przez analityka Agencji. W przypadku rozbieżności podawano wynik oszacowany przez analityka Agencji.

Wyniki, dla których między porównywanymi technologiami wykazano różnice istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Porównanie bezpośrednie BelaVd vs DVd (badanie DREAMM-7)

PFS (Przeżycie wolne od progresji choroby)

Przeżycie wolne od progresji choroby stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy badania DREAMM-7. W analizie głównej, w grupie ocenianej interwencji wykazano IS, mniejsze o 59%, ryzyko wystąpienia progresji choroby w porównaniu z grupą kontrolną [HR=0,41 (95%CI: 0,31; 0,53)] przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 28,2 miesiąca.

Wyniki dla punktu końcowego PFS zaprezentowane w AKL wnioskodawcy, rozdział 5.4.1, dla dodatkowych wariantów analizy przeprowadzonych w badaniu są również spójne z wynikami analizy głównej. Największą różnicę w stopniu redukcji ryzyka odnotowano dla wariantu analizy uwzględniającej nową terapię przeciwszpizakową jako zdarzenie w dniu jej rozpoczęcia (HR=0,45 (95%CI: 0,35; 0,58)).

W rozdziale 5.4.1 AKL wnioskodawcy przedstawiono również analizę PFS w podgrupach, której wyniki są zgodne co do kierunku z wynikami odnotowanymi dla populacji ogólniej badania DREAMM-7. Jedyne podgrupy pacjentów leczonych schematem BelaVd, u których nie wykazano IS redukcji ryzyka wystąpienia progresji choroby względem grupy kontrolnej to pacjenci w wieku ≥75 lat [HR=0,62 (95%CI: 0,28; 1,38)] oraz pacjenci z wyjściową obecnością choroby pozaszpikowej [HR=0,57 (95%CI: 0,24; 1,34)].

PFS2 (Przeżycie wolne od progresji choroby podczas kolejnej linii leczenia)

IS różnicę wykazano także dla przeżycia wolnego od progresji choroby podczas kolejnej linii leczenia (PFS2), gdzie odnotowano redukcję ryzyka wystąpienia progresji lub zgonu o 41% w grupie ocenianej interwencji w porównaniu z grupą kontrolną [HR=0,59 (95%CI: 0,45; 0,77)].

Tabela 8. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) i przeżycie wolne od progresji choroby podczas kolejnej linii leczenia (PFS2) dla porównania BelaVd vs DVd (Hungria 2024, Hungria 2025)

Punkt końcowy (mediana okr. obs. [mies.])	Mediana [95% CI]		BelaVd vs DVd
	BelaVd (N=243)	DVd (N=251)	HR [95% CI]
PFS (28,2) – analiza główna	36,6 mies.* [28,4; NR]	13,4 mies. [11,1; 17,5]	0,41 [0,31; 0,53]
PFS2	NR [45,6; NR]	33,4 mies. [26,7; 44,9]	0,59 [0,45; 0,77]

NR- nie osiągnięto (ang. not reached)
*w doniesieniu konferencyjnym Hungria 2024b podano, że u pacjentów wymagających wydłużonego opóźnienia (≥ 12 tygodni) dawkowania belantamabu mafodotinu z powodu ocznych zdarzeń niepożądanych mediana PFS wyniosła 36,6 miesiąca (95% CI: 33,2; no.), a 18-miesięczny PFS 84%;

OS (Przeżycie całkowite)

IS statystycznie różnicę OS wykazano dopiero w dłuższym okresie obserwacji o medianie 39,4 miesiąca. U pacjentów leczonych schematem BelaVd odnotowano mniejsze o 42% ryzyko zgonu w porównaniu z grupą kontrolną [HR=0,58 (95%CI:0,43; 0,79)].

W rozdziale 5.4.3 AKL wnioskodawcy przedstawiono również analizę OS w podgrupach, której wyniki są zgodne co do kierunku z wynikami odnotowanymi dla populacji ogólnej badania DREAMM-7. Istotności statystycznej różnicy ryzyka nie wykazano jednak dla następujących wyróżnionych podgrup pacjentów: nieleczonych wcześniej lenalidomidem, nieopornych na lenalidomid oraz z wysokim ryzykiem cytogenetycznym rodzaju t(4;14). Największe różnice w stopniu redukcji ryzyka zgonu w stosunku do populacji ogólnej odnotowano dla pacjentów ze standardowym ryzykiem cytogenetycznym [HR=0,67 (95%CI:0,46; 0,96)] oraz z wysokim ryzykiem cytogenetycznym rodzaju del(17p13) [HR=0,31 (95%CI:0,12; 0,83)].

Tabela 9. Przeżycie całkowite dla porównania BelaVd vs DVd (Hungria 2024, Hungria 2025)

Punkt końcowy (mediana okr. obs. [mies.])	Mediana [95% CI]		BelaVd vs DVd
	BelaVd (N=243)	DVd (N=251)	HR [95% CI]
OS (28,2)	NR	NR	0,57 [0,40; 0,80]*
OS (39,4)	NR	NR [41,0; NR]	0,58 [0,43; 0,79]

NR- nie osiągnięto (ang. not reached)
* w publikacji zaznaczono, że w medianie okresu obserwacji wynoszącej 28,2 miesiąca (publikacja główna Hungria 2024) analiza przeżycia całkowitego nie spełniła założonych kryteriów istotności statystycznej przyjętych ze względu na wielokrotne testowanie; wynik jest istotny przy ogólnym progu istotności p<0,05

Odpowiedź na leczenie

W grupie ocenianej interwencji wykazano IS wyższe prawdopodobieństwo uzyskania rygorystycznej całkowitej odpowiedzi na leczenie [RB=2,34 (95%CI: 1,31; 4,19)], całkowitej odpowiedzi [RB=1,76 (95%CI: 1,16; 2,66)], całkowitej lub lepszej [RB=2,04 (95%CI:1,49; 2,80)], bardzo dobrej, częściowej odpowiedzi lub lepszej [RB=1,44 (95%CI:1,22; 1,69)] oraz jakiegokolwiek odpowiedzi, częściowej lub lepszej na leczenie [RB=1,17 (95%CI: 1,06; 1,28)].

IS mniejsze prawdopodobieństwo wykazano natomiast dla uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie w grupie ocenianej interwencji w porównaniu z grupą kontrolną [RB=0,67 (95%CI: 0,47; 0,96)].

Tabela 10. Odpowiedź na leczenie dla porównania BelaVd vs DVd (Hungria 2025)

Punkt końcowy	n (%)		BelaVd vs DVd	
	BelaVd (N=243)	DVd (N=251)	RR/RB (95%CI)	RD/NNT/NNH (95%CI)
Rygorystyczna całkowita odpowiedź	34* (14%)	15* (6%)	2,34 (1,31; 4,19)	RD = 0,08 (0,03; 0,13) NNT = 13 (8; 37)
Całkowita odpowiedź	51* (21%)	30* (12%)	1,76 [1,16; 2,66]	RD = 0,09 [0,03; 0,16] NNT = 12 [7; 40]
Bardzo dobra, odpowiedź częściowa	73* (30%)	73* (29%)	1,03 [0,79; 1,36]	RD = 0,01 [-0,07; 0,09]
Odpowiedź częściowa	41* (17%)	63* (25%)	0,67 [0,47; 0,96]	RD = -0,08 [-0,15; -0,01] NNH = 13 [7; 92]
Odpowiedź całkowita lub lepsza	87 (36%)	44 (18%)	2,04 [1,49; 2,80]	RD = 0,18 [0,11; 0,26] NNT = 6 [4; 10]
Bardzo dobra, częściowa odpowiedź lub lepsza	160* (66%)	115* (46%)	1,44 [1,22; 1,69]	RD = 0,20 [0,11; 0,29] NNT = 5 [4; 9]
Jakakolwiek odpowiedź: częściowa odpowiedź lub lepsza (ORR)	202 (83%)	179 (71%)	1,17 [1,06; 1,28]	RD = 0,12 [0,04; 0,19] NNT = 9 [6; 23]

*wyliczenia własne wnioskodawcy

MRD (brak minimalnej choroby resztkowej)

W grupie ocenianej interwencji, wśród pacjentów z całkowitą lub lepszą odpowiedzią na leczenie, wykazano IS 2,42 razy większe prawdopodobieństwo uzyskania MDR w porównaniu z grupą kontrolną [RB=2,42 (95%CI: 1,59; 3,70)]. U pacjentów z tej grupy wykazano także IS ponad 3 razy większe prawdopodobieństwo utrzymania się MDR $\geq$ 12 miesięcy [RB=3,29 (95%CI: 1,71; 6,32)].

Wśród pacjentów z bardzo dobrą, częściową odpowiedzią na leczenie lub lepszą, prawdopodobieństwo uzyskania MDR było również IS wyższe [RB=2,16 (95%CI: 1,59; 2,94)].

Tabela 11. Odsetek pacjentów uzyskujących negatywną minimalną chorobę resztkową (MRD) dla porównania BelaVd vs DVd (Hungria 2025)

Punkt końcowy	n (%)		BelaVd vs DVd	
	BelaVd (N=243)	DVd (N=251)	RB (95%CI)	RD/NNT (95%CI)
MDR w podgrupie pacjentów z odpowiedzią całkowitą lub lepszą	61 (25%)	26 (10%)	2,42 [1,59; 3,70]	RD = 0,15 (0,08; 0,21) NNT = 7 (5; 13)
MDR w podgrupie pacjentów z bardzo dobrą, częściową odpowiedzią lub lepszą	94 (39%)	45 (18%)	2,16 [1,59; 2,94]	RD = 0,21 (0,13; 0,29) NNT = 5 (4; 8)
Utrzymywanie się MRD- $\geq$ 12 miesięcy w podgrupie pacjentów z odpowiedzią całkowitą lub lepszą	35 (14%)	11 (4%)	3,29 [1,71; 6,32]	RD = 0,10 (0,05; 0,15) NNT = 10 (7; 21)

Jakość życia

Jakość życia pacjentów w badaniu DREAMM-7 oceniono po 115 tygodniach przy użyciu dwóch kwestionariuszy Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Raka (ang. European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC): QLQ-C30 oraz QLQ-MY20. Raportowano również stopień nasilenia, interferencję i częstość zgłaszanych przez pacjentów objawowych zdarzeń niepożądanych ocenianych za pomocą skali PRO-CTCAE (Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events), tolerancję na leczenie z wykorzystaniem kwestionariusza FACT-GP5 oraz pogorszenie funkcji wzrokowych w punktacji OSDI (Ocular Surface Disease Index).

W żadnej z analizowanych domen kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-MY20 nie wykazano IS różnicy w prawdopodobieństwie wystąpienia znaczącej (meaningful) poprawy lub pogorszenia między grupami.

W ocenie za pomocą skali PRO-CTCAE największe różnice w nasileniu objawów zdarzeń niepożądanych odnotowano dla niewyraźnego widzenia, które w stopniu nasilenia 3-4 wystąpiło u 55% pacjentów w grupie ocenianej interwencji vs 15% w grupie kontrolnej oraz łzawienia oczu występującego u 27% pacjentów w grupie ocenianej interwencji vs 11% w grupie kontrolnej.

Ocena pogorszenia funkcji wzrokowych w punktacji OSDI wykazała, że w grupie pacjentów leczonych schematem BelaVd szczyt pogorszenia występował między 10. a 13. tygodniem terapii, między 13. a 22. tygodniem ulegał poprawie, a następnie stabilizował się. Pogorszenie funkcji wzrokowych było jednak przez cały okres obserwacji wyższe niż w grupie kontrolnej.

Szczegółowe wyniki oceny jakości życia opisano w rozdziale 5.4.6 AKL wnioskodawcy.

Porównanie pośrednie BelaVd vs Kd i PVd (metaanaliza sieciowa NMA)

Porównania pośredniego skuteczności leczenia schematem BelaVd ze schematami Kd oraz PVd, metodą metaanalizy sieciowej NMA, dokonano dla punktów końcowych PFS, OS i ORR. Opis metodyki przeprowadzonego porównania pośredniego przedstawiono w rozdziale 7.1 AKL wnioskodawcy.

Przeżycie wolne od progresji (PFS)

W wariacie analizie, w którym uwzględniono maksymalny okres obserwacji, ryzyko progresji lub zgonu wśród pacjentów leczonych schematem BelaVd było IS niższe o 73% w porównaniu z terapią schematem Kd [HR=0,27 (0,19; 0,40)] oraz o 74% w porównaniu z terapią schematem PVd [HR=0,26 (0,18; 0,38)]

Wyniki PFS z maksymalnego okresu obserwacji potwierdzono w przeprowadzonych analizach wrażliwości obejmujących dane z analiz głównych/końcowych, wcześniejszą ekspozycję na lenalidomid (w przypadku BelaVd), oporność na lenalidomid oraz uwzględniającą wcześniejszą tylko 1 linię leczenia, a także przy wykorzystaniu uaktualnionych danych dla badania LEPUS.

Przeżycie całkowite (OS)

Zarówno stosując korygowane o cross-over i nie korygowane dane z badania OPTIMISMM, a także przy wykorzystaniu uaktualnionych danych z badania LEPUS, porównanie pośrednie ocenianej interwencji ze schematami Kd i PVd wykazało IS redukcję ryzyka zgonu. W wariancie skorygowanym, ryzyko zgonu wśród pacjentów leczonych BelaVd było o około połowę niższe zarówno w porównaniu z leczeniem schematem Kd [HR=0,53 (0,35; 0,80)], jak i w porównaniu z leczeniem schematem PVd [HR=0,53 (0,35; 0,81)].

Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)

W zakresie obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) IS różnicę wykazano jedynie dla porównania pośredniego BelaVd vs Kd. W wariancie analizy wykorzystującym dane z maksymalnego okresu obserwacji, terapia BelaVd ponad 3-krotnie zwiększała szansę na wykazanie ORR w porównaniu do leczenia schematem Kd.

Tabela 12. Wyniki porównania pośredniego PFS, OS, ORR; BelaVd vs komparatory

Wariant analizy	BelaVd vs Kd	BelaVd vs PVd
Przeżycie wolne od progresji (PFS), HR (95% CrI)		
Maksymalny okres obserwacji	0,27 [0,19; 0,40]	0,26 [0,18; 0,38]
Analizy końcowe/główne	0,27 [0,17; 0,41]	0,23 [0,15; 0,36]
Wcześniejsza ekspozycja na lenalidomid	0,20 [0,11; 0,35]	0,24 [0,14; 0,42]
Oporność na lenalidomid	0,20 [0,10; 0,40]	0,25 [0,13; 0,48]
Wcześniejsza tylko 1 linia leczenia	0,31 [0,18; 0,54]	0,27 [0,15; 0,48]
Uaktualnione dane z badania LEPUS	0,28 [0,19; 0,40]	0,26 [0,18; 0,39]
Przeżycie całkowite (OS), HR (95% CrI)		
Skorygowane o cross-over dane z OPTIMISMM	0,53 [0,35; 0,80]	0,53 [0,35; 0,81]
Dane z OPTIMISMM nie korygowane	0,53 [0,35; 0,80]	0,43 [0,28; 0,65]
Uaktualnione dane z badania LEPUS	0,57 [0,38; 0,85]	0,57 [0,38; 0,87]
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), OR (95% CrI)		
Maksymalny okres obserwacji	3,15 [1,68; 5,99]	1,34 [0,67; 2,70]
Analizy końcowe/główne	2,65 [1,42; 4,98]	1,14 [0,57; 2,27]

Porównanie pośrednie BelaVd vs KRd i Rd (porównanie pośrednie dopasowane charakterystykami populacji MAIC)



Porównanie bezpośrednie BelaPd vs PVd (badanie DREAMM-8)

PFS (Przeżycie wolne od progresji choroby)

Przeżycie wolne od progresji choroby stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy badania DREAMM-8. W analizie głównej, w grupie ocenianej interwencji wykazano IS, mniejsze o 48%, ryzyko wystąpienia progresji choroby w porównaniu z grupą kontrolną [HR=0,52 (95%CI: 0,37; 0,73)] przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 21,8 miesiąca.

Dla dłuższego okresu obserwacji (mediana wynosząca 28,01 miesiąca) wykazano IS mniejsze o 51% ryzyko wystąpienia progresji choroby w porównaniu z grupą kontrolną [HR=0,49 (95%CI: 0,35; 0,68)]. Pozostałe warianty analizy PFS zostały zaprezentowane w AKL wnioskodawcy rozdział 6.4.1 i są spójne z wynikami analizy głównej.

W rozdziale 6.4.1 AKL wnioskodawcy przedstawiono również analizę PFS w podgrupach, której wyniki są zgodne co do kierunku z wynikami odnotowanymi dla populacji ogólnej badania DREAMM-7. W części podgrup pacjentów leczonych schematem BelaPd nie wykazano jednak istotnej statystycznie redukcji ryzyka.

PFS2 (Przeżycie wolne od progresji choroby podczas kolejnej linii leczenia)

IS różnicę wykazano także dla przeżycia wolnego od progresji choroby podczas kolejnej linii leczenia (PFS2), gdzie odnotowano redukcję ryzyka wystąpienia progresji lub zgonu o 39% w grupie ocenianej interwencji w porównaniu z grupą kontrolną [HR=0,61 (95%CI: 0,43; 0,86)].

Tabela 14. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) i przeżycie wolne od progresji choroby podczas kolejnej linii leczenia (PFS2) dla porównania BelaPd vs PVd (Dimopoulos 2024, Dimopoulos 2025)

Punkt końcowy (mediana okr. obs. [mies.])	Mediana [95% CI]		BelaPd vs PVd
	BelaPd (N=155)	PVd (N=147)	HR [95% CI]
PFS (21,8)	NR	12,7 mies. [9,1; 18,5]	0,52 [0,37; 0,73]
PFS (28,01)	32,6 mies. [21,1; NR]	12,5 mies. [9,1; 17,6]	0,49 [0,35; 0,68]
PFS2	17,1 mies. [10,2; 20,2]	8,1 mies. [6,2; 11,1]	0,61 [0,43; 0,86]

NR- nie osiągnięto (ang. not reached)

OS (Przeżycie całkowite)

W medianie okresu obserwacji wynoszącej 21,8 miesiąca nie wykazano IS różnicy w przeżyciu całkowitym pacjentów z grupy ocenianej interwencji vs grupa kontrolna. Dojrzałość danych OS z tego okresu obserwacji wynosiła 35%.

Tabela 15. Przeżycie całkowite dla porównania BelaPd vs PVd (Dimopoulos 2024)

Punkt końcowy (mediana okr. obs. [mies.])	Mediana [95% CI]		BelaPd vs PVd
	BelaPd (N=155)	PVd (N=147)	HR [95% CI]
OS (21,8)	NR	NR	0,77 [0,53; 1,14]

NR- nie osiągnięto (ang. not reached)

Odpowiedź na leczenie

W grupie ocenianej interwencji wykazano IS wyższe prawdopodobieństwo uzyskania rygorystycznej całkowitej odpowiedzi na leczenie [RB=3,32 (95%CI: 1,12; 9,85)], całkowitej odpowiedzi [RB=2,28 (95%CI: 1,42; 3,64)], oraz całkowitej lub lepszej odpowiedzi na leczenie [RB=2,45 (95%CI: 1,62; 3,71)].

IS mniejsze prawdopodobieństwo wykazano natomiast dla uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie w grupie ocenianej interwencji w porównaniu do grupy kontrolnej [RB=0,40 (95%CI: 0,25; 0,63)].

Tabela 16. Odpowiedź na leczenie dla porównania BelaPd vs PVd (Dimopoulos 2024)

Punkt końcowy	n (%)		BelaPd vs PVd	
	BelaPd (N=155)	PVd (N=147)	RR/RB (95%CI)	RD/NNT/NNH (95%CI)
Rygorystyczna, całkowita odpowiedź	14 (9%)	4 (3%)	3,32 [1,12; 9,85]	RD = 0,06 [0,01; 0,12] NNT = 16 [9; 92]
Całkowita odpowiedź	48 (31%)	20 (14%)	2,28 [1,42; 3,64]	RD = 0,17 [0,08; 0,27] NNT = 6 [4; 13]
Bardzo dobra, odpowiedź częściowa	37 (24%)	32 (22%)	1,10 [0,72; 1,66]	RD = 0,02 [-0,07; 0,12]
Odpowiedź częściowa	21 (14%)	50 (34%)	0,40 [0,25; 0,63]	RD = -0,20 [-0,30; -0,11] NNH = 5 [4; 10]

Punkt końcowy	n (%)		BelaPd vs PVd	
	BelaPd (N=155)	PVd (N=147)	RR/RB (95%CI)	RD/NNT/NNH (95%CI)
Minimalna odpowiedź	4 (3%)	8 (5%)	0,47 [0,15; 1,54]	RD = -0,03 [-0,07; 0,02]
Choroba stabilna	19 (12%)	22 (15%)	0,82 [0,46; 1,45]	RD = -0,03 [-0,10; 0,05]
Progresja choroby	5 (3%)	1 (<1%)	4,74 [0,56; 40,11]	RD = 0,03 [-0,01; 0,06]
Brak oceny	7 (5%)	10 (7%)	-	-
Odpowiedź całkowita lub lepsza	62 (40%)	24 (16%)	2,45 [1,62; 3,71]	RD = 0,24 [0,14; 0,33] NNT= 5 [3; 8]
Bardzo dobra, częściowa odpowiedź lub lepsza	99 (64%)	56 (38%)	1,68 [1,32; 2,13]	RD = 0,26 [0,15; 0,37] NNT = 4 [3; 7]
Jakakolwiek odpowiedź: częściowa odpowiedź lub lepsza (ORR)	120 (77%)	106 (72%)	1,07 [0,94; 1,22]	RD = 0,05 [-0,04; 0,15]

MRD (minimalna choroba resztkowa)

W grupie ocenianej interwencji, wśród pacjentów z całkowitą lub lepszą odpowiedzią na leczenie, wykazano IS 5 razy większe prawdopodobieństwo uzyskania MDR w porównaniu z grupą kontrolną [RB=5,01 (95%CI: 2,31; 10,89)]. U pacjentów z tej grupy wykazano także IS ponad 5 razy większe prawdopodobieństwo utrzymania się MDR $\geq$ 12 miesięcy [RB=5,22 (95%CI: 1,18; 23,14)].

Wśród pacjentów z bardzo dobrą, częściową odpowiedzią na leczenie lub lepszą, prawdopodobieństwo uzyskania MDR było również IS wyższe [RB=5,93 (95%CI: 2,91; 12,07)].

Tabela 17. Odsetek pacjentów uzyskujących negatywną minimalną chorobę resztkową (MRD) dla porównania BelaPd vs PVd (Dimopoulos 2024)

Punkt końcowy	n (%)		BelaPd vs PVd	
	BelaPd (N=155)	PVd (N=147)	RB (95%CI)	RD/NNT (95%CI)
MDR w podgrupie pacjentów z odpowiedzią całkowitą lub lepszą	37 (24%)	7 (5%)	5,01 [2,31; 10,89]	RD = 0,19 [0,12; 0,27] NNT = 6 [4; 9]
MDR w podgrupie pacjentów z bardzo dobrą, częściową odpowiedzią lub lepszą	50 (32%)	8 (5%)	5,93 [2,91; 12,07]	RD = 0,27 [0,19; 0,35] NNT = 4 [3; 6]
Utrzymywanie się MRD- $\geq$ 12 miesięcy w podgrupie pacjentów z odpowiedzią całkowitą lub lepszą	13 (8%)	2 (1%)	5,22 [1,18; 23,14]	RD = 0,06 [0,01; 0,10] NNT = 18 [10; 79]

Jakość życia

W związku z prośbą Agencji, w ramach uzupełnień wnioskodawca przedstawił wyniki doniesienia Dimopolous 2025d, które opublikowano po dacie wyszukiwania wnioskodawcy (publikacja szerzej opisuje wyniki oceny jakości życia pacjentów biorących udział w badaniu DREAMM-8). Poniżej przedstawiono podsumowanie wyników oceny jakości życia w oparciu o wszystkie dostępne dane.

Jakość życia pacjentów w badaniu DREAMM-8 oceniono przy użyciu dwóch kwestionariuszy Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Raka (ang. European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC): QLQ-C30 oraz EQ-5D. Raportowano również stopień nasilenia, interferencję i częstość zgłaszanych przez pacjentów objawowych zdarzeń niepożądanych ocenianych za pomocą skali PRO-CTCAE (Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events). tolerancję na leczenie z wykorzystaniem kwestionariusza FACT-GP5 oraz pogorszenie funkcji wzrokowych w punktacji OSDI (Ocular Surface Disease Index).

W ocenie kwestionariuszowej, największy negatywny wpływ na ocenę jakości życia w 4 domenach (GHS/QoL, funkcjonowanie w roli społecznej, funkcjonowanie fizyczne, EQ-5D VAS) miało występowanie zmęczenia i zmniejszonego apetytu wśród uczestników badania. Zmiana w stosunku do wartości wyjściowych w domenach EORTC QLQ-C30 i QLQ-MY20 pozostała stabilna w obu grupach leczonych w poszczególnych punktach czasowych próby.

W ocenie za pomocą skali PRO-CTCAE odnotowano u większości pacjentów w obu grupach badania, brak objawów lub objawy o zgłaszanym stopniu nasilenia jako „łagodne” lub „umiarkowane”. Większość pacjentów leczonych schematem BelaPd oceniała nasilenie niewyraźnego widzenia jako „umiarkowane”, „ciężkie” lub „bardzo ciężkie”.

Ocena pogorszenia funkcji wzrokowych w punktacji OSDI wykazała, że w grupie pacjentów leczonych schematem BelaPd istotne pogorszenie funkcji wzrokowych (wzrost o $\geq 12,5$ punktu) wystąpiło u 73% pacjentów, natomiast u 92% z tych pacjentów odnotowano poprawę po medianie 57 dni od pierwszego zgłoszenia, a u 89% nastąpiło całkowite ustąpienie objawów.

Porównanie pośrednie BelaPd vs komparatory (metaanaliza sieciowa NMA)

Porównania pośredniego skuteczności leczenia schematem BelaPd ze schematami Kd oraz DVd, metodą metaanalizy sieciowej NMA, dokonano dla punktów końcowych PFS, OS i ORR. Opis metodyki przeprowadzonego porównania pośredniego przedstawiono w rozdziale 7.1 AKL wnioskodawcy.

Przeżycie wolne od progresji (PFS)

W wariacie analizie, w którym uwzględniono maksymalny okres obserwacji, ryzyko progresji lub zgonu wśród pacjentów leczonych schematem BelaPd było IS niższe o 61% w porównaniu z terapią schematem Kd [HR=0,39 (0,24; 0,64)]. W żadnym z wariantów analizie nie wykazano jednak IS różnicy w zakresie PFS dla porównania ocenianej interwencji z terapią schematem DVd.

Warianty przeprowadzonej analizy wrażliwości obejmowały uwzględnienie danych z analiz głównych/końcowych, oporność na lenalidomid oraz wcześniejszą tylko 1 linię leczenia.

Przeżycie całkowite (OS)

W żadnym z wariantów analizie nie wykazano także IS różnicy w zakresie przeżycia całkowitego dla porównania pośredniego ocenianej interwencji z terapią schematem Kd. Z uwagi na brak wyniku OS wśród chorych otrzymujących wcześniej leczenie lenalidomidem z badań CASTOR oraz LEPUS, wiarygodności porównania ocenianej interwencji względem schematu DVd jest ograniczona.

Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)

W zakresie obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) IS różnicę wykazano jedynie dla porównania pośredniego BelaPd vs Kd. W wariacie analizie wykorzystującym dane z maksymalnego okresu obserwacji, terapia BelaPd ponad 3,85-krotnie zwiększała szansę uzyskania ORR w porównaniu do leczenia schematem Kd.

Tabela 18. Wyniki porównania pośredniego PFS, OS, ORR; BelaPd vs komparatory

Wariant analizy	BelaPd vs Kd	BelaPd vs DVd
Przeżycie wolne od progresji (PFS), HR (95% CrI)		
Maksymalny okres obserwacji	0,39 [0,24; 0,64]	0,68 [0,40; 1,15]
Analizy końcowe/główne	0,46 [0,28; 0,77]	0,84 [0,48; 1,46]
Oporność na lenalidomid	0,34 [0,20; 0,59]	0,62 [0,34; 1,14]
Wcześniejsza tylko 1 linia leczenia	0,39 [0,16; 0,93]	0,80 [0,25; 2,58]
Przeżycie całkowite (OS), HR (95% CrI)		
Skorygowane o cross-over dane z OPTIMISMM	0,67 [0,40; 1,13]	-
Dane z OPTIMISMM nie korygowane	0,83 [0,50; 1,40]	-

Wariant analizy	BelaPd vs Kd	BelaPd vs DVd
Populacja ITT badania CASTOR	-	0,80 [0,49; 1,31]
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), OR (95% CrI)		
Maksymalny okres obserwacji	3,85 [1,74; 8,62]	1,89 [0,74; 4,66]

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównanie bezpośrednie BelaVd vs DVd (badanie DREAMM-7)

Wyniki analizy bezpieczeństwa przedstawiono dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 39,4 miesiąca. Wystąpienie zdarzeń niepożądanych jakiegokolwiek stopnia nasilenia, w badaniu DREAMM-7, odnotowano u wszystkich jego uczestników, zarówno w grupie ocenianej interwencji, jak i w grupie kontrolnej. Częstość występowania wszystkich wyróżnionych kategorii AEs, poza SAEs skutkujących zgonem, była istotnie wyższa w grupie pacjentów leczonych schematem BelaVd w stosunku do grupy kontrolnej. Najwyższe ryzyko odnotowano dla związanych z leczeniem AEs prowadzących do trwałego zakończenia jakiegokolwiek leczenia [RR=1,89 (95%CI: 1,31; 2,72)].

Tabela 19. Ogólny profil bezpieczeństwa terapii w badaniu DREAMM-7 dla porównania BelaVd vs DVd (Hungria 2025)

Mediana okr.obs. 39,4 mies.	BelaVd (N=242)	DVd (N=246)	BelaVd vs DVd	
Punkt końcowy	n (%)	n (%)	RR [95% CI]*	RD/NNH/NNT [95% CI]*
AEs ogółem	242 (100%)	246 (100%)	1,00 [0,99; 1,01]	0,00 [-0,01; 0,01]
związane z leczeniem	242 (100%)	234 (95%)	1,05 [1,02; 1,08]	0,05 [0,02; 0,08] NNH = 21 [14; 48]
AEs 3-4 stopnia	230 (95%)	191 (78%)	1,22 [1,14; 1,32]	0,17 [0,12; 0,23] NNH = 6 [5; 9]
związane z leczeniem	222 (92%)	166 (67%)	1,36 [1,24; 1,49]	0,24 [0,17; 0,31] NNH = 5 [4; 6]
AEs prowadzące do trwałego zakończenia jakiegokolwiek leczenia	77 (32%)	47 (19%)	1,67 [1,21; 2,29]	0,13 [0,05; 0,20] NNH = 8 [5; 20]
związane z leczeniem	67 (28%)	36 (15%)	1,89 [1,31; 2,72]	0,13 [0,06; 0,20] NNH = 8 [5; 17]
AEs prowadzące do redukcji dawki	181 (75%)	146 (59%)	1,26 [1,11; 1,43]	0,15 [0,07; 0,24] NNH = 7 [5; 14]
AEs prowadzącego do opóźnienia dawki	229 (95%)	186 (76%)	1,25 [1,16; 1,35]	0,19 [0,13; 0,25] NNH = 6 [4; 8]
SAEs	129 (53%)	94 (38%)	1,40 [1,14; 1,70]	0,15 [0,06; 0,24] NNH = 7 [5; 16]
związane z leczeniem	50 (21%)	32 (13%)	1,59 [1,06; 2,39]	0,08 [0,01; 0,14] NNH = 14 [8; 96]
SAEs skutkujące zgonem	26 (11%)	20 (8%)	1,32 [0,76; 2,30]	0,03 [-0,03; 0,08]
związane z leczeniem	7 (3%)	2 (1%)	3,56 [0,75; 16,96]	0,02 [0,00; 0,04]

*wyczerpanie własne wnioskodawcy

Wśród SAEs istotne statystycznie różnice na niekorzyść BelaVd odnotowano w częstości występowania zapalenia płuc [RR=2,68 (95%CI: 1,37; 5,24)].

Tabela 20. SAEs odnotowane w badaniu DREAMM-7, porównanie BelaVd vs DVd (Hungria 2025)

Mediana okr.obs. 39,4 mies.	BelaVd (N=242)	DVd (N=246)	BelaVd vs DVd	
Punkt końcowy	n (%)	n (%)	RR [95% CI]*	RD/NNH/NNT [95% CI]*
Zapalenie płuc	29 (12%)	11(4%)	2,68 [1,37; 5,24]	0,08 [0,03; 0,12] NNH = 14 [9; 38]
Gorączka	12 (5%)	10 (4%)	1,22 [0,54; 2,77]	0,01 [-0,03; 0,05]
COVID-19	11 (5%)	10 (4%)	1,12 [0,48; 2,58]	0,00 [-0,03; 0,04]
Zapalenie płuc związane z COVID-19	8 (3%)	8 (3%)	1,02 [0,39; 2,66]	0,00 [-0,03; 0,03]
Trombocytopenia	8 (3%)	4 (2%)	2,03 [0,62; 6,66]	0,02 [-0,01; 0,04]
Posocznica	4 (2%)	4 (2%)	1,02 [0,26; 4,02]	0,00 [-0,02; 0,02]
Zakażenie dolnych dróg oddechowych	5 (2%)	0 (0%)	11,18 [0,62; 201,11]	0,02 [0,00; 0,04] NNH = 49 [25; 879]
Niedokrwistość	4 (2%)	3 (1%)	1,36 [0,31; 5,99]	0,00 [-0,02; 0,03]
Omdlenie	4 (2%)	1 (<1%)	4,07 [0,46; 36,12]	0,01 [-0,01; 0,03]
Niewydolność oddechowa	4 (2%)	0 (0%)	9,15 [0,50; 169,00]	0,02 [0,00; 0,03]
Niedociśnienie ortostatyczne	4 (2%)	3 (1%)	1,36 [0,31; 5,99]	0,00 [-0,02; 0,03]
Reakcje związane z wlewem	0 (0%)	4 (2%)	0,11 [0,01; 2,09]	-0,02 [-0,03; 0,00]

*wyliczenia własne wnioskodawcy

Wśród AEs klinicznego zainteresowania, bez względu na nasilenie, istotne statystycznie różnice na niekorzyść BelaVd stwierdzono w częstości występowania zdarzeń ocznych, trombocytopenii, zapalenia płuc, zwiększonej aktywności ALT, gorączki, zwiększonej aktywności GGT oraz zwiększonej aktywności AST. Natomiast, odnotowano także IS mniejsze ryzyko wystąpienia reakcji związanych z wlewem.

Wśród AEs klinicznego zainteresowania o nasileniu ≥ 3 stopnia, istotne statystycznie różnice na niekorzyść BelaVd utrzymały się w większości kategorii AEs: trombocytopenia [RR=1,58 (95%CI: 1,29; 1,93)], zapalenie płuc [RR=3,05 (95%CI: 1,52; 6,10)], zwiększona aktywność ALT [RR=3,56 (95%CI: 1,19; 10,66)] oraz zwiększona aktywność GGT [RR=6,10 (95%CI: 2,15; 17,32)]. Dodatkowo, IS różnice na niekorzyść ocenianej interwencji odnotowano dla występowania neutropenii oraz zmniejszenia liczby płytek krwi.

Szczegółowe wyniki dotyczące częstości występowania poszczególnych AEs opisano w rozdziale 5.5 AKL wnioskodawcy.

Tabela 21. Poszczególne AEs klinicznego zainteresowania, bez względu na nasilenie w badaniu DREAMM-7, porównanie BelaVd vs DVd (Hungria 2025, Mateos 2024)

Punkt końcowy	BelaVd (N=242)	DVd (N=246)	BelaVd vs DVd	
	n (%)*	n (%)*	RR [95% CI]*	RD/NNH/NNT [95% CI]*
Oczne	191 (79%)	71 (29%)	2,73 [2,22; 3,36]	0,50 [0,42; 0,58] NNH = 2 [2; 3]
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego				
Trombocytopenia	169 (69,8%)	122 (49,6%)	1,41 [1,21; 1,64]	0,20 [0,12; 0,29] NNH = 5 [4; 9]
Niedokrwistość	48 (19,8%)	65 (26,4%)	0,75 [0,54; 1,04]	-0,07 [-0,14; 0,01]
Neutropenia	36 (14,9%)	28 (11,4%)	1,31 [0,82; 2,07]	0,03 [-0,02; 0,09]
Zakażenia i zarażenia				
Zapalenie płuc	48 (19,8%)	23 (9,3%)	2,12 [1,33; 3,37]	0,10 [0,04; 0,17] NNH = 10 [6; 24]
Pozostałe AEs (występujące u $\geq 15\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup)				
Biegunka	80 (33,1%)	78 (31,7%)	1,04 [0,81; 1,35]	0,01 [-0,07; 0,10]
Zmniejszona liczba płytek krwi	51 (21,1%)	40 (16,3%)	1,30 [0,89; 1,88]	0,05 [-0,02; 0,12]
Obwodowa neuropatia czuciowa	61 (25,2%)	51 (20,7%)	1,22 [0,88; 1,69]	0,04 [-0,03; 0,12]
Neuropatia obwodowa	50 (20,7%)	55 (22,4%)	0,92 [0,66; 1,30]	-0,02 [-0,09; 0,06]

Punkt końcowy	BelaVd (N=242)	DVd (N=246)	BelaVd vs DVd	
	n (%) [*]	n (%) [*]	RR [95% CI] [*]	RD/NNH/NNT [95% CI] [*]
Zaparcia	49 (20,2%)	56 (22,8%)	0,89 [0,63; 1,25]	-0,03 [-0,10; 0,05]
Zmęczenie	49 (20,2%)	48 (19,5%)	1,04 [0,73; 1,48]	0,01 [-0,06; 0,08]
Bezsennosc	38 (15,7%)	50 (20,3%)	0,77 [0,53; 1,13]	-0,05 (-0,11; 0,02)
Zwiększona aktywność ALT	48 (19,8%)	30 (12,2%)	1,63 [1,07; 2,48]	0,08 (0,01; 0,14) NNH = 14 (8; 87)
Gorączka	47 (19,4%)	25 (10,2%)	1,91 [1,22; 3,00]	0,09 (0,03; 0,16) NNH = 11 (7; 34)
Kaszel	34 (14,0%)	37 (15,0%)	0,93 [0,61; 1,44]	-0,01 (-0,07; 0,05)
Mdłości	39 (16,1%)	31 (12,6%)	1,28 [0,83; 1,98]	0,04 (-0,03; 0,10)
Ból pleców	24 (9,9%)	37 (15,0%)	0,66 [0,41; 1,07]	-0,05 (-0,11; 0,01)
Zwiększona aktywność GGT	39 (16,1%)	11 (4,5%)	3,60 [1,89; 6,87]	0,12 (0,06; 0,17) NNH = 9 (6; 16)
Zwiększona aktywność AST	37 (15,3%)	13 (5,3%)	2,89 [1,58; 5,31]	0,10 (0,05; 0,15) NNH = 10 (7; 22)
Reakcje związane z wlewem	8 (3,3%)	42 (17,1%)	0,19 [0,09; 0,40]	-0,14 (-0,19; -0,09) NNT = 8 (6; 12)

^{*}wyliczenia własne wnioskodawcy

Pogorszenie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA)

Z uwagi na częstsze występowanie AEs ocznych podczas terapii BelaVd, w grupie pacjentów z prawidłowym widzeniem na początku badania, raportowano również informacje na temat pogorszenia najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA, z ang. best corrected visual acuity).

Pogorszenie do poziomu ostrości widzenia 20/50 odnotowano u 35% pacjentów leczonych BelaVd, a pogorszenie do poziomu ostrości widzenia 20/200 u 2% tychże pacjentów. Pogorszenie ostrości widzenia miało jednak w większości przypadków charakter przejściowy. Poprawa u pacjentów z pogorszeniem ostrości widzenia do 20/50 wystąpiła w 96% przypadków oraz u wszystkich pacjentów z pogorszeniem do 20/200.

Szczegółowe wyniki opisano w rozdziale 5.5.5 AKL wnioskodawcy.

Porównanie pośrednie BelaVd vs Kd i PVd (metaanaliza sieciowa NMA)

W porównaniu pośrednim bezpieczeństwa leczenia schematem BelaVd vs Kd i PVd za pomocą metaanalizy sieciowej NMA, IS na niekorzyść BelaVd wykazano jedynie względem terapii schematem Kd. IS różnice na niekorzyść BelaVd wykazano zarówno dla AEs 3-4 stopnia [OR=6,32 (2,87; 14,34)], jak i dla SAEs [OR=1,76 (2,87; 14,34)].

Tabela 22. Wyniki porównania pośredniego BelaVd vs komparatory

Kategoria	BelaVd vs Kd	BelaVd vs PVd
	OR (95% CrI)	
AEs 3-4 stopnia	6,32 [2,87; 14,34]	2,17 [0,87; 5,50]
SAEs	1,76 [1,02; 3,03]	1,78 [0,99; 3,25]
AEs prowadzące do zakończenia leczenia	2,05 [0,96; 4,41]	1,17 [0,52; 2,64]

Porównanie bezpośrednie BelaPd vs PVd (badanie DREAMM-8)

Wystąpienie zdarzeń niepożądanych jakiegokolwiek stopnia nasilenia, w badaniu DREAMM-8, odnotowano u ~99% pacjentów z grupy ocenianej interwencji oraz 97% pacjentów z grupy kontrolnej. IS różnicę na niekorzyść leczenia schematem BelaPd wykazano dla AEs 3/4 stopnia nasilenia, AEs prowadzących do przerwania/opóźnienia dawkowania oraz ciężkich AEs. Najwyższe ryzyko odnotowano dla ciężkich AEs [RR=1,44 (95%CI: 1,17; 1,76)].

Tabela 23. Ogólny profil bezpieczeństwa terapii w badaniu DREAMM-8 dla porównania BelaPd vs PVD (Dimopoulos 2025)

Punkt końcowy	BelaPd (N=150)	PVd (N=145)	BelaPd vs PVd	
	n (%)	n (%)	RR [95% CI]*	RD/NNH/NNT [95% CI]*
Jakiegokolwiek AEs	149 (>99%)	140 (97%)	1,03 [0,99; 1,06]	0,03 [0,00; 0,06]
AEs 3/4 stopnia nasilenia	136 (91%)	108 (74%)	1,22 [1,09; 1,36]	0,16 [0,08; 0,25] NNH = 7 [5; 13]
AEs prowadzące do zakończenia leczenia jakimkolwiek lekiem	28 (19%)	21 (14%)	1,29 [0,77; 2,16]	0,04 [-0,04; 0,13]
AEs prowadzące do redukcji dawki	94 (63%)	88 (61%)	1,03 [0,86; 1,24]	0,02 [-0,09; 0,13]
AEs prowadzące do przerwania/opóźnienia dawkowania	137 (91%)	110 (76%)	1,20 [1,08; 1,34]	0,15 [0,07; 0,24] NNH = 7 [5; 14]
Ciężkie (<i>serious</i>) AEs	101 (67%)	68 (47%)	1,44 [1,17; 1,76]	0,20 [0,09; 0,31] NNH = 5 [4; 11]
AEs prowadzące do zgonu	19 (13%)	18 (12%)	1,02 [0,56; 1,86]	0,00 [-0,07; 0,08]

*wyliczenia własne wnioskodawcy

Wśród AEs występujących u $\geq 30\%$ chorych w którejkolwiek z grup, IS różnice na niekorzyść BelaPd wykazano dla wszystkich raportowanych AEs ocznych. Niewyraźne widzenie wystąpiło u 89% pacjentów leczonych BelaPd w porównaniu do 32% pacjentów z grupy kontrolnej [RR=2,79 (95%CI: 2,19; 3,57)]. W porównaniu z grupą kontrolną, oceniana interwencja wiązała się również z 11,12-krotnie wyższym ryzykiem wystąpienia fotofobii [RR=11,12 (95%CI: 4,98; 24,80)].

Wśród AEs w ≥ 3 . stopniu nasilenia IS różnice na niekorzyść BelaPd utrzymały się dla niewyraźnego widzenia, suchości oka, uczucia ciała obcego w oku oraz podrażnienia oka.

Tabela 24. Poszczególne AEs bez względu na stopień nasilenia, występujące u $\geq 30\%$ chorych w którejkolwiek z grup oraz poszczególne AEs w ≥ 3 . stopniu nasilenia, odnotowane w badaniu DREAMM-8 dla porównania BelaPd vs PVD (Dimopoulos 2025)

Punkt końcowy	BelaPd (N=150)	PVd (N=145)	BelaPd vs PVd	
	n (%)	n (%)	RR [95% CI]*	RD/NNH/NNT [95% CI]*
bez względu na stopień nasilenia (występujące u $\geq 30\%$ chorych w którejkolwiek z grup)				
Niewyraźne widzenie	133 (89%)	46 (32%)	2,79 [2,19; 3,57]	0,57 [0,48; 0,66] NNH = 2 [2; 3]
Suchość oka	120 (80%)	23 (16%)	5,04 [3,44; 7,40]	0,64 [0,55; 0,73] NNH = 2 [2; 2]
Uczucie ciała obcego w oku	92 (61%)	14 (10%)	6,35 [3,80; 10,62]	0,52 [0,43; 0,61] NNH = 2 [2; 3]
Podrażnienie oka	91 (61%)	11 (8%)	8,00 [4,47; 14,32]	0,53 [0,44; 0,62] NNH = 2 [2; 3]
Fotofobia	69 (46%)	6 (4%)	11,12 [4,98; 24,80]	0,42 [0,33; 0,50] NNH = 3 [2; 4]
Ból oka	49 (33%)	8 (6%)	5,92 [2,91; 12,06]	0,27 [0,19; 0,36] NNH = 4 [3; 6]
AEs w ≥ 3. stopniu nasilenia				
Niewyraźne widzenie	66 (44%)	3 (2%)	21,27 [6,84; 66,12]	0,42 [0,34; 0,50] NNH = 3 [2; 3]
Suchość oka	26 (17%)	0 (0%)	51,25 [3,15; 833,13]	0,17 [0,11; 0,23] NNH = 6 [5; 9]
Uczucie ciała obcego w oku	13 (9%)	0 (0%)	26,11 [1,57; 435,13]	0,09 [0,04; 0,13] NNH = 12 [8; 25]
Podrażnienie oka	9 (6%)	0 (0%)	18,37 [1,08; 312,77]	0,06 [0,02; 0,10] NNH = 17 [11; 50]
Fotofobia	5 (3%)	0 (0%)	10,64 [0,59; 190,63]	0,03 [0,00; 0,06]
Ból oka	3 (23%)	0 (0%)	6,77 [0,35; 129,89]	0,02 [-0,01; 0,05]

*wyliczenia własne wnioskodawcy

Wśród AEs klinicznego zainteresowania raportowanych ogółem, IS różnice na niekorzyść BelaPd wykazano dla wystąpienia trombocytopenii + obniżonej liczby płytek krwi, neutropenii oraz zakażeń. Wśród AEs klinicznego zainteresowania 3-4 stopnia nasilenia, IS różnice na niekorzyść BelaPd utrzymały się dla wystąpienia neutropenii i zakażeń.

Tabela 25. Poszczególne AEs klinicznego zainteresowania, odnotowane w badaniu DREAMM-8 dla porównania BelaPd vs PVD (Dimopoulos 2025)

Punkt końcowy	BelaPd (N=150)	PVd (N=145)	BelaPd vs PVd	
	n (%)	n (%)	RR [95% CI]*	RD/NNH/NNT [95% CI]*
Ogółem				
Trombocytopenia + obniżona liczba płytek krwi	81 (54%)	60 (41%)	1,31 [1,02; 1,66]	0,13 [0,01; 0,24] NNH = 8 [5; 77]
Neutropenia, w tym gorączka neutropeniczna, neutropenia i obniżona liczba neutrofilów	97 (65%)	69 (48%)	1,36 [1,10; 1,67]	0,17 [0,06; 0,28] NNH = 6 [4; 17]
Zakażenia	124 (83%)	101 (70%)	1,19 [1,04; 1,35]	0,13 [0,03; 0,23] NNH = 8 [5; 30]
3-4 stopień nasilenia				
Trombocytopenia + obniżona liczba płytek krwi	57 (38%)	42 (29%)	1,31 [0,95; 1,82]	0,09 [-0,02; 0,20]
Neutropenia, w tym gorączka neutropeniczna, neutropenia i obniżona liczba neutrofilów	87 (58%)	60 (41%)	1,40 [1,11; 1,78]	0,17 [0,05; 0,28] NNH = 7 [4; 19]
Zakażenia	78 (52%)	39 (27%)	1,93 [1,42; 2,63]	0,25 [0,14; 0,36] NNH = 4 [3; 7]

*wyczerpania własne wnioskodawcy

Oczne AEs na podstawie skali KVA (Keratomy Visual Acuity)

Z uwagi na częstsze występowanie AEs ocznych podczas terapii BelaPd, w grupie pacjentów leczonych BelaPd, dokonano również ich oceny na podstawie skali KVA (Keratomy Visual Acuity). Skala ta łączy badanie rogówki ze zmianami w najlepszej skorygowanej ostrości wzroku – BCVA (ang. best corrected visual acuity), uwzględniając także nasilenie zmian (1 - mniej nasilone – 4 - bardziej nasilone).

Zdarzenie pogorszenia w skali KVA odnotowano u 87% pacjentów leczonych schematem BelaPd. Najczęściej były to zdarzenia o nasileniu 3 w skali 1-4, które odnotowano u 63% pacjentów. Zdarzenia pogorszenia w skali KVA skutkowały opóźnieniem podania dawki u 75% pacjentów, zmniejszeniem dawki w przypadku 57% pacjentów oraz zakończeniem terapii u 8% pacjentów.

Szczegółowe wyniki opisano w rozdziale 6.5.6 AKL wnioskodawcy.

Porównanie pośrednie BelaPd vs Kd i DVd (metaanaliza sieciowa NMA)

W porównaniu pośrednim bezpieczeństwa leczenia schematem BelaPd vs Kd i DVd za pomocą metaanalizy sieciowej NMA, IS na niekorzyść BelaPd wykazano dla AEs 3-4 stopnia oraz SAEs, zarówno w stosunku do leczenia schematem Kd, jak i DVd.

Tabela 26. Wyniki porównania pośredniego BelaPd vs komparatory

Kategoria	BelaPd vs Kd	BelaPd vs DVd
	OR (95% CrI)	
AEs 3-4 stopnia	10,68 [4,27; 27,55]	9,57 [3,79; 24,69]
SAEs	2,10 [1,11; 3,96]	2,20 [1,14; 4,27]
AEs prowadzące do zakończenia leczenia	2,13 [0,92; 4,94]	2,04 [0,78; 5,40]

Podsumowanie uzupełnień wnioskodawcy w zakresie oceny skuteczności i bezpieczeństwa

Beksac 2025

Przedstawione w doniesieniu konferencyjnym wyniki porównania pośredniego schematu BelaPd i DVd są spójne wynikami porównania pośredniego umówionego w AKL wnioskodawcy. Wykazana poprawa w zakresie PFS była w tym przypadku istotna statystycznie, a odnotowane ryzyko wystąpienia progresji wśród pacjentów leczonych BelaPd w stosunku do pacjentów leczonych DVd było o 59% niższe [HR=0,41 (95%CI: 0,25; 0,65)].

Dimopolous 2024

Wnioski z publikacji Dimopolous 2024 pokrywają się z wnioskami doniesienia Loubert 2024, które zostało włączone do analizy w ramach AKL wnioskodawcy oraz z wnioskami płynącymi z publikacji Dimopolous 2025d, która ukazała się po dacie złożenia wniosku i została na podstawie dostarczonej analizy wnioskodawcy włączona do niniejszej AWA. Publikacja dotyczyła oceny jakości życia pacjentów biorących udział w badaniu DREAMM-8.

Publikacje opublikowane po dacie złożenia wniosku

Hanafin 2025

Publikacja analizowała zależność między zastosowaną dawką belantamabu mafodotin w pierwszym cyklu leczenia a jej skutecznością i bezpieczeństwem w badaniu DREAMM-8. Otrzymanie wyższej dawki wiązało się z lepszą odpowiedzią na leczenie (wyższym prawdopodobieństwem $\geq$ CR i MRD-), bez zwiększenia częstotliwości występowania ciężkich ocznych zdarzeń niepożądanych ani pogorszenia wyników okulistycznych. Ocena korzyści i ryzyka wskazuje, że niższa dawka początkowa (1,9 mg/kg zamiast 2,5 mg/kg) zmniejszałaby szanse na $\geq$ CR, nie przynosząc korzyści w zakresie bezpieczeństwa.

Hungria 2025

Doniesienie prezentuje wyniki oceny skuteczności leczenia schematem BelaVD w podgrupie pacjentów opornych na wcześniejszą terapię lenalidomidem w pierwszym nawrocie choroby w badaniu DREAMM-7. Wykazano, że mediana PFS w tej podgrupie pacjentów była dłuższa w grupie leczonej BelaVd względem DVd, odpowiednio 35,7 vs 13,5 miesiąca, HR = 0,39 (95% CI: 0,17; 0,88). Mediana OS nie została osiągnięta w grupie BelaVd, a w grupie kontrolnej wyniosła 35,4 miesiąca.

Mateos 2025

Publikacja dostarcza informacji na temat wpływu modyfikacji dawkowania belantamabu mafodotin w związku z pojawiającymi się ocznymi zdarzeniami niepożądanymi na profil korzyści i ryzyka jego stosowania w badaniach DREAMM-7 i DREAMM-8. Autorzy publikacji wnioskują, iż terapia ocenianą interwencją w dawkach stosowanych w badaniach DREAMM-7 i DREAMM-8 charakteryzuje się pozytywnym stosunkiem korzyści do ryzyka u pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym. Autorzy publikacji przewidują również, że w praktyce klinicznej wystąpienie zaburzeń w badaniach okulistycznych w ≥ 2 stopniu nasilenia po 2-3 dawkach terapii nastąpi u większości pacjentów, co będzie wymagało wydłużenia odstępu między kolejnymi dawkami. Zdarzenia oczne pomimo wysokiej częstotliwości występowania, są jednocześnie skutecznie kontrolowane modyfikacjami dawkowania i na ogół odwracalne, co pozwala chorym na kontynuację leczenia.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility analysis*, CUA).

Porównywane interwencje

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono porównanie stosowania belantamabu mafodotin w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd) oraz w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd) ze schematami:

- **DVd** – od 2. do 4. linii leczenia u chorych bez oporności na bortezomib;
- **PVd** – od 2. linii leczenia u chorych leczonych schematem zawierającym lenalidomid;
- **Kd** – finansowany począwszy 2. do 4. linii leczenia.

Populacja docelowa

Populacje docelowe dla belantamabu mafodotin stanowią dorośli pacjenci z RRMM otrzymujący uprzednio ≥ 1 linię leczenia MM (BVd) oraz otrzymujący uprzednio ≥ 1 linię leczenia MM, w tym schematem zawierającym lenalidomid (BPd). Populacja stosująca schemat BVd spełnia główne kryteria włączenia do badania DREAMM-7, natomiast populacja stosująca schemat BPd spełnia główne kryteria włączenia do badania DREAMM-8.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Jednocześnie przyjęto, że ze względu na marginalne koszty ponoszone przez pacjenta w trakcie terapii szpiczaka plazmocytozy, wskazana perspektywa może zostać uznana za równoważną perspektywie wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy.

Horyzont czasowy

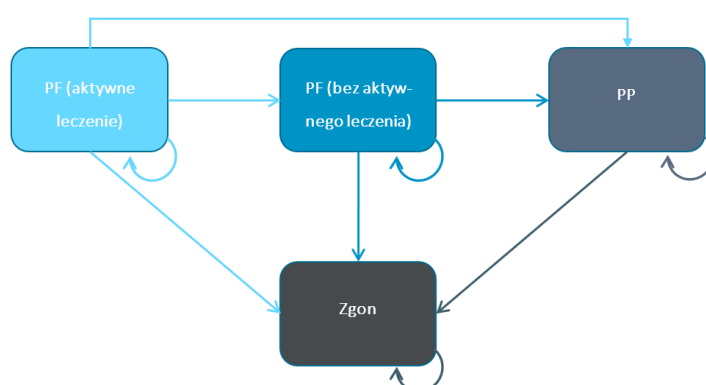
W analizie ekonomicznej zastosowano dożywotni horyzont czasowy. W badaniu DREAMM-7 średni wiek pacjentów z RRMM, wcześniej nieleczonych lenalidomidem, wynosił 64 lata, natomiast w badaniu DREAMM-8, obejmującym pacjentów leczonych uprzednio schematami zawierającymi lenalidomid, średni wiek osób włączonych do badania wynosił 66 lat. Długość horyzontu czasowego określono odpowiednio na 36 lat oraz 34 lata.

Model

Model wykorzystywany w AE wnioskodawcy jest modelem globalnym zaadaptowanym do warunków polskich. Na potrzeby analizy wnioskodawcy, zarówno w odniesieniu do pacjentów z RRMM kwalifikowanych do leczenia od drugiej linii — niezależnie od rodzaju wcześniej stosowanej terapii — jak i do pacjentów uprzednio leczonych schematami zawierającymi lenalidomid, zastosowano strukturę modelu przeżycia podzielonego (ang. Partitioned Survival Model, PSM).

W modelu zastosowano cykle 1-tygodniowe. Zgodnie ze strukturą modelu pacjenci mogą pozostawać w jednym z czterech jednoznacznie zdefiniowanych, wzajemnie wykluczających się stanów zdrowia lub przechodzić pomiędzy nimi:

- Stan bez progresji (PF), w trakcie aktywnego leczenia,
- Stan bez progresji (PF), bez aktywnego leczenia,
- Po progresji (PP),
- Zgon.

Wykres 1. Schemat graficzny modelu przeżycia podzielonego

Modelowanie efektów zdrowotnych, wyrażonych jako lata życia skorygowane o jakość (QALY), jak również wybranych kategorii kosztów (w tym m.in. kosztów leczenia), oparto na następujących punktach końcowych odzwierciedlających efektywność kliniczną:

- czas przeżycia wolnego od progresji choroby,
- czas całkowitego przeżycia,
- czas trwania leczenia (TTD),
- częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Dane dotyczące porównawczej efektywności klinicznej w populacji ogólnej dla schematów BVd oraz DVd pozyskano z randomizowanego badania III fazy DREAMM-7. Natomiast informacje dotyczące pacjentów wcześniej leczonych schematami zawierającymi lenalidomid (populacja LEN-exp), obejmujące schematy BPd oraz PVd, pochodziły z randomizowanego badania III fazy DREAMM-8. W celu umożliwienia porównania skuteczności schematów zawierających belantamab mafodotin z innymi strategiami terapeutycznymi, które potencjalnie mogłyby zostać przez nie zastąpione w polskiej praktyce klinicznej, wykorzystano wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego metodą metaanalizy sieciowej (NMA). Na podstawie tej analizy przeprowadzono porównanie schematu BVd ze schematami Kd oraz PVd w populacji ogólnej, a także porównanie BPd z Kd oraz DVd w populacji LEN-exp. Szczegółowy opis zastosowanej metodyki NMA oraz jej wyników znajduje się w części klinicznej analizy (rozdział 7.1.1 AKL wnioskodawcy).

Czas przeżycia całkowitego, czas przeżycia wolnego od progresji choroby oraz czas trwania leczenia modelowano poprzez dopasowanie do krzywych Kaplana–Meiera z badań DREAMM-7 i DREAMM-8 parametrystycznych modeli: Weibulla, log-logistycznego, wykładniczego, Gompertza, uogólnionego Gamma oraz log-normalnego.

W zakresie zdarzeń niepożądanych uwzględniono zdarzenia związane z leczeniem w stopniu nasilenia 3. lub wyższym. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych w stanie PFS dla schematów BVd, BPd, DVd i PVd wyznaczono na podstawie danych z badań DREAMM-7 i DREAMM-8.

Dodatkowo w przypadku schematów BVd oraz BPd uwzględniono zdarzenia niepożądane związane z narządem wzroku.

Każdemu zdarzeniu niepożądanemu przypisano koszty jego wystąpienia, związane z dodatkowym leczeniem i opieką nad pacjentem (rozdział 9.5. AE wnioskodawcy). Wystąpienie zdarzenia niepożądanego wiąże się także z naliczeniem pacjentowi obniżenia wartości użyteczności zdrowia.

Uwzględnione koszty

W AE wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów (szczegółowe informacje w rozdziale 9. AE wnioskodawcy):

- koszty lekowe,
- koszty administracji leczenia,
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty związane z kolejnymi liniami leczenia po progresji choroby,
- koszt opieki terminalnej nad pacjentem.

Użyteczności stanów zdrowia

Szczegółowy opis użyteczności uwzględnionych w analizie ekonomicznej przedstawiono w rozdziale 8. AE wnioskodawcy.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 27. Wyniki analizy podstawowej dla porównania BVd vs Kd i DVd w populacji pacjentów bez oporności na bortezomib (populacja ogólna)

Parametr	BVd	Kd	DVd	PVd	BVd vs Kd	BVd vs DVd	BVd vs PVd
Wydatki na Blenrep (z RSS)		0 zł	0 zł	0 zł			
Wydatki na Blenrep (bez RSS)							
Pozostałe koszty lekowe		224 055 zł	350 686 zł	81 569 zł			
Koszty administracji leczenia		36 786 zł	43 195 zł	43 043 zł			
Koszty diagnostyki i monitorowania		22 403 zł	23 039 zł	21 911 zł			
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych		8 732 zł	9 588 zł	10 333 zł			
Koszty dalszych linii leczenia		54 330 zł	52 302 zł	55 196 zł			
Koszty opieki terminalnej		16 518 zł	16 028 zł	16 509 zł			
Całkowity koszt (z RSS)		362 825 zł	494 838 zł	228 561 zł			
Całkowity koszt (bez RSS)							
QALY	7,14	4,74	5,18	4,75	2,40	1,97	2,40
ICUR [zł/QALY] z RSS	-	-	-	-			
ICUR [zł/QALY] bez RSS	-	-	-	-	999 878	1 156 206	1 058 565
PSA (prawdopodobieństwo kosztowej opłacalności) * z RSS	-	-	-	-			
PSA (prawdopodobieństwo kosztowej opłacalności) * bez RSS	-	-	-	-			

*odczytano z arkusza kalkulacyjnego (zakładka PSA)

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie BVd w miejsce Kd, DVd oraz PVd jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania BVd vs Kd wyniósł [] z RSS, ICUR dla porównania BVd vs DVd wyniósł [] z RSS (wartości te znajduje się **poniżej progu opłacalności** o którym mowa w ustawie o refundacji). Natomiast ICUR dla porównania BVd vs PVd wyniósł [] (wartość ta znajduje się **powyżej progu opłacalności**).

Prawdopodobieństwo kosztowej opłacalności dla BDVd w porównaniu Kd, DVd i PVd wyniosło odpowiednio [] z RSS.

Tabela 10. Wyniki analizy podstawowej dla porównania BPd vs Kd i PVd w populacji pacjentów leczonych schematem zawierającym lenalidomid (populacja LEN-exp)

Parametr	BPd	Kd	DVd	PVd	BPd vs Kd	BPd vs DVd	BPd vs PVd
Wydatki na Blenrep z RSS		0 zł	0 zł	0 zł			
Wydatki na Blenrep bez RSS							
Pozostałe koszty lekowe		220 929 zł	365 082 zł	99 176 zł			
Koszty administracji leczenia		36 276 zł	43 979 zł	41 402 zł			
Koszty diagnostyki i monitorowania		15 786 zł	15 918 zł	16 937 zł			
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych		8 607 zł	9 614 zł	9 061 zł			
Koszty dalszych linii leczenia		44 237 zł	34 245 zł	41 381 zł			
Koszty opieki terminalnej		18 796 zł	18 270 zł	18 367 zł			
Całkowity koszt (z RSS)		344 632 zł	487 108	226 325 zł			
Całkowity koszt (bez RSS)							
QALY	3,70	2,66	3,12	3,02	1,04	0,57	0,68
ICUR [zł/QALY] z RSS	-	-	-	-			
ICUR [zł/QALY] bez RSS	-	-	-	-	1 318 999	2 145 087	2 188 101
PSA (prawdopodobieństwo kosztowej opłacalności) * z RSS	-	-	-	-			
PSA (prawdopodobieństwo kosztowej opłacalności) * bez RSS	-	-	-	-			

* odczytano z arkusza kalkulacyjnego (zakładka PSA)

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie BPd w miejsce Kd, DVd oraz PVd jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania BPd vs Kd wyniósł [redacted] z RSS, ICUR dla porównania BPd vs PVd wyniósł [redacted] z RSS, natomiast ICUR dla porównania BPd z DVd wyniósł [redacted] (wartości te znajduje się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji).

Prawdopodobieństwo kosztowej opłacalności dla BPd w porównaniu Kd, DVd i PVd wyniosło odpowiednio [redacted] z RSS.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości prog³, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy. Oszacowana wartość progowa została przedstawiona w tabelach poniżej.

Tabela 11. Wyniki analizy progowej ceny Blenrep

Porównanie	Cena zbytu netto Blenrep - schemat BVd	Cena zbytu netto Blenrep - schemat BPd
Blenrep 1 fiol. 70 mg		
vs Kd		
vs DVd		
vs PVd		
Blenrep 1 fiol. 100 mg		
vs Kd		
vs DVd		
vs PVd		

Wnioskowana CZN dla produktu leczniczego Blenrep wynosi [] oraz [] odpowiednio dla dawki 70 mg i 100 mg. Oszacowane wartości progowe są niższe od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W związku z odnalezieniem przez wnioskodawcę badania RCT wykazującego przewagę BVd nad DVd oraz BPd nad PVd w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach AE wnioskodawcy wykonano kierunkową deterministyczną analizę wrażliwości, scenariuszową deterministyczną analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono w wariancie uwzględniającym RSS oraz wariancie nieuwzględniającym RSS. W jednokierunkowej analizie wrażliwości dla populacji ogólnej przetestowano 71 parametrów, a dla populacji LEN-exp 75 parametrów.

Dla porównania BPd vs Kd w wariancie z RSS w populacji LEN-exp w ramach kierunkowej analizy wrażliwości odnotowano wartości wskaźnika ICUR w zakresie od []. Najwyższą wartość uzyskano w wariancie zakładającym przyjęcie wartości HR(PFS) Kd vs PVd na poziomie dolnej granicy przedziału ufności ([]), natomiast najniższy ICUR – w wariancie zakładającym przyjęcie wartości HR(PFS) Kd vs PVd na poziomie górnej granicy przedziału ufności ([]).

Dla porównania BPd vs Kd w wariancie z RSS w populacji LEN-exp w ramach analizy scenariuszy odnotowano wartości wskaźnika ICUR w zakresie od []. Największą redukcję odnotowano w scenariuszu przyjmującym wartości HR dla Kd i DVd względem górnej granicy przedziału ufności ([]), natomiast najwyższy wzrost ICUR ([]) – w scenariuszu przyjmującym wartości HR dla Kd i DVd względem dolnej granicy przedziału ufności.

Dla porównania BPd vs PVd w wariancie z RSS w populacji LEN-exp w ramach kierunkowej analizy wrażliwości odnotowano wartości wskaźnika ICUR w zakresie od []. Najwyższą wartość uzyskano przy zwiększeniu stopnia obniżenia użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z narządem wzroku ([]), natomiast najniższy ICUR – przy obniżeniu masy ciała pacjentów ([]).

Dla porównania BPd vs PVd w wariancie z RSS w populacji LEN-exp w ramach analizy scenariuszy odnotowano wartości wskaźnika ICUR w zakresie od []. Największą redukcję odnotowano przy braku dyskontowania kosztów i efektów ([]), natomiast najwyższy wzrost ICUR ([]) – w scenariuszu przyjmującym modelowanie PFS, OS i TTD w ramionach BPd i PVd z wykorzystaniem krzywej log-logistycznej.

Wyniki analizy wrażliwości w wariancie bez RSS znajdują się w rozdziale 12.2.4 AE wnioskodawcy.

³ 244 821 zł/QALY

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 28. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	W AE wnioskodawcy jako komparator dla ocenianej technologii przyjęto schemat DVd, PVd oraz Kd. Nie uwzględniono natomiast następujących komparatorów finansowanych w ramach PL B.54.: KRd, DRd, IRd, EloPd, IsaPd, Tec, Elra, Tal, przy czym wnioskodawca przedstawił wyjaśnienia, iż brak wyników w odniesieniu do tych porównań spowodowany jest ograniczonym zakresem dostępnych dowodów, które nie pozwalały na utworzenie wiarygodnej sieci porównań pośrednich obejmującej wszystkie potencjalne terapie.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności? Czy wybrano adekwatną technikę analityczną?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywności
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzoną deterministyczną, scenariuszową i probabilistyczną analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

W analizie wnioskodawcy wykonano analizę kosztów-użyteczności, opierając się na istotnych statystycznie wynikach z analizy klinicznej. W opinii analityków Agencji wykonano prawidłowy typ analizy.

W AE wnioskodawcy jako komparator dla ocenianej technologii przyjęto schemat DVd, PVd oraz Kd. Nie uwzględniono natomiast następujących komparatorów finansowanych w ramach PL B.54.: KRd, DRd, IRd, EloPd, IsaPd, Tec, Elra, Tal, przy czym wnioskodawca przedstawił wyjaśnienia, iż brak wyników w odniesieniu do tych porównań spowodowany jest ograniczonym zakresem dostępnych dowodów, które nie pozwalały na utworzenie wiarygodnej sieci porównań pośrednich obejmującej wszystkie potencjalne terapie.

W związku z faktem, że wszystkie efekty zdrowotne, zawarte w analizie ekonomicznej opierały się na odnalezionych oraz opisanych badaniach w AKL, wszelkie nieprawidłowości i ograniczenia AKL mają również wpływ na opisaną w niniejszym rozdziale AE.

Uwzględniono odpowiedni horyzont czasowy analizy oraz prawidłowy rodzaj i zakres danych wejściowych do modelu. W przypadku braku dostępu do danych empirycznych szczegółowo omówiono sposób ich pozyskania, oszacowania i implementacji w modelu. W AE wnioskodawcy przedstawiono uzasadnienia dla przyjętych założeń.

Ekstrakcja danych do modelu wnioskodawcy została przeprowadzona prawidłowo. Dane kosztowe zaimplementowane do modelu są aktualne na dzień złożenia wniosku refundacyjnego.

Nie zidentyfikowano błędów w zakresie danych kosztowych wykorzystanych w modelu.

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną, zewnętrzną i ocenę konwergencji.

Wnioskodawca wskazuje, iż przeprowadzenie walidacji wewnętrznej modelu miało na celu wykazanie możliwych błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu. Szczegółowe wyniki walidacji wewnętrznej przedstawiono w rozdziale 16.2. AE wnioskodawcy.

W celu porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego przeprowadzono walidację konwergencji. Obejmowała ona systematyczne wyszukiwanie badań farmakoekonomicznych analizujących zastosowanie belantamabu mafodotinu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem lub pomalidomidem i deksametazonem we wskazaniu leczenia opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego.

W analizie wykorzystano dwa kluczowe badania kliniczne tj. DREAMM-7 i DREAMM-8, które umożliwiły bezpośrednie porównanie schematów leczenia BVd, BPd i DVd w populacji ogólnej oraz PVD w populacji pacjentów LEN-exp. Jest to istotna zaleta metodologiczna, ponieważ bezpośrednie dane porównawcze zwiększają wiarygodność ocenianej efektywności klinicznej i eliminują konieczność stosowania mniej precyzyjnych podejść pośrednich, takich jak analiza sieciowa (NMA).

Dla pozostałych komparatorów tj. Kd i PVD w populacji ogólnej oraz Kd i DVd w populacji LEN-exp, brakowało badań bezpośrednich. Z tego względu ich efektywność kliniczną modelowano z zastosowaniem hazardów względnych oszacowanych w NMA, co jest podejściem akceptowalnym, ale obciążonym większymi ograniczeniami.

Walidacja zewnętrzna obejmowała szybki przegląd literatury w bazie PubMed, ukierunkowany na identyfikację badań obserwacyjnych, danych z rejestrów medycznych oraz innych doniesień z rzeczywistej praktyki klinicznej dotyczących OS i PFS u chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego. Szczegóły publikacji włączonych do przeglądu zestawiono w tabeli 52 na stronie 98 AE wnioskodawcy.

Analitycy Agencji odnaleźli kanadyjską rekomendację CDA-AMC z 2025 r. oceniającą lek Blenrep. Należy zauważyć, że w rekomendacji dla porównania BVd vs Kd inkrementalna wartość QALY wyniosła 0,94, tymczasem w analizie wnioskodawcy dla tego porównania inkrementalne QALY oszacowano na 2,40. Z kolei dla porównaniu BPd vs Kd rekomendacja wskazuje inkrementalne QALY na poziomie 0,42, podczas gdy w analizie wnioskodawcy wartość ta została oszacowana na poziomie 1,04. Przedstawione w analizie kanadyjskiej inkrementalne wartości QALY są więc niższe od wartości oszacowanych przez wnioskodawcę, przy czym nie jest jasne, z czego wynika ta rozbieżność.

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający. W opinii analityków przedstawione dane są prawidłowe.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

W związku z powyższym odstąpiono od przeprowadzenia obliczeń własnych w tym zakresie.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa

W analizie przedstawiono perspektywę płatnika publicznego.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy przyjmując, że wnioskowany program lekowy będzie objęty refundacją począwszy od 1 lipca 2026 roku (przedział czasowy od 1 lipca 2026 r. do 30 czerwca 2028 r.).

Struktura modelu

W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Dla każdego ze scenariuszy przyjęto trzy możliwe warianty (minimalny, prawdopodobny, maksymalny), zależne od szacowanej na kolejne lata wielkości populacji. Model oparto o założenia i strukturę modelu ekonomicznego, które przedstawiono w rozdziale 5.1.1. AWA.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Oszacowanie populacji docelowej dla produktu leczniczego Blenrep w obydwu skojarzeniach oparto o prognozy zachorowalności na szpiczaka plazmocytowego w populacji Polskiej na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów. W następnym kroku określono liczbę pacjentów, u których zastosowano pierwszą i kolejne linie leczenia systemowego. Ze względu na brak rzetelnych danych dla populacji Polskiej, posłużono się odnalezionymi danymi literaturowymi. Szczegółowe wyniki przeglądu zostały zamieszczone w tabeli 4 BIA Wnioskodawcy. W wariantie podstawowym wykorzystano średnią ważoną z odnalezionych danych literaturowych. Jako że horyzont czasowy analizy obejmuje okres od lipca 2026 r. do czerwca 2028 r. otrzymane liczebności przeliczono na Rok 1 (od 1 lipca 2026 r. do 30 czerwca 2027 r.) i Rok 2 (od 1 lipca 2027 r. do 30 czerwca 2028 r.) analizy. Tak otrzymaną liczbę pacjentów w podziale na poszczególne linie leczenia wykorzystano do policzenia liczebności pacjentów na poszczególnych schematach leczenia wykorzystując ich udziały w rynku.

Udziały w rynku

Udziały poszczególnych terapii stosowanych w scenariuszu istniejącym zostały określone na podstawie danych z

Z dostępnej liczby pacjentów leczonych poszczególnymi schematami obliczono udziały poszczególnych schematów w leczeniu poszczególnych linii. Obliczone udziały przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Udziały terapii stosowanych w leczeniu rrMM - scenariusz istniejący.

Schemat leczenia	2. linia leczenia		3. linia leczenia		4+ linia leczenia	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
BVd						
BPd						
Rd						
DRd						
Kd						
KRd						
DVd						
PVd						
Vd						
IsaPd						
EloPd						
Pd						
Tec						
Elra						
Tal						

Prognozy udziałów schematów zawierających produkt leczniczy Blenrep przyjęto zgodnie z założeniami Wnioskodawcy. W analizie przyjęto proporcjonalne przejmowanie udziałów od wszystkich terapii stosowanych w leczeniu rrMM. Strukturę rynku w scenariuszu nowym podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 30. Udziały terapii stosowanych w leczeniu rrMM - scenariusz nowy.

Schemat leczenia	2. linia leczenia		3. linia leczenia		4+ linia leczenia	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
BVd						
BPd						
Rd						
DRd						
Kd						
KRd						
DVd						
PVd						
Vd						
IsaPd						
EloPd						
Pd						
Tec						
Elra						
Tal						

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące rodzaje kosztów: jednostkowe koszty substancji czynnych uwzględnionych w analizie, koszty lekowe porównywanych schematów leczenia, koszty podania leczenia, koszty diagnostyki oraz monitorowania, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty kolejnych linii leczenia pacjentów z RRMM, koszty opieki końca życia.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji.

Populacja		I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		1 595	1 626
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	BVd		
	BPd		

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy).

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS) [mln PLN]		Perspektywa NFZ (z RSS) [mln PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty lekowe				
<i>w tym Blenrep (BVd)</i>				
<i>w tym Blenrep (BPd)</i>				
Koszty podania leków				
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
Koszty diag. i mon.				
Koszty dalszego leczenia				
Koszty opieki terminalnej				
Całkowity koszt				
Scenariusz nowy				
Koszty lekowe				
<i>w tym Blenrep (BVd)</i>				
<i>w tym Blenrep (BPd)</i>				
Koszty podania leków				
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
Koszty diag. i mon.				
Koszty dalszego leczenia				
Koszty opieki terminalnej				
Całkowity koszt				
Koszty inkrementalne				
Koszty lekowe				
<i>w tym Blenrep (BVd)</i>				
<i>w tym Blenrep (BPd)</i>				
Koszty podania leków				
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
Koszty diag. i mon.				
Koszty dalszego leczenia				
Koszty opieki terminalnej				
Całkowity koszt	218,79	601,83		

Prognozowana wartość refundacji leku Blenrep po wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego wynosi kolejno [] w pierwszych dwóch latach refundacji w wariancie z RSS oraz [] w wariancie bez RSS.

Całkowite wydatki płatnika po wprowadzeniu leku Blenrep do refundacji [] w pierwszych dwóch latach refundacji w wariancie z RSS oraz o 218,8 mln zł oraz 601,8 mln zł w wariancie bez RSS.

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

W wariantach minimalnym i maksymalnym przyjęto skrajne założenia związane z prognozą poziomu zastępowania technologii opcjonalnej przez lek Blenrep, w wariantach tych przyjęto zmienność udziałów przyjętych w analizie podstawowej o +/- 5%. W tabeli poniżej znajdują przeliczone na podstawie tych założeń liczby pacjentów dla poszczególnych schematów w odpowiednich liniach leczenia.

Tabela 33. Liczba pacjentów leczonych schematami BVd i BPd – scenariusz minimalny i maksymalny.

Interwencja	Analiza podstawowa		Wariant minimalny		Wariant maksymalny	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
2 linia						
BVd	[]	[]	[]	[]	[]	[]
BPd	[]	[]	[]	[]	[]	[]
3 linia						
BVd	[]	[]	[]	[]	[]	[]
BPd	[]	[]	[]	[]	[]	[]
4 linia						
BVd	[]	[]	[]	[]	[]	[]
BPd	[]	[]	[]	[]	[]	[]

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – scenariusz minimalny i maksymalny (wariant z RSS).

Parametr	Wydatki całkowite [mln PLN]		Wydatki na refundację wnioskowanej technologii (Blenrep) [mln PLN]	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
Scenariusz podstawowy				
Istniejący	[]	[]	[]	[]
Nowy	[]	[]	[]	[]
Wydatki inkrementalne	[]	[]	[]	[]
Scenariusz minimalny				
Istniejący	[]	[]	[]	[]
Nowy	[]	[]	[]	[]
Wydatki inkrementalne	[]	[]	[]	[]
Scenariusz maksymalny				
Istniejący	[]	[]	[]	[]
Nowy	[]	[]	[]	[]
Wydatki inkrementalne	[]	[]	[]	[]

W związku z przyjętymi założeniami, czyli zmianą udziałów leku Blenrep o +/- 5% i założeniem, że o tyle zostaną powiększone/pomniejszone udziały innych leków, wydatki inkrementalne również zmieniły się o 5% w scenariuszu minimalnym i maksymalnym.

W ramach analizy, Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, w której testował wybrane przez siebie parametry mogące mieć wpływ na wyniki analizy.

Tabela 35. Wyniki analizy wrażliwości (wariant z RSS).

nr	scenariusz	Rok 1 [mln PLN]		Rok 2 [mln PLN]	
		Inkrementalne	różnica	Inkrementalne	różnica
0	Analiza podstawowa				
1	Odsetek pacjentów otrzymujących drugą i kolejne linie leczenia na podstawie Fonseca 2020				
2	Nieuwzględnienie RDI				
3	Udziały terapii stosowanych w leczeniu rrMM na podstawie danych Włoskich				
4	Nieuwzględnienie kosztów opieki końca życia				
5	Podanie leków w programie lekowym w ramach wizyty ambulatoryjnej				
6	Waga pacjentów na podstawie badania DREAMM-7				
7	Wzrost średniej powierzchni ciała o 5%				
8	Wzrost wyceny punktu rozliczeniowego o 5%				
9	Wzrost wyceny punktu rozliczeniowego o 10%				
10	Udziały Blenrep na podstawie danych NFZ				

Największy wzrost wyniku inkrementalnego otrzymano przy zastosowaniu udziałów schematów stosowanych w leczeniu rrMM w warunkach włoskich w Roku 1 i w Roku 2). Z kolei największe obniżenie kosztów względem analizy podstawowej otrzymano przy zastosowaniu udziałów ekstrapolowanych w oparciu o dane NFZ dla karfilzomibu i daratumumabu w Roku 1 i w Roku 2).

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 36. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Oparto się jedynie na danych z KRN i nie testowano innych wartości dla tej zmiennej np. inna linia trendu. Należy docenić przegląd publikacji naukowych w celu znalezienia odsetków pacjentów stosujących poszczególne linie leczenia i przetestowanie tego parametru w ramach analizy wrażliwości.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	W ramach uzupełnienia analiz Wnioskodawca zaktualizował ceny leków oraz wyceny punktowe i wartości punktów dla innych świadczeń, wyniki zostały przedstawione w modelu jak również w dokumencie stanowiącym uzupełnienie do analiz.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca słusznie wykorzystał dostępne dane z , niektóre z założeń przetestował w analizie wrażliwości jednakże nie podjął próby skonfrontowania tych danych z warunkami polskimi np. poprzez ankietę wśród ekspertów.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	TAK	Wykonano obliczenia w ramach analizy wrażliwości opierając się na ekstrapolacji danych NFZ, parametr ten miał największy wpływ na wyniki końcowe
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Liczba opakowań potrzebna do leczenia populacji w BIA jest tożsama z liczbą opakowań, które firma zobowiązuje się dostarczyć wskazaną we wnioskach.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wykonano analizę wrażliwości choć nie opisano dlaczego akurat te parametry testowano i dlaczego wybrano takie wartości zmiennych.

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę

- Udziały terapii stosowanych w ramach dalszego leczenia rrMM: [redacted]
- Czasy stosowania terapii w leczeniu w rrMM: W obliczeniach zastosowanych w BIA zastosowano ograniczenia czasu stosowania poszczególnych terapii do średniego czasu stosowania leczenia. Dla schematów Rd, DRd, Kd, KRd, Vd, IsaPd, EloPd, Pd, Tec, Elr i Tal średni czas leczenia przyjęto jako równy medianie czasu do progresji choroby odnalezione w danych literaturowych. Założenie to wynika z faktu, że nie odnaleziono danych umożliwiających bezpośrednie określenie czasu leczenia dla powyższych schematów. Należy przy tym zwrócić uwagę, że zgodnie z obowiązującymi zapisami programu lekowego B.54 schematy leczenia rrMM mogą być stosowane do progresji choroby. Oznacza to, że przyjęcie czasu leczenia równego czasowi do progresji choroby jest konserwatywne i wyznacza całkowity potencjał związany ze zużyciem zasobów polskiego systemu zdrowia.
- Oszacowanie kosztów w analizie wpływu na budżet: Koszty ponoszone w ramach analizy wpływu na budżet płatnika publicznego zostały określone na podstawie równolegle przeprowadzonej analizy ekonomicznej dla produktu leczniczego Blenrep we wnioskowanym wskazaniu. W związku z tym wszelkie ograniczenia modelu ekonomicznego stanowią jednocześnie ograniczenia analizy wpływu na budżet płatnika publicznego. Jednakże analiza ekonomiczna została przeprowadzona w sposób rzetelny, z uwzględnieniem kosztów lekowych ponoszonych zarówno w trakcie drugiej i kolejnych linii leczenia rrMM jak i po progresji choroby, koszty świadczeń związanych z leczeniem, w tym podania i diagnostyki, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych jak i opieki końca życia, dzięki czemu koszty obliczone w analizie wpływu na budżet zawierają wszelkie koszty związane z leczeniem pacjentów z opornym lub nawrotnym szpiczakiem plazmocytowym w polskim systemie zdrowia

Dodatkowe ograniczenia wskazane przez Agencję

- Nie opisano wariantów analizy wrażliwości, dlaczego wybrano takie zmienne i dlaczego wybrano takie wartości przyjętych parametrów.
- Założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek oparto na danych KRN i wyznaczonej linii trendu, nie testowano innych linii trendu lub alternatywnych źródeł do populacji wyjściowej.
- Udziały poszczególnych leków w kolejnych liniach leczenia oparto na [redacted] co należy uznać za działanie właściwe, natomiast nie skonfrontowano tego z danymi polskimi i nie podjęto próby zdobycia takich danych np. poprzez ankietę wśród polskich ekspertów klinicznych. Opieranie założeń o udziałach na danych [redacted], może nie odpowiadać polskiej specyfice refundacyjnej. Natomiast należy docenić, że założenia nie są oparte tylko na ankiecie kilku ekspertów klinicznych jak to ma miejsce w przypadku większości analiz wpływu na budżet.

Według obliczeń własnych Agencji na podstawie poszczególnych opinii ekspertów klinicznych, populacja docelowa dla schematu **BVd** wyniesie od 85 do 255 osób, natomiast dla schematu **BPd** od 75 do 400 osób. Oszacowania wnioskodawcy w wariancie podstawowym wskazują na liczbę nowych pacjentów, stosujących BVd wynoszącą [redacted] w 1. roku oraz [redacted] w 2. roku, a także stosujących BPd wynoszącą [redacted] w 1. roku oraz [redacted] w 2. roku. Wielkości populacji docelowej dla leku Blenrep oszacowana na podstawie opinii ekspertów klinicznych Agencji są zbliżone do wielkości populacji docelowej oszacowanej w ramach analiz wnioskodawcy.

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

Tabela 37. Przyjęty scenariusz obliczeń własnych Agencji

Scenariusz analizy	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie AOTMiT	Uzasadnienie
1			

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania własne Agencji– scenariusz podstawowy, scenariusz minimalny i maksymalny (wariant z RSS).

	Wydatki całkowite [mln PLN]		Wydatki na refundację wnioskowanej technologii (Blenrep) [mln PLN]	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
Scenariusz podstawowy				
Istniejący				
Nowy				
Wydatki inkrementalne				
Scenariusz minimalny				
Istniejący				
Nowy				
Wydatki inkrementalne				
Scenariusz maksymalny				
Istniejący				
Nowy				
Wydatki inkrementalne				



7. Uwagi do zapisu programu lekowego

Brak uwag.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Blenrep (belantamab mafodotin) we wskazaniu leczenia dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 28.01.2026 r. przy zastosowaniu słów kluczowych *Blenrep* oraz *belantamab mafodotin*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 pozytywne - warunkowe rekomendacje CDA-AMC 2025 (dla dwóch odrębnych wskazań). W obu rekomendacjach CDA-AMC 2025 warunkiem objęcia refundacją produktu leczniczego Blenrep w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem było obniżenie kosztu leku. W rekomendacji dot. schematu BelaVd w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim po co najmniej jednym schemacie leczenia wskazano, że produkt leczniczy Blenrep nie powinien być refundowany u pacjentów leczonych wcześniej lekami z grupy anty-BCMA, którzy doświadczyli nietolerancji na bortezomib lub są oporni na bortezomib. Podobnie dla schematu BelaPd w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim po co najmniej jednym schemacie leczenia zawierającym lenalidomid wskazano, że produkt leczniczy Blenrep nie powinien być refundowany u pacjentów leczonych wcześniej lekami z grupy anty-BCMA lub pomalidomidem.

Dodatkowo odnaleziono 2 drafty rekomendacji NICE 2026 - dotyczący schematu BelaPd u pacjentów z uprzednio leczonym szpiczakiem plazmocytowym (planowana data publikacji ostatecznej wersji rekomendacji: 26.02.2026 r.) oraz dotyczący schematu BelaVd w leczeniu pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali jeden lub więcej schematów leczenia (planowana data publikacji ostatecznej wersji rekomendacji: 08.04.2026 r.). W draftie rekomendacji dla Blenrepu w schemacie BelaPd zwrócono uwagę na niepewność w modelu ekonomicznym i danych klinicznych, która nie pozwoliła na określenie efektywności kosztowej dla BelaPd, w związku z czym nie zarekomendowano finansowania Blenrepu w tym schemacie. W draftie rekomendacji dla Blenrepu w schemacie BelaVd wskazano, że może być on stosowany jako opcja leczenia szpiczaka mnogiego u dorosłych, jeśli pacjent otrzymał wcześniej wyłącznie 1 linię leczenia zawierającą lenalidomid oraz choroba jest oporna na lenalidomid/ pacjent nie toleruje lenalidomidu. Zastrzeżono konieczność udostępnienia leku zgodnie z warunkami ustalonymi z firmą. Wartość ICUR dla BelaVd w porównaniu z DVD mieściła się w zakresie uznawanym za opłacalne wykorzystanie zasobów NHS, natomiast wartości ICUR w porównaniu z SelVd i KRd przekraczały zakres uznawany za opłacalne wykorzystanie zasobów NHS.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 39. Rekomendacje refundacyjne dla Blenrep (belantamab mafodotin)

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
CDA-AMC 2025	Belantamab mafodotin w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej jeden schemat leczenia	Rekomendacja pozytywna-warunkowa Kanadyjska agencja CDA-AMC rekomenduje objęcie refundacją leku Blenrep w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej jeden schemat leczenia tylko jeśli spełnione są następujące warunki: lek został przepisany przez lekarza specjalizującego się w diagnozie i prowadzeniu pacjentów chorujących na szpiczaka plazmocytowego, a koszt leku Blenrep w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem zostanie obniżony. Blenrep nie powinien być refundowany u pacjentów leczonych wcześniej lekami z grupy anty-BCMA, którzy doświadczyli nietolerancji na bortezomib lub są oporni na bortezomib.

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
CDA-AMC 2025	Belantamab mafodotin w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej jeden schemat leczenia zawierający lenalidomid	<u>Rekomendacja pozytywna-warunkowa</u> Kanadyjska agencja CDA-AMC rekomenduje objęcie refundacją leku Blenrep w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej jeden schemat leczenia zawierający lenalidomid, tylko jeśli spełnione są następujące warunki: lek został przepisany przez lekarza specjalizującego się w diagnozie i prowadzeniu pacjentów chorujących na szpiczaka plazmocytozy, a koszt leku Blenrep w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem zostanie obniżony. Blenrep nie powinien być refundowany u pacjentów leczonych wcześniej lekami z grupy anty-BCMA lub pomalidomidem.
NICE 2026	Belantamab mafodotin w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w terapii pacjentów z uprzednio leczonym szpiczakiem plazmocytozy	Ocena w toku
NICE 2026	Belantamab mafodotin w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali jeden lub więcej schematów leczenia	Ocena w toku

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 40. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Belgia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Bulgaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Chorwacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Cypr	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Dania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Estonia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Francja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Grecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Hiszpania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Holandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Irlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Islandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Litwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Łotwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Norwegia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Portugalia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Rumunia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowenia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwajcaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Węgry	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Włochy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę wraz z wnioskiem produkt leczniczy Blenrep nie jest finansowany w żadnym kraju UE i EFTA. W odpowiedzi na wymagania minimalne z dnia 23.01.2026 r. wnioskodawca wskazał natomiast, że od daty złożenia wniosku refundacyjnego dla produktu Blenrep w Polsce lek został już objęty refundacją w Szwajcarii, Austrii, Grecji, Norwegii, Danii oraz w Zjednoczonym Królestwie (Anglia, Walia, Szkocja).

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy	
Analiza ekonomiczna	Analiza ekonomiczna, BLENREP® (belantamab mafodotin) u dorosłych chorych w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których zastosowano co najmniej jedną linię leczenia: w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd); w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd), gdy uprzednio zastosowano lenalidomid, wersja 1.0, Kraków 2025.
Analiza Kliniczna	Analiza Kliniczna, BLENREP® (belantamab mafodotin) u dorosłych chorych w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których zastosowano co najmniej jedną linię leczenia: w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd); w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd), gdy uprzednio zastosowano lenalidomid, wersja 1.0, Kraków 2025.
Analiza Problemu Decyzyjnego	Analiza Problemu Decyzyjnego, BLENREP® (belantamab mafodotin) u dorosłych chorych w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których zastosowano co najmniej jedną linię leczenia: w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd); w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd), gdy uprzednio zastosowano lenalidomid, wersja 1.0, Kraków 2025.
Analiza wpływu na budżet płatnika	Analiza wpływu na budżet płatnika, BLENREP® (belantamab mafodotin) u dorosłych chorych w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których zastosowano co najmniej jedną linię leczenia: w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd); w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd), gdy uprzednio zastosowano lenalidomid, wersja 1.0, Kraków 2025.
Odpowiedź na minimalne	Odpowiedź na minimalne, znak pisma GSK/WAW/DRZ/AOTM/DT/230126/1 z dnia 23.01.2026 r., GSK Services Sp. z o. o.
Badania pierwotne i wtórne	
Beksac 2025	Beksac M., Quach H., et al., Baseline ocular conditions and incidence of ocular events in patients with relapsed/refractory multiple myeloma from the DREAMM-7 and DREAMM-8 trials of belantamab mafodotin. Poster presented at: EHA 2025 Congress; June 12-15, 2025; Milan, Italy. Accessed August 8, 2025, Poster no: PF759.
Dimopoulos 2024	Dimopoulos M.A., Beksac M., et al., Belantamab Mafodotin, Pomalidomide, and Dexamethasone in Multiple Myeloma. N Engl J Med 2024; 391(5):408-421. DOI:10.1056/NEJMoa2403407.
Dimopoulos 2024d	Dimopoulos M., Beksac M., Pour L., et al. Patient-reported outcomes with belantamab mafodotin, pomalidomide, and dexamethasone versus bortezomib, pomalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-8): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet Haematol 2025;12(11):e876-e886.
Fonseca 2020	Fonseca R., Abouzaid S., et al., Frontline treatment patterns and attrition rates by subsequent lines of therapy in newly diagnosed multiple myeloma patients. BMC Cancer. 2020 Dec 7;20(1):855. doi: 10.1186/s12885-020-07503-y. PMID: 33287779; PMCID: PMC7725257.
Fu 2023	Fu W., Li W., et al., Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone versus Bortezomib and Dexamethasone in Chinese Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Updated Analysis of LEPUS. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2023; 23(1):e51-e58. DOI:10.1016/j.clml.2022.10.007.
Fu 2023a	Fu W., Gai X., et al., Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (D-Vd) Versus Bortezomib and Dexamethasone (Vd) Alone in Chinese Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Final Analysis of the Phase 3 Lepus Study. Blood 2023; 142:6719. DOI:10.1182/blood-2023-181025.
GSK 2024	GSK, FIECON. Matching-adjusted indirect comparison: Belamaf versus KRd and Rd in pa-tients with relapsed/refractory multiple myeloma. 21st June 2024.
Hanafin 2025	Hanafin P., Yu Liu Ho, et al., Belantamab Mafodotin with Pomalidomide and Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: A Comprehensive Exposure-Response Analysis of the DREAMM-8 Study. Targ Oncol 20, 833–845 (2025). https://doi.org/10.1007/s11523-025-01174-0 .
Hungria 2024	Hungria V., Robak P., Hus M. et al., Belantamab Mafodotin, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med 2024; 391(5):393-407. DOI:10.1056/NEJMoa2405090.
Hungria 2024b	Hungria V. T. M., Robak P., et al., Characterization and Management of Ocular Events in Patients (Pts) Treated With Bel-antamab Mafodotin (Belamaf) Plus Bortezomib and Dexamethasone (BVd) in the DREAMM-7 Study. Clin Lymphoma Myeloma Leukemia 2024; 24:S262-S263. DOI:10.1016/S2152-2650(24)02298-5.
Hungria 2025	Hungria V., Robak P., et al., DREAMM-7 study investigators. Belantamab mafodotin plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-7): updated overall survival analysis from a global, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2025;26(8):1067-1080. doi:10.1016/S1470-2045(25)00330-4.
Loubert 2024	Loubert A., Bunod L., et al., The Impact of Patient-Reported Adverse Events on Quality of Life: An Analysis of the Dreamm-7 and Dreamm-8 Randomized Controlled Trials. Blood 2024; 144:3358. DOI:10.1182/blood-2024-200299
Lu 2021	Lu J., Fu W., et al., Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Chinese Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Phase 3 LEPUS (MMY3009) Study. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2021; 21(9):e699-e709. DOI:10.1016/j.clml.2021.04.012.
Martino 2025	Martino E. A., Caridà G., et al., A network meta-analysis of randomized clinical trials in lenalidomide-exposed or -refractory multiple myeloma patients. ESMO Open 2025; 10(8):105514. DOI:10.1016/j.esmoop.2025.105514.

Mateos 2024	Mateos M-V., Robak P., et al., DREAMM-7 update: Subgroup analyses from a phase 3 trial of belantamab mafodotin (belamaf) + bortezomib and dexamethasone (Bvd) vs daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (Dvd) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). J Clin Oncol 2024; 42(16).
Mateos 2025	Mateos MV, Robak P, Hus M, et al. DREAMM-7 study of belantamab mafodotin plus borte-zomib and dexamethasone (Bvd) vs daratumumab plus bortezomib and dexamethasone (DVD) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): a subgroup analysis in patients with high-risk cytogenetic features. Poster presented at: American Society of Clinical On-cology Annual Meeting; May 30-June 3, 2025; Chicago, IL, USA. Abstract 7546. Accessed August 8, 2025, Poster no: 7546. Dostępne on-line pod adresem: https://gskusmedicalaffairs.com/docviewer.html?cmd=GSKMedicalInformation&medcommid=REF-ALL-006595&token=23108-e6e5e0a3-0cac-4191-aabc-56b97b9a3c5d&dns=gsk-medcomms.veevavault.com
Orlowski 2019	Orlowski R. Z., Moreau P., et al., Carfilzomib-Dexamethasone Versus Bortezomib-Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Updated Overall Survival, Safety, and Subgroups. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2019; 19(8):522-530.e1. DOI:10.1016/j.clml.2019.04.018.
Richardson 2019	Richardson P. G., Oriol A., et al., Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISM): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019; 20(6):781-794. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30152-4.
Richardson 2025	Richardson P., Beksac M., et al., Pomalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Final Survival and Subgroup Analyses From the OPTIMISM Trial. Eur J Haematol 2025; 114(5):822-831. DOI:10.1111/ejh.14365.
Richter 2025	Richter J., Nooka A., et al., Belantamab Mafodotin Plus Proteasome Inhibition Efficacy Versus Comparators in Early Relapsed Myeloma: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Am J Hematol 2025. DOI:10.1002/ajh.27661.
Sonneveld 2023	Sonneveld P., Chanan-Khan A., et al. Overall Survival With Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone in Previously Treated Multiple Myeloma (CASTOR): A Randomized, Open-Label, Phase III Trial. J Clin Oncol 2023; 41(8):1600-1609. DOI:10.1200/JCO.21.02734.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
BSH 2025	Jenner M., Boyd K., et al., Management of relapsed multiple myeloma: A British Society of Haematology and UK Myeloma Society guideline. Br J Haematol. 2025;207(6):2322–2354. https://doi.org/10.1111/bjh.70149
CDA-AMC 2025	Reimbursement Recommendation Belantamab Mafodotin, Pomalidomide, Dexamethasone, https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/PC0380-Blenrep_and_BPd_Recommendation.pdf [data dostępu 04.02.2026].
CDA-AMC 2025	Reimbursement Recommendation Belantamab Mafodotin (Blenrep), Bortezomib, Dexamethasone, https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/PC0379-Recommendation.pdf [data dostępu 04.02.2026].
EHA-EMN 2025	Dimopoulos M. A., Terpos E., et al. EHA-EMN Evidence-Based Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with multiple myeloma. Nat Rev Clin Oncol. 2025 Jul 7. doi: 10.1038/s41571-025-01041-x. Epub ahead of print.
NCCN 2025	NCCN (2025) Multiple Myeloma. Version 4.2026 — November 26, 2025. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf [data dostępu 04.02.2026].
NICE 2026	National Institute for Health and Care Excellence. Draft guidance consultation, Belantamab mafodotin with pomalidomide and dexamethasone for previously treated multiple myeloma, https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TA11201/documents/draft-guidance [data dostępu 04.02.2026].
NICE 2026	National Institute for Health and Care Excellence. Draft guidance consultation Belantamab mafodotin with bortezomib and dexamethasone for previously treated multiple myeloma, https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TA11203/documents/consultation-document-2 [data dostępu 04.02.2026].
PGSz 2025	Giannopoulos K, Jamrozik K, Usnarska-Zubkiewicz L, i in., Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskracji plazmocytowych na rok 2025. Dostęp: https://hematoonkologia.pl/uploads/Zalecenia-PGSz-2025.pdf [data dostępu 04.02.2026].
Pozostałe publikacje	
ChPL Blenrep	Charakterystyka Produktu Leczniczego Blenrep (belantamab mafodotin), https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/blenrep-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu 04.02.2026].
EMA Blenrep	EMA 2025. Blenrep Assessment report EMEA/H/C/006511/0000, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/blenrep-epar-public-assessment-report_en.pdf-0 [data dostępu 04.02.2026].