

Belantamabi-mafodotiini uusiutuneen multippelin myelooman hoidossa

Uusien sairaalalääkkeiden arviointi

FIMEA KEHITTÄÄ
ARVIOI JA INFORMOI
7/2020

Belantamabi-mafodotiini uusiutuneen multipppelin myelooman hoidossa

Fimea kehittää, arvioi ja informoi
-julkaisusarja 7/2020

Julkaisuajankohta joulukuu/2020
Julkaisupaikka: Kuopio

© Lääkealan turvallisuus-
ja kehittämiskeskus
Fimea 2020

Julkaisija
Lääkealan turvallisuus- ja
kehittämiskeskus Fimea
Postiosoite: PL 55, 00034 FIMEA
Puh. vaihde: 029 522 3341
www.fimea.fi

Jakelutiedot
www.fimea.fi/tietoa_fimeasta/julkaisut
www.julkari.fi

ISBN 978-952-7299-14-2
ISSN-L 1799-7135
ISSN 1799-7143 (verkkojulkaisu)

Arviointiryhmä

Essi Wikman

Proviisori, lääketaloustieteilijä
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus
Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Jarno Kotajärvi

Proviisori, TtM, lääketaloustieteilijä
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus
Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Kliininen asiantuntija

Karri Penttilä

LT, sisätautien ja hematologian
erikoislääkäri
Lääkevalmisteiden arviointi -
prosessi,
Lääkealan turvallisuus- ja
kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä
sidonnaisuuksia

Sisällysluettelo

Tiivistelmä.....	4
Resumé	5
Abstract.....	6
Lyhenteet	7
1. Arvioinnin tavoite.....	8
2. Arvioitava hoito ja terveysongelma	9
2.1. Multippeli myelooma	9
2.2. Hoitovaihtoehdot multippelin myelooman hoidossa.....	9
2.3. Belantamabi-mafodotiini	9
3. Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus.....	10
3.1. Belantamabi-mafodotiinin vaikutuksia koskevat tutkimukset.....	10
3.2. Belantamabi-mafodotiinin vaikutus hoidon lopputuloksiin	11
3.2.1. Kokonaisvasteosuus (ORR)	12
3.2.2. Kokonaiselossaoloaika (OS)	12
3.2.3. Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)	13
3.2.4. Muut tulosmuuttajat	13
3.3. Alaryhmäanalyysit	13
3.4. Turvallisuus	13
3.4.1. Eriyisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat	15
3.5. Meneillään olevat tutkimukset	16
3.6. Pohdinta	16
4. Kustannukset ja budjettivaikutus.....	18
4.1. Potilaskohtaiset kustannukset	18
4.2. Potilasmäärä ja budjettivaikutus	19
4.3. Pohdinta	19
5. Johtopäätökset	21
Lähteet.....	23
Liitteet.....	24

Tiivistelmä

Wikman E, Kotajärvi J. Belantamabi-mafodotiini uusiutuneen multippelin myelooman hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 7/2020. 29 s. ISBN 978-952-7299-14-2.

Avainsanat: Multippeli myelooma, belantamabi-mafodotiini

Belantamabi-mafodotiini on vasta-aine-lääke-konjugaatti, jossa B-solujen maturaatioantigeenille spesifinen monoklonaalinen vasta-aine on konjugoitu sytotoksiseen aineeseen. Belantamabi-mafodotiini on tarkoitettu käytettäväksi monoterapiana multippelin myelooman hoitoon aikuispotilaille, jotka ovat saaneet aiemmin vähintään neljää hoitomuotoa ja joiden sairaus on hoitoresistentti ainakin yhdelle proteasomin estäjälle, immunomodulaattorille ja anti-CD38-vasta-aineelle, ja joiden sairaus on edennyt edellisen hoidon aikana.

Belantamabi-mafodotiinin tehoa ja turvallisuutta on tutkittu pääosin yhdessä avoimessa, faasin II tutkimuksessa (DREAMM-2). DREAMM-2-tutkimuksessa potilaat satunnaistettiin (1:1) saamaan belantamabi-mafodotiinia kahdella eri annoksella (2,5 mg/kg tai 3,4 mg/kg). Tutkimukseen otettiin mukaan 196 potilasta. Tutkimuksen perusteella 2,5 mg/kg annos määriteltiin suositusannokseksi yleisen hyötyjen ja riskien kokonaisarvioinnin perusteella. Tutkimustiedon perusteella ei ole mahdollista verratta belantamabi-mafodotiini-hoidon suhteellista vaikuttavuutta muihin mahdollisiin hoitovaihtoehtoihin.

DREAMM-2-tutkimuksen päivitettyssä analyysissä on raportoitu tuloksia noin 13 kuukauden seuranta-ajalta. Kokonaisvasteosuus oli 32 % (97,5 % LV: 22-44) annosryhmässä 2,5 mg/kg. Vastaavasti mediaani elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) oli 2,8 kuukautta ja estimoitu elossaoloajan (OS) mediaani oli 13,7 kuukautta kyseisessä annosryhmässä.

DREAMM-2-tutkimuksessa belantamabi-mafodotiini-hoidon yleisin haittatapahtuma oli keratopatia, jota ilmeni 71 %:lla 2,5 mg/kg annosta saaneista potilaista. Hoitoon liittyviä vaikeita tai henkeä uhkaavia (aste 3–4) haittatapahtumia esiintyi 57 %:lla potilaista samassa annosryhmässä.

Suomessa voisi myyntiluvan haltijan arvion mukaan olla vuosittain noin 10–20 potilasta, jotka saisivat belantamabi-mafodotiini-hoitoa. Fimean arviointiryhmän näkemyksen mukaan arvio on oikeaa suuruusluokkaa.

Belantamabi-mafodotiini-hoidon aiheuttamat lisäkustannukset korkeintaan 80 kg painavalle potilaalle olisivat tukkuhinnoin keskimäärin noin 63 000 € yhtä potilasta kohden. Hoidon kustannus muodostuu pääosin belantamabi-mafodotiinin lääkekustannuksesta, jonka arvioinnissa ei ole huomioitu mahdollisia sairaala-alennuksia. Arvion perusteella potilasmäärä huomioiden belantamabi-mafodotiini-hoidosta tulisi noin 0,6–1,3 miljoonan euron vuosittaiset lisäkustannukset. Budjettivaikutusten arvioon liittyy epävarmuutta potilaiden painon sekä hoidon todellisen keston suhteen.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean lakisääteisiin tehtäviin kuuluu lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointien tuottaminen ja kokoaminen. Arvioinnissa esitetyt tulokset ja näkökulmat eivät korvaa yksittäisen potilaan hoitopäätösten kohdalla terveydenhuollon ammattilaisen tekemää arviota, jossa otetaan tarkemmin huomioon potilaan yksilöllinen tilanne, esimerkiksi muut sairaudet.

Resumé

Wikman E, Kotajärvi J. Belantamab mafodotin vid behandling av recidiverat multipelt myelom. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 7/2020. 29 s. ISBN 978-952-7299-14-2.

Nyckelord: Multipelt myelom, belantamab mafodotin

Belantamab mafodotin är ett antikropp-läkemedelskonjugat i vilket en monoklonal antikropp specifik mot B-cells-mognadsantigenet (BCMA) har konjugerats med ett cytotoxiskt ämne. Belantamab mafodotin är avsett som monoterapi vid behandling av multipelt myelom hos vuxna patienter som har fått minst fyra tidigare behandlingar och vilkas sjukdom är behandlingsresistent mot åtminstone en proteasomhämmare, en immunomodulator och en anti-CD-antikropp, och vilkas sjukdom har framskridit under den senaste behandlingen.

Effekten och säkerheten hos belantamab mafodotin har huvudsakligen undersökts i en öppen fas II-studie (DREAMM-2). I studien DREAMM-2 randomiserades patienterna (1:1) så att de fick belantamab mafodotin i två olika doser (2,5 mg/kg resp. 3,4 mg/kg). Studien omfattade 196 patienter. På basis av studien fastställdes dosen 2,5 mg/kg som den rekommenderade utifrån en allmän helhetsbedömning av nyttan och riskerna. Utifrån uppgifterna i studien kan man inte jämföra effektiviteten hos behandlingen med belantamab mafodotin jämfört med andra möjliga behandlingar.

I en uppdaterad analys av DREAMM-2-studien rapporterades resultat från en uppföljningsperiod på ungefär 13 månader. Totalresponsen var 32 procent (97,5 % KI: 22-44) i dosgruppen 2,5 mg/kg. Medianen för den progressionsfria överlevnaden (PFS) var 2,8 och för den totala överlevnaden (OS) 13,7 månader i den här dosgruppen.

I DREAMM-2-studien var den vanligaste biverkningen av behandlingen med belantamab mafodotin keratopati, som visade sig hos 71 procent av de patienter som fick dosen 2,5 mg/kg. Svåra eller livshotande (av 3–4 graden) biverkningar förekom hos 57 procent av patienterna i samma dosgrupp.

Enligt en bedömning av innehavaren av försäljningstillstånd kan ca 10–20 patienter i Finland årligen tänkas få behandling med belantamab mafodotin. Fimeas utvärderingsgrupp ser att bedömningen är av rätt storleksordning.

De extra kostnader som behandlingen med belantamab mafodotin ger upphov till för en patient på högst 80 kg skulle med partipris uppgå till i medeltal ca 63 000 € för en patient. Kostnaden för behandlingen består i huvudsak av läkemedelskostnaden för belantamab mafodotin, då man inte beaktar eventuella sjukhusrabatter. Utifrån bedömningen och med beaktande av patientmängden blir de årliga extra kostnaderna för behandling med belantamab mafodotin ca 0,6–1,3 miljoner euro. Bedömningen av budgeteffekten är förknippad med en viss osäkerhet i fråga om patienternas vikt och den faktiska behandlingstiden.

Till Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimeas lagtima uppgifter hör att producera och sammanställa utvärderingar av det terapeutiska och ekonomiska värdet av läkemedel. De resultat och aspekter som framförs i föreliggande utvärdering ersätter inte en utvärdering som hälso- och sjukvårdspersonal har gjort beträffande en enskild patients behandlingsbeslut i vilken patientens individuella situation, exempelvis övriga sjukdomar, tas mer exakt i beaktande.

Abstract

Wikman E, Kotajärvi J. Belantamab mafodotin in the treatment of relapsed multiple myeloma. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication Fimea Develops, Assesses and Informs 7/2020. 29 p. ISBN 978-952-7299-14-2.

Keywords: Multiple myeloma, belantamab mafodotine

Belantamab mafodotin is an antibody-drug conjugate in which a monoclonal antibody specific for B cell maturation antigen is conjugated with a cytotoxic agent. Belantamab mafodotin is indicated as monotherapy for the treatment of multiple myeloma in adult patients, who have received at least four prior therapies and whose disease is refractory to at least one proteasome inhibitor, one immunomodulatory agent, and an anti-CD38 monoclonal antibody, and who have demonstrated disease progression on the last therapy.

The safety and efficacy of belantamab mafodotin has mainly been studied in a single open-label, Phase II study (DREAMM-2). In the DREAMM-2 study, patients were randomised (1:1) to receive belantamab mafodotin at two different doses (2.5 mg/kg or 3.4 mg/kg). A total of 196 patients were enrolled in the study. Based on the study, 2.5 mg/kg was defined as the recommended dose based on overall benefit risk assessment. Based on research data, it is not possible to compare the relative effectiveness of belantamab mafodotin therapy with other potential treatment options.

In the updated analysis of the DREAMM-2 study, results have been reported for a follow-up period of around 13 months. The overall response rate was 32% (97.5% CI: 22–44) in the 2.5 mg/kg dose group. Conversely, the median progression-free survival (PFS) was 2.8, and the estimated median overall survival (OS) was 13.7 months in the dose group concerned.

In the DREAMM-2 study, the most frequent adverse reaction to belantamab mafodotin therapy was keratopathy, which occurred in 71% of the patients who received the 2.5 mg/kg dose. Severe or life-threatening (grade 3–4) adverse reactions associated with the therapy occurred in 57% of the patients in the same dose group.

According to the marketing authorisation holder's estimate, there could be around 10 to 20 patients in Finland annually who would receive the belantamab mafodotin therapy. In the opinion of Fimea's assessment team, the estimate is of the correct order of magnitude.

The additional costs arising from the belantamab mafodotin therapy, calculated at wholesale prices, for a patient weighing not more than 80 kg would amount to around €63,000 on average per patient. The cost of the therapy mainly consists of the belantamab mafodotin medicine costs, in the assessment of which potential hospital discounts have not been taken into account. Based on the estimate, the belantamab mafodotin therapy would give rise to annual additional costs of around EUR 0.6–1.3 million. The estimate of budget effects involves uncertainties with regard to the weight of the patients and the actual duration of the therapy.

The legislative duties of the Finnish Medicines Agency Fimea include providing assessments of the therapeutic and economic value of pharmacotherapies. The results and perspectives presented in this assessment do not substitute the clinical decision made by a health care professional regarding an individual patient's treatment, in which more attention is given to the patient's individual situation, including comorbidities and prior medical history.

Lyhenteet

CR	Täydellinen vaste
IRC	Puolueeton arviointiryhmä
ITT	Tutkimuksen hoitoaiepopulaatio (intention to treat)
i.v.	Laskimoinfuusio (intravenosus)
LV	Luottamusväli
MMAF	Monometyylliauristiini F
ORR	Kokonaisvasteosuus (overall response rate)
OS	Kokonaiselossaoloaika (overall survival)
PFS	Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (progression-free survival)
PR	Osittainen vaste
sCR	Tiukat kriteerit täyttävä täydellinen vaste
TEAE	Hoidon aikana ilmennyt haittatapahtuma (treatment-emergent adverse event)
VGPR	Erinomainen osittainen vaste

1. Arvioinnin tavoite

Tämän arvioinnin tavoite on selvittää belantamabi-mafodotiinin hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia uusiutuneen ja hoitoon reagoimattoman multippelin myelooman hoidossa. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus on esitetty tarkemmin **taulukossa 1**.

Taulukko 1. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus.

Väestö	Uusiutunutta ja hoitoon reagoimatonta multippelia myeloomaa sairastavat aikuispotilaat, <ul style="list-style-type: none">• jotka ovat saaneet vähintään neljää aiempaa hoitoa, ja• ovat hoitoresistenttejä vähintään yhdelle proteasomin estäjälle^a, immunomodulaattorille^b sekä monoklonaaliselle anti-CD38-vasta-aineelle^c, ja• joiden tauti on edennyt viimeisen hoidon aikana
Arvioitava lääkehoito	Belantamabi-mafodotiini
Vertailuhoito	Tukihoito
Lopputulokset	Vasteosuus (response rate) Vasteen kesto Aika taudin etenemiseen Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) Kokonaiselossaoloaika (OS) Aika seuraavaan hoitoon Elämänlaatu Hoidon haittavaikutukset Kustannukset

^a Proteasomin estäjiä ovat: bortetsomibi, karfilsomibi ja iksatsomibi.

^b Immunomodulatoriset lääkeaineet ovat: talidomidi, lenalidomidi, pomalidomidi.

^c Anti-CD38-vasta-aineita ovat: daratumumabi tai isatuksimabi.

2. Arvioitava hoito ja terveysongelma

2.1. Multippeli myelooma

Multippeli myelooma on verisyöpä, jossa pahanlaatuiset plasmaselut alkavat lisääntyä luuytimessä. Taudille on ominaista lisääntynyt plasmaselujen määrä luuytimessä, hyperkalsemia, munuaisten vajaatoiminta, anemia ja osteolyttiset luustomuutokset.

Myelooma on nykyhoidoin parantumaton sairaus, jossa mahdollista remissiovaihetta seuraa taudin uusiutuminen. Viidennessä hoitolinjassa hoitovaihtoehdot ovat rajalliset, ja esimerkiksi penta-refraktoristen¹ potilaiden mediaani elinajanodote on ainoastaan 4–6 kuukautta (1, 2).

Vuonna 2018 Suomessa oli elossa 1 992 henkilöä, joilla oli todettu myelooma² (3). Samana vuonna uusia myeloomatapauksia todettiin 359 ja myeloomaan kuolleita raportoitiin 263. Yleisin taudin ilmaantuvuusikä oli 65–75 vuotta.

2.2. Hoitovaihtoehdot multippelin myelooman hoidossa

Suomen myeloomaryhmä on päivittänyt hoitosuosituksensa vuonna 2019 (4). Hoitosuosituksessa on kuvattu yksityiskohtaisesti ensimmäisen ja toisen hoitolinjan hoitoja ja niissä käytettäviä lääkeaineyhdistelmiä. Myöhemmissä linjoissa hoitovaihtoehtoja on rajoitetummin eikä niitä kuvata yksiselitteisesti kyseisessä hoitosuosituksessa. Hoidon valintaan myöhemmissä hoitolinjoissa vaikuttaa vaste aiemmille hoidoille, saavutetut remissiot ja remissioiden kesto. Lisäksi taudin edetessä palliativisen hoidon merkitys korostuu.

2.3. Belantamabi-mafodotiini

Belantamabi-mafodotiini on vasta-aine-lääke-konjugaatti, jossa belantamabi on konjugoitu maleimidokaproyylimonometyyliauristatiini F:ään (mcMMAF³) (5). Belantamabi on B-solujen maturaatioantigeenille spesifinen monoklonaalinen IgG1κ-vasta-aine. Belantamabi-mafodotiini on tarkoitettu käytettäväksi monoterapiana multippelin myelooman hoitoon aikuispotilaille, jotka ovat saaneet aiemmin vähintään neljää hoitomuotoa ja joiden sairaus on hoitoresistentti ainakin yhdelle proteasomin estäjälle, yhdelle immunomodulaattorille ja anti-CD38-vasta-aineelle, ja joiden sairaus on edennyt edellisen hoidon aikana. Blenrep (belantamabi-mafodotiini) on saanut ehdollisen myyntiluvan elokuussa 2020 (6).

Suosittelun annostus on 2,5 mg/kg laskimoinfuusiona kolmen viikon välein (5). Hoitoa suositellaan jatkamaan, kunnes sairaus etenee tai ilmenee toksisuutta, jota ei voida hyväksyä. Sarveiskalvon haittavaikutusten takia suositeltua annosta voidaan muuttaa. Silmänsairauksien hoidon ammattilaisen on tehtävä potilaalle silmätutkimus ennen belantamabi-mafodotiini-hoidon aloittamista, ennen seuraavaa kolmea hoitosykliä sekä aina kliinisen tarpeen ja harkinnan mukaan.

¹ Penta-refraktorinen: tauti on hoitoresistentti bortetsomibille, karfiltsomibille, lenalidomidille, pomalidomidille ja daratumumabille.

² ICD-10: C90 Myelooma ja muut plasmaselutaudit.

3. Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus

3.1. Belantamabi-mafodotiinin vaikutuksia koskevat tutkimukset

Belantamabi-mafodotiinin vaikutuksia koskevat tutkimukset tunnistettiin kirjallisuushaulla⁴, Euroopan lääkeviraston (EMA) julkaisemasta arviointiraportista sekä myyntiluvan haltijan toimittamasta materiaalista.

Belantamabi-mafodotiinin tehoa ja turvallisuutta on tutkittu pääosin yhdessä avoimessa, faasin II tutkimuksessa (DREAMM-2) (7). DREAMM-2:n ohessa tutkittiin steroidisilmätippojen tehoa tutkimukseen osallistuneilla 30 potilaalla. Turvallisuustuloksia belantamabi-mafodotiiniannoksesta 2,5 mg/kg, on saatavilla myös supportiivisesta tutkimuksesta DREAMM-1 (8, 9).

Taulukko 2. Yhteenveto DREAMM-2-tutkimuksesta (7).

	DREAMM-2
Tutkimusasetelma	Satunnaistettu, avoin, kaksiryhmäinen, faasin II monikeskustutkimus
Tunnisteet	NCT03525678 (ClinicalTrials.gov), DREAMM-2
Potilaat	Potilaat, joilla on uusiutunut tai hoitoon reagoimaton multipple myeloma todettuna IMWG-kriteereillä ^a
Interventio	Belantamabi-mafodotiini
Ensisijainen tulosmuuttuja	Kokonaisvasteisuus (osittainen vaste tai parempi)
Toissijaiset tulosmuuttujat	<ul style="list-style-type: none">• Vasteen kesto• Aika vasteen saamiseen• Eloissaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)• Kokonaiselossaoloaika (OS)• Vähintään minimivasteen saaneiden potilaiden osuus• Turvallisuus
Seuranta-aika	<ul style="list-style-type: none">• Ensimmäinen analyysi 6,4 kk (data cut-off 21.6.2019)• Päivitetty analyysi 13 kk (data cut-off 31.1.2020), mediaani seuranta-aika 12,4 kk (2,5 mg/kg annosryhmä)

^a IMWG:n Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma -kriteerien perusteella.

DREAMM-2-tutkimus on satunnaistettu, avoin, faasin II monikeskustutkimus, jossa on tutkittu belantamabi-mafodotiinin tehoa ja turvallisuutta kahdella eri annoksella. Tutkimuspopulaatio (ITT, n=196) satunnaistettiin (1:1) saamaan belantamabi-mafodotiinia 2,5 mg/kg tai 3,4 mg/kg. Näiden tutkimushaarojen lisäksi tutkimukseen lisättiin myöhemmin erillinen potilasjoukko (n=25), jotka saivat belantamabi-mafodotiinia kylmäkuivattuna jauheena annoksella 3,4 mg/kg. Tämän ryhmän tuloksia ei raportoida tässä arvioinnissa. Vuokaavio

⁴ Kirjallisuushaulla PubMed-tietokannasta (5.10.2020) hakusanoilla ”belantamab OR GSK2857916” löytyi 25 osumaa, joista yksi oli tämän arvioinnin kannalta mielenkiintoinen (DREAMM-2).

tutkimuksen kulusta ja potilasmäärästä on **liitteessä 1**. Satunnaistaminen ositettiin aiempien hoitolinjojen määrällä (≤ 4 vs. > 4) sekä korkean riskin sytogeneettisten ominaisuuksien puuttumisella (puuttuu vs. ei puutu).

Potilaat

DREAMM-2-tutkimukseen osallistuneet olivat uusiutunutta tai hoitoon reagoimatonta multippelia myeloomaa sairastavia potilaita, jotka olivat saaneet vähintään kolme aiempaa hoitoa. Potilaiden tuli olla hoitoresistenttejä aiemmin saadulle proteasomin estäjälle, immunomodulaattorille sekä hoitoresistenttejä tai ei soveltunut anti-CD38-vasta-hoitoon. Tutkimukseen osallistuneiden potilaiden ECOG-suorituskykyluokka oli 0–2, heidän oli täytynyt saada autologinen kantasolusiirtohoito tai olla siihen soveltumattomia, heidän tautinsa oli edennyt viimeisimmän hoidon aikana ja heillä täytyi olla riittävät elintoiminnot. Tarkemmat sisäänotto- ja poissulkukriteerit on esitetty **liitteessä 2**.

Tutkimukseen osallistuneiden mediaani ikä oli 66 vuotta (vaihteluväli 34–85 vuotta) (7). ≥ 75 -vuotiaita oli 15 %. Aiempien hoitolinjojen mediaani oli 7 (vaihteluväli 3–21) annosryhmässä 2,5 mg/kg ja 6 (vaihteluväli 3–21) annosryhmässä 3,4 mg/kg. Tarkempi listaus potilaiden ominaispiirteistä on esitetty **liitteessä 3**.

Interventio

Potilaat saivat belantamabi-mafodotiinia 2,5 mg/kg tai 3,4 mg/kg laskimoinfuusiona (i.v.) kolmen viikon välein, kunnes tauti eteni tai ilmeni toksisuutta, jota ei voitu hyväksyä. Annoksen pienentäminen tai viivästyttäminen oli sallittua toksisuuden sekä lääketieteellisten tai logististen syiden takia.

Vertailuhoito

Belantamabi-mafodotiinia ei verrattu tutkimuksessa aktiivihoidon eikä lumeeseen. Kyseessä oli annosmääritystutkimus, jossa vertailtiin kahta eri annosta saavien ryhmiä keskenään.

Tulosmuuttajat

Ensisijainen tulosmuuttaja tutkimuksessa oli kokonaisvasteosuus (overall response) arvioituna puolueettoman arviointiryhmän (IRC) toimesta. Kokonaisvaste määriteltiin osittaisena vasteena tai parempana kuin osittainen vaste (partial response or better) IMWG-kriteerein⁵.

Toissijaisiin tulosmuuttajiin kuului vasteen kesto, aika vasteen saavuttamiseen, elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS), kokonaiselossaoloaika (OS), vähintään minimivasteen saaneiden potilaiden osuus sekä turvallisuus.

Hoidon kesto

Päivitetystä analyysistä (data cut-off 31.1.2020) mediaani hoitosykliden määrä oli 3 (vaihteluväli 1–17), ja mediaaniaika hoidolle oli 9,3 viikkoa annosryhmässä 2,5 mg/kg (6).

3.2. Belantamabi-mafodotiinin vaikutus hoidon lopputuloksiin

Yhteenveto DREAMM-2-tutkimuksen tuloksista on esitetty **taulukossa 3**. Tulokset on esitetty kummastakin annosryhmästä. Tutkimuksen perusteella 2,5 mg/kg annos määriteltiin suositusannokseksi yleisen hyötyjen ja riskien kokonaisarvioinnin perusteella. Tutkimuksen

⁵ IMWG:n Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma -kriteerien perusteella.

päätyessä (data cut-off 21.6.2019) seuranta-aika oli 6,3 kuukautta 2,5 mg/kg annosryhmässä ja 6,9 kuukautta 3,4 mg/kg annosryhmässä. Päivitetystä analyysistä (data cut-off 31.1.2020) tutkimustuloksia oli kertynyt noin 13 kuukauden ajalta.

Taulukko 3. Yhteenveto DREAMM-2-tutkimuksen tuloksista (data cut-off 31.1.2020).

Tulosmuuttuja	Annosryhmä 2,5 mg/kg (n=97)	Annosryhmä 3,4 mg/kg (n=99)
Vasteosuudet, IRC arvioimana		
Kokonaisvasteosuus (ORR) ^a , % (97,5 % LV)	32 % (22–44)	35 % (25–47)
Vasteen kesto, mediaani kk (95 % LV)	11 (4,2 - ei saavutettu)	6,2 (4,8 - ei saavutettu)
Kokonaiselossaoloaika (OS)		
OS estimoitu mediaaniaika, kk (95 % LV)	13,7 (9,9 - ei saavutettu)	13,8 (10,0 - ei saavutettu)
6 kuukauden elossaolo-osuus	72 %	75 %
12 kuukauden elossaolo-osuus	57 %	Ei tietoa
Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)		
PFS tapahtumia, n (%)	69 (71)	69 (71)
PFS mediaaniaika, kk (95 % LV)	2,8 (1,6–3,6)	3,9 (2,0–5,8)
Taudin eteneminen, n (%)	64 (66)	60 (61)
Taudin eteneminen mediaaniaika, kk (95 % LV)	2,9 (2,0–3,6)	4,9 (2,3–6,2)

^a Kokonaisvasteosuus ORR määriteltynä: sCR+CR+VGPR+PR. **Lähde:** EPAR Blenrep (6).

3.2.1. Kokonaisvasteosuus (ORR)

Kokonaisvasteosuudet olivat 32 % (97,5 % LV: 22–44) ja 35 % (97,5 % LV: 25–47) annosryhmissä 2,5 mg/kg ja 3,4 mg/kg. Tarkemmat vasteosuudet annosryhmässä 2,5 mg/kg on esitetty **taulukossa 4**.

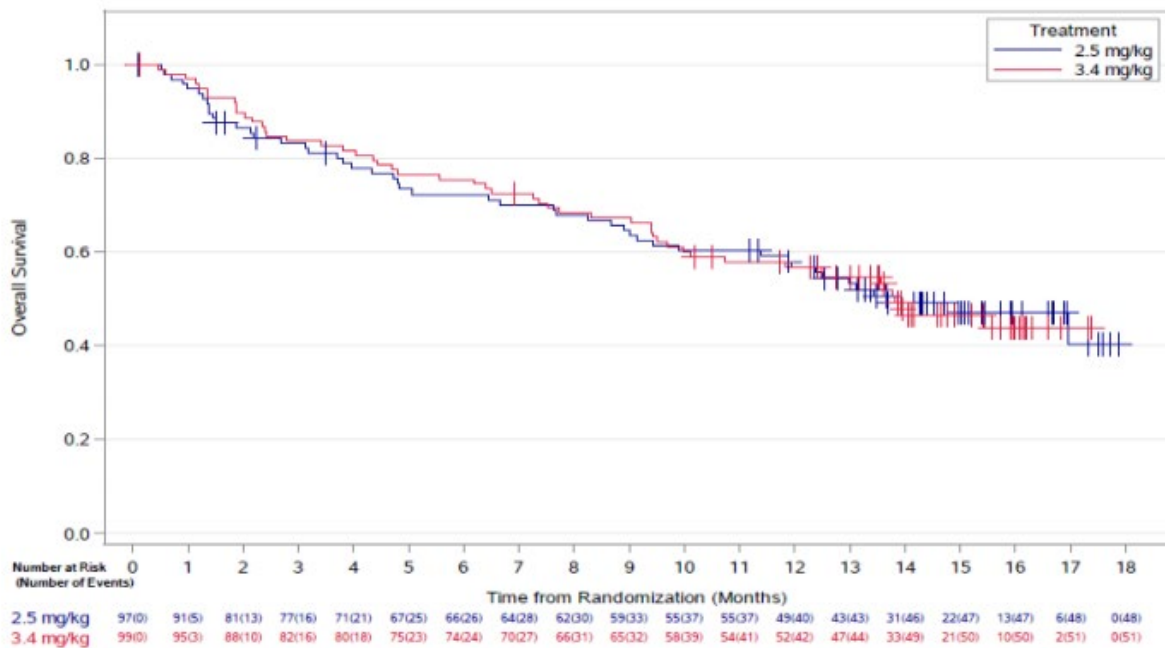
Taulukko 4. Vasteosuudet IRC arvioimana annosryhmässä 2,5 mg/kg.

Vasteosuudet	Annosryhmä 2,5 mg/kg (n=97)
Täydellinen vaste lisäehdoin (sCR), n (%)	2 (2)
Täydellinen vaste (CR), n (%)	5 (5)
Erinomainen osittainen vaste (VGPR), n (%)	11 (11)
Osittainen vaste (PR), n (%)	13 (13)

Lähde: Valmisteyhteenveto Blenrep (5).

3.2.2. Kokonaiselossaoloaika (OS)

Kokonaiselossaoloajan estimoitu mediaani oli 13,7 kuukautta annosryhmässä 2,5 mg/kg ja 13,8 kuukautta 3,4 mg/kg annosryhmässä (**kuvio 1**).



Kuvio 1. OS-tulokset DREAMM-2-tutkimuksesta annosryhmille 2,5 mg/kg ja 3,4 mg/kg esitetty Kaplan-Meier-kuvaajina (data cut-off 31.1.2020). **Lähde:** EPAR Blenrep (6).

3.2.3. Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)

Molemmissa annosryhmissä 69 potilaalla todettiin PFS-tapahtuma (menehtyi tai tauti eteni). Mediaaniaika PFS-tapahtumalle oli 2,8 kuukautta annosryhmässä 2,5 mg/kg ja 3,9 kuukautta annosryhmässä 3,4 mg/kg.

3.2.4. Muut tulostulokset

Mediaaniaika vasteen saavuttamiseen oli 1,5 kuukautta (95 % LV: 1,0–2,1) annosryhmässä 2,5 mg/kg ja 1,4 kuukautta (0,9–2,1) annosryhmässä 3,4 mg/kg. Vastaaville annosryhmille mediaaniaika vasteen kestolle oli 11 kuukautta (95 % LV: 4,2 - ei saavutettu) ja 6,2 kuukautta (4,8 - ei saavutettu).

3.3. Alaryhmäanalyysit

Alaryhmäanalyysien tulokset kokonaisvasteen osalta on esitetty **liitteessä 4**.

Alaryhmäanalyysien perusteella ei voida sanoa, että joku tietty potilasryhmä hyötyisi belantamabi-mafodotiini-hoidosta toista enemmän.

3.4. Turvallisuus

Tässä raportoidut turvallisuustulokset ovat pääosin peräisin DREAMM-2-tutkimuksen turvallisuuspopulaatiosta. Tähän populaatioon sisältyy 95 potilasta, jotka ovat saaneet belantamabi-mafodotiinia valmisteyhteenvedossa suositellun annoksen mukaisesti 2,5 mg/kg. Näiden potilaiden mediaaniaika hoidon kestolle on 9,3 kuukautta (data cut-off 31.1.2020). (6)

Yhteenveto DREAMM-2-tutkimuksessa esiintyneistä haittatapahtumista kummassakin annosryhmässä on esitetty **taulukossa 5**. Haittatapahtuman vuoksi hoidon keskeytti 9 potilasta (9 %) annosryhmässä 2,5 mg/kg. Näistä 3 potilasta keskeytti hoidon näköön liittyvien haittatapahtumien vuoksi. (6)

DREAMM-2-tutkimuksen annosryhmässä 2,5 mg/kg yleisimmät vakavat tai henkeä uhkaavat haittatapahtumat (aste 3–4) olivat keratopatia (31 %), trombosytopenia (22 %), anemia (21 %), lymfopenia (17 %) sekä neutropenia (11 %). Yleisimmät belantamabi-mafodotiini-hoitoon liittyvät haittatapahtumat (vähintään 15 % potilasta kummassa tahansa ryhmässä) ovat keratopatia, trombosytopenia, näön sumentuminen, infuusioon liittyvät haitat sekä kuivat silmät. **Taulukkoon 6** on koottu yleisimmät DREAMM-2-tutkimuksessa esille tulleet haitat valmisteyhteenvedon mukaisessa annosryhmässä 2,5 mg/kg. (6)

Turvallisuuteen liittyvät huomiot Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan ovat pääosin samankaltaisia kuin muidenkin myelooman hoidossa käytettyjen lääkkeiden ml. trombosytopenia, anemia, lymfopenia sekä neutropenia. Näiden haittojen asianmukainen havainnointi ja hoitaminen ovat osana myeloomapotilaiden rutiinihoitoa. Sen sijaan näin merkittäviä silmiin kohdistuvia haittoja ei todeta muiden myeloomalääkkeiden käytön yhteydessä. Siksi silmähaittojen asianmukainen havainnointi ja niihin reagointi on tärkeää potilaan elämänlaadun kannalta palliatiivisluonteisen hoidon yhteydessä.

Taulukko 5. Yhteenveto DREAMM-2-tutkimuksen aikana ilmenneistä haittatapahtumista. Päivitetty analyysi (data cut-off 31.1.2020) (6).

	Annosryhmä 2,5 mg/kg (n=95), n (%)	Annosryhmä 3,4 mg/kg (n=99), n (%)
Hoidon aikana ilmenneet haittatapahtumat (TEAE)		
Vähintään yksi haittatapahtuma	93 (98)	99 (100)
Vaikea tai henkeä uhkaava haittatapahtuma (aste 3–4)	79 (83)	82 (83)
Vakava haittatapahtuma (SAE)	40 (42)	47 (47)
Hoidon lopettamiseen johtanut haittatapahtuma	9 (9)	12 (12)
Kuolemaan johtanut SAE	3 (3)	9 (9)
Hoitoon liittyvät haittatapahtumat (treatment-related adverse event)		
Vähintään yksi haittatapahtuma	84 (88)	94 (95)
Vaikea tai henkeä uhkaava haittatapahtuma (aste 3–4)	54 (57)	64 (65)
Vakava haittatapahtuma (SAE)	11 (12)	20 (20)
Hoidon lopettamiseen johtanut haittatapahtuma	7 (7)	5 (5)
Kuolemaan johtanut SAE	1 (1)	2 (2)

Haittatapahtuman vaikeusaste: 1 = lievä, 2 = kohtalainen, 3 = vaikea, 4 = henkeä uhkaava, 5 = kuoleman aiheuttava haittatapahtuma.

SAE: Vakava haittatapahtuma (serious adverse event): Lääkevalmisteen aiheuttama kuolemaan johtava, henkeä uhkaava, sairaalahoidon aloittamista tai jatkamista vaativa, pysyvään tai merkittävään toimintaesteisyyteen tai -kyvyttömyyteen johtava vaikutus tai synnynnäinen anomalia tai epämuodostuma (Direktiivi 2001/83/EY).

Taulukko 6. Yleisimmät haittatapahtumat DREAMM-2-tutkimuksessa annosryhmässä 2,5 mg/kg (6). (data cut-off 31.1.2020)

Yleisimmät haittatapahtumat	Annosryhmä 2,5 mg/kg (n=95), %	
	Aste 1–5	Aste 3–4
Keratopatia ^a	71	31
Trombosytopenia	38	22
Anemia	27	21
Näön sumentuminen ^b	25	4
Pahoinvointi	25	0
Pyreksia	23	4
Lisääntynyt aspartaattiaminotransferaasi	21	2
Infuusioon liittyvät reaktiot	21	3
Lymfopenia	20	17
Leukopenia	17	6
Uupumus	16	2
Neutropenia	15	11
Kuivat silmät ^c	15	1

^a Perustuu silmätutkimukseen, määritellään oireellisina tai oireettomina sarveiskalvon epiteelimuutoksina. ^b Kahtena näkeminen (kaksoiskuva), näön sumentuminen, näöntarkkuuden heikkeneminen tai näön heikkeneminen. ^c Kuivat silmät, silmään liittyvä epämukavuuden tunne tai silmän pruritus.

3.4.1. Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat

Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat ovat sarveiskalvoon liittyvät reaktiot, infuusioon liittyvät reaktiot, trombosytopenia sekä infektiot (6).

DREAMM-2-tutkimuksessa annosryhmässä 2,5 mg/kg raportoitiin silmään liittyviä häiriöitä 74 % potilaista. Yleisin raportoitu haitta oli keratopatia tai mikrokystamaiset epiteelimuutokset sarveiskalvon epiteelissä (silmätutkimuksessa havaittuna), joihin saattoi liittyä näöntarkkuuden muutoksia, näön hämärtyminen tai kuivasilmäisyyden oireita. Näön heikkenemistä paremmassa silmässä raportoitiin 18 % potilaista ja vakava näön menetys todettiin 1 % potilaista. Mediaaniaika vähintään asteen 2 sarveiskalvoon liittyvien haittatapahtumien alkuun oli 36 päivää (vaihteluväli 19–143). Belantamabi-mafodotiini-annosta pienennettiin keratopatiasta johtuen 27 % potilaista. (6)

Sarveiskalvoon liittyvät haittatapahtumat ovat tiedossa olevia monometyyliauristiini F:stä (MMAF) aiheutuvia haittavaikutuksia, ja näitä raportoitiin usein myös DREAMM-1-tutkimuksessa (8-10).

Infuusioon liittyvistä haittatapahtumista 90 % esiintyi ensimmäisen infuusion aikana. Yksi potilas keskeytti hoidon infuusioon liittyvän asteen 3 haittatapahtuman vuoksi. Asteen 4–5 infuusioon liittyviä reaktioita ei havaittu. Esilääkitystä annettiin profylaktisesti 32 % potilaista yhdistetyssä 2,5 mg/kg annosryhmän analyysissä. (6)

Keuhkokuume oli yleisin raportoitu infektio, ja sitä esiintyi 11 % potilaista, jotka saivat belantamabi-mafodotiinia annoksella 2,5 mg/kg. Keuhkokuume oli myös yleisin vakava haittatapahtuma (SAE), jota raportoitiin 7 % potilaista. Kuolemaan johtaneet infektiot olivat pääosin keuhkokuumeen aiheuttamia. (6)

3.5. Meneillään olevat tutkimukset

Meneillään olevia tutkimuksia etsittiin ClinicalTrial.gov-tietokannasta. Haun yksityiskohtaisemmat tiedot on esitetty **liitteessä 5**. Tämän arvioinnin kannalta mielenkiintoisia tutkimuksia löytyi 9. Meneillään olevissa DREAMM-3–8-tutkimuksissa belantamabi-mafodotiinin tehoa ja turvallisuutta tutkitaan monoterapiana tai osana yhdistelmähoitoa multipplein myelooman eri hoitolinjoissa. Näistä tutkimuksista on odotettavissa alustavia tuloksia noin vuosina 2021-2025.

Erityisen mielenkiinnon kohteena on faasin III DREAMM-3-tutkimus, jonka tämänhetkinen arvioitu primäärinen päättymisaika on vuoden 2021 aikana. Tässä tutkimuksessa belantamabi-mafodotiinia annetaan potilaille, jotka ovat saaneet vähintään kahta aiempaa hoitoa, joten kyseessä on eri potilasryhmä kuin tässä arvioinnissa (11). DREAMM-3-tutkimuksessa belantamabi-mafodotiini-hoitoa verrataan pomalidomidi-deksametasoni-yhdistelmähoitoon.

3.6. Pohdinta

Belantamabi-mafodotiini on tarkoitettu multippleia myeloomaa sairastaville potilaille, jotka ovat saaneet vähintään neljää aiempaa hoitoa. Lisäksi potilaiden täytyy olla hoitoresistenttejä aiemmin saadulle proteasomin estäjälle, immunomodulaattorille sekä anti-CD38-vasta-aineelle. Tällaisille potilaille on käytettävissä hyvin rajallisesti tehokkaita hoitovaihtoehtoja.

Elossaoloaika koskevien tulosten osalta seuranta on kesken

DREAMM-2-tutkimuksessa kokonaiselossaoloajan (OS) estimoitu mediaani oli 13,7 kuukautta annosryhmässä 2,5 mg/kg (7). Kolmelle myelooman hoidossa käytetylle lääkeaineryhmälle⁶ hoitoresistenttien potilaiden elinajanodote on ollut 9,2 kuukautta (2). Vastaavasti penta-refraktoristen⁷ potilaiden elinajanodote on ollut 4-6 kuukautta (1, 2). Penta-refraktoriset potilaat, jotka ovat hoitoon vastaamattomia kahdelle tietylle proteasomin estäjälle ja kahdelle tietylle immunomodulaattorille sekä anti-CD38-vasta-aine daratumumabille, eivät täysin vastaa belantamabi-mafodotiinin valmisteyhteenvedon mukaista potilasryhmää. DREAMM-2-tutkimuksessa 12 kuukauden elossaolo-osuus oli 2,5 mg/kg annosryhmässä 57 %.

Vasteen kesto ja taudin eteneminen

DREAMM-2-tutkimuksessa vasteen keston mediaani oli 11 kuukautta annosryhmässä 2,5 mg/kg (7). Vastaavasti mediaani elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) oli 2,8 kuukautta, ja tauti eteni 66 % potilaista. Tutkimuksessa ei raportoitu, mitä hoitoja potilaat saivat belantamabi-mafodotiini-hoidon jälkeen.

⁶ Lääkeaineryhmät: proteasomin estäjä, immunomodulaattori, anti-CD38-vasta-aine.

⁷ Penta-refraktorinen: tauti on hoitoresistentti bortetsomibille, karfiltsomibille, lenalidomidille, pomalidomidille ja daratumumabille.

Haattatapahtumien ilmaantuvuus

Lähes kaikilla DREAMM-2-tutkimukseen osallistuvilla potilailla raportoitiin jonkin asteinen haattatapahtuma (**taulukko 5**) (6). Keratopatia oli yleisin annosryhmässä 2,5 mg/kg raportoitu haattatapahtuma (71 % potilaista). Belantamabi-mafodotiinin valmisteyhteenvedon mukaisesti potilaille tulisikin tehdä silmätutkimus lähtötilanteessa ennen hoidon aloittamista sekä ennen kolmea seuraavaa hoitosykliä (5). Lisäksi potilaiden tulisi käyttää keinokyyneleitä 4 kertaa vuorokaudessa. Muita annosryhmässä 2,5 mg/kg ilmenneitä haattatapahtumia olivat trombosytopenia (38 %), anemia (27 %), näön sumentuminen (25 %) ja pahoinvointi (25 %). Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan näin merkittäviä silmiin kohdistuvia haittoja ei todeta muiden myeloomalääkkeiden käytön yhteydessä.

Vaikeita tai henkeä uhkaavia hoidon aikana ilmenneitä haattatapahtumia (aste 3–4) esiintyi 83 % potilaista DREAMM-2-tutkimuksessa (6). Yleisimpiä annosryhmässä 2,5 mg/kg esiintyviä 3–4 asteen haattatapahtumia olivat keratopatia (31 %), trombosytopenia (22 %), anemia (21 %), lymfopenia (17 %) ja neutropenia (11 %). Hoitoon liittyviä 3–4 asteen haittoja esiintyi 57 % potilaista annosryhmässä 2,5 mg/kg.

Alaryhmäanalyysien merkitys potilasryhmien rajaamisessa

DREAMM-2-tutkimuksen alaryhmäanalyysien tulosten perusteella ei voida sanoa, että joku tietty potilasryhmä hyötyisi belantamabi-mafodotiini-hoidosta toista enemmän.

Kliinisen vaikuttavuuden arvioinnin haasteet

Belantamabi-mafodotiinin kliinisen vaikuttavuuden arviointia vaikeuttaa se, ettei DREAMM-2-tutkimuksessa ollut vertailuhoitona aktiivihoidoa tai lumetta. Myöskään terveyteen liittyvää elämänlaatua eikä aikaa seuraavaan mahdolliseen hoitoon ei ole raportoitu.

Lisätietoja belantamabi-mafodotiinin tehosta ja turvallisuudesta saadaan faasin III DREAMM-3-tutkimuksesta, jonka arvioitu päättymisaika on vuoden 2021 aikana. Tässä tutkimuksessa belantamabi-mafodotiinia annetaan potilaille, jotka ovat saaneet vähintään kahta aiempaa hoitoa, joten kyseessä on eri potilasryhmä kuin tässä arvioinnissa (11). DREAMM-3-tutkimuksessa belantamabi-mafodotiini-hoitoa verrataan pomalidomidi-deksametasoni-yhdistelmähoitoon.

Belantamabi-mafodotiini on tulossa markkinoille kylmäkuivattuna jauheena vahvuudella 2,5 mg/kg. Belantamabi-mafodotiinin tehoa ja turvallisuutta ei kuitenkaan ole tutkittu tässä formulaatio- ja vahvuusyhdistelmässä, vaan DREAMM-2-tutkimuksessa käytettiin jäädytettyä nestettä (6). DREAMM-2-tutkimuksessa oli mukana potilasjoukko (n=24), jotka saivat belantamabi-mafodotiinia kylmäkuivattuna formulaationa annoksella 3,4 mg/kg (**liite 1**). Eri formulaatioita saaneiden ryhmien tulokset eivät kuitenkaan merkittävästi eronneet toisistaan, joten eri formulaation ei pitäisi vaikuttaa belantamabi-mafodotiinin tehoon ja turvallisuuteen.

4. Kustannukset ja budjettivaikutus

Kustannusten ja budjettivaikutuksen arviointi perustuu Fimean arviointiryhmän tekemiin laskelmiin. Myyntiluvan haltija toimitti pyynnöstä valmisteen hintatiedon ja arvion potilasmäärästä [REDACTED]

Kustannuslaskelmassa huomioitiin lääke- ja annostelukustannuksien lisäksi valmisteyhteenvedossa edellytetyt ensimmäiset neljä näön tutkimusta. Muita suoria tai epäsuoria kustannuksia ei huomioitu laskelmissa.

Belantamabi-mafodotiini on tarkoitettu käytettäväksi vähintään neljää aiempaa hoitoa saaneille potilaille, jotka ovat hoitoresistenttejä vähintään yhdelle proteasomin estäjälle, immunomodulaattorille ja anti-CD38-vasta-aineelle. Tämän vuoksi belantamabi-mafodotiinille ei ole sopivaa vertailuhoitoa, johon sitä voisi verrata. Budjettivaikutuksien laskelmassa belantamabi-mafodotiinin kustannuksia ei verrattu erikseen tukihoidon, sillä palliatiivisen hoidon kustannukset oletettiin muuttumattomiksi.

4.1. Potilaskohtaiset kustannukset

Belantamabi-mafodotiinia on saatavilla pakkauksessa, joka sisältää 100 mg vaikuttavaa ainetta. Pakkauksen tukkuhinta on 6 974,48 €. Suositellulla 2,5 mg/kg annoksella yksi pakkaus riittää korkeintaan 40 kg painoiselle potilaalle. DREAMM-2-tutkimuksessa kyseisen potilasjoukon mediaanipaino oli 75,0 kg (vaihteluväli 42–171 kg) (liite 3). Yhteen korkeintaan 80 kg painoisen potilaan annokseen (200 mg) kuluu kaksi pakkausta, joten yhden annoksen hinta on 13 948,96 €.

Belantamabi-mafodotiini annostellaan laskimoinfuusiona. Infuusiokerran kustannuksena käytettiin 329 €⁸ (12). DREAMM-2-tutkimuksessa 2,5 mg/kg potilasjoukon hoitosyklien⁹ keskiarvo oli 4,4. Tällä keskiarvolla laskettuna hoidosta aiheutuisi 1 448 € annostelukustannukset ja 61 375 € suorat lääkekustannukset.

Valmisteyhteenvedon mukaisesti silmäsairauksien hoidon ammattilaisen on tehtävä potilaalle silmätutkimus ennen belantamabi-mafodotiini-hoidon aloittamista, ennen seuraavaa kolmea hoitosykliä sekä aina kliinisen tarpeen mukaan. Silmätutkimusten kustannukset arvioitiin HUS palveluhinnaston (2020) Silmätaudit, poliklinikka ensikäynnin (165 €) ja uusintakäynnin mukaan (150 €) (13). Neljä ensimmäistä hoitokäyntiä aiheuttavat näin 615 € seurantakustannukset.

Suorat lääke-, annostelu- ja seurantakustannukset keskimääräiselle 4,4 hoitokerralle on esitetty **taulukossa 7**. Hoidon yhteenlaskettu hinta potilasta kohden on keskimäärin 63 438 € 40–80 kg painoiselle potilaalle.

Potilaskohtaiseen kustannukseen liittyy epävarmuutta potilaiden painojakauman osalta. FinTerveys 2017 -tutkimuksessa suomalaisten miesten ikävakioitu painon keskiarvo oli 86,7 kg ja naisten 73,0 kg (14). Potilaan painon ollessa yli 80 kg, ja korkeintaan 120 kg, tarvitaan 2,5 mg/kg annokseen kolme lääkepakkausta. Jos oletetaan, että puolet potilaista

⁸ Avohoitokäynti yliopistollisessa sairaalassa syöpätautien erikoisalla. Muutettu vuoden 2019 hintatasoon.

⁹ Valmisteyhteenvedon mukainen annostelu on kolmen viikon välein, jolloin yksi hoitosykli on 21 päivää.

painaisi yli 80 kg, nousisi keskimääräisen lääkeannoksen kustannus noin 17 400 euroon. Vastaavasti hoidon potilaskohtainen kokonaiskustannus keskimääräiselle 4,4 hoitokerralle nousisi noin 78 800 euroon potilasta kohden.

Taulukko 7. Belantamabi-mafodotiini-hoidon lääke-, annostelu- ja seurantakustannukset 4,4 hoitosyklille laskettuna.

Kustannuserä	Keskimääräinen kustannus/potilas	Selite
Belantamabi-mafodotiini	61 375 €	Tukkuhinta 6 974,48 €/pakkaus (100 mg). Valmisteyhteenvedon mukainen annostelu 2,5 mg/kg. Potilaskohtainen kustannus 13 948,96 €/annos ^a .
Annostelukustannus	1 447,60 €	Infusion annostelukustannus 329 € ^b .
Silmätutkimukset	615 €	Ensimmäinen käynti 165 €, seuraavat kolme uusintakäyntiä 150 €/kpl, yhteensä 450 € ^c .
Yhteensä	63 438,02 €	

^a Kaksi pakkausta riittää korkeintaan 80 kg painoiselle potilaalle. ^b Avohoitokäynti yliopistollisessa sairaalassa syöpätautien erikoisalla (12), joka indeksikorjauksen avulla (15) muunnettiin vuoden 2019 hintatasoon. ^c HUS palveluhinnaston (2020) ”Silmätaudit, poliklinikka” (13).

4.2. Potilasmäärä ja budjettivaikutus

Myyntiluvan haltijan kliinisen asiantuntijan arvion mukaan potilasmäärä olisi vuosittain 10–20 potilasta arvioitavana olevassa käyttöaiheessa. Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan myyntiluvan haltijan arvio potilasryhmän koosta (10–20 potilasta) on todennäköisesti oikeaa suuruusluokkaa hoitolinja ja käyttöaiheen rajausten huomioiden. Arvioon liittyy kuitenkin jonkin verran epävarmuutta, sillä aikaisempiin hoitolinjoihin tulevat uudet hoitokombinaatiot saattavat vaikuttaa myös tämän hoitovaihtoehdon käyttöön.

Perustuen myyntiluvan haltijan esittämään potilasmäärään (10–20 potilasta) ja Fimean arviointiryhmän laskemaan belantamabi-mafodotiini-hoidon potilaskohtaiseen kustannukseen (**taulukko 7**), hoidon budjettivaikutus olisi listahinnoin noin 634 000–1 268 000 €.

4.3. Pohdinta

Budjettivaikutuksen arvioinnissa on jouduttu tekemään oletuksia, jotka luovat arvioon epävarmuutta. Epävarmuus liittyy erityisesti hoidon todellisen kestoon ja potilaiden painoon.

DREAMM-2-tutkimuksen viimeisessä seuranta-ajankohdassa hoitoa jatkoi vielä 10 potilasta annosryhmässä 2,5 mg/kg ja 13 potilasta annosryhmässä 3,4 mg/kg. On mahdollista, että hoitosykliä olisi todellisuudessa keskimäärin enemmän kuin nyt arvioissa käytetty 4,4 hoitosykliä. Tätä epävarmuutta voidaan osaltaan pienentää DREAMM-2-tutkimuksen päätyttyä.

Potilaskohtaisissa kustannuksissa epävarmuus liittyy hoitosyklien määrän lisäksi potilaiden painoon. Potilasmäärä huomioiden, pakkauksia on käytännössä mahdoton jakaa. Tämä johtaisi siihen, että yli 80 kg painoiset potilaat aiheuttaisivat nyt esitettyyn arvioon verrattuna lisäkustannuksen.

Myyntiluvan haltijan arvio potilasmäärästä (10–20 potilaasta) on todennäköisesti oikeaa suuruusluokkaa tässä käyttöaiheessa. Aikaisempiin hoitolinjoihin tulevat uudet hoitokombinaatiot saattavat vaikuttaa myös tämän hoitovaihtoehdon käyttöön ja todelliseen potilasmäärään.

Belantamabi-mafodotiini-hoito aiheuttaisi listahinnallaan arviolta noin 0,6–1,3 miljoonan euron vuosittainen lisäkustannuksen multippelin myelooman hoitoon. Laskelma perustuu myyntiluvan haltijan esittämään listahintaan, eikä siinä ole huomioituna mahdollisia sairaalakohtaisia alennuksia tai hinnoittelumalleja. Suurin osa kustannuksista muodostuu belantamabi-mafodotiinin lääkekustannuksista. Hoidon aiheuttaman lisäkustannuksen arviointia vaikeuttaa se, ettei DREAMM-2-tutkimuksessa ollut vertailuhoitoa, eikä kustannusvaikuttavuutta ole arvioitu.

Uudet hoitovaihtoehdot voivat lisätä hintakilpailua multippelin myelooman hoitoon tarkoitettujen lääkevalmisteiden välillä. Tämä luo sairaaloille mahdollisuuksia entistä strategisempaan hankintaan ja kilpailutukseen, joilla voi olla merkittävä vaikutus sairauden hoidon budjettivaikutukseen.

5. Johtopäätökset

Myelooma on nykyhoidoin parantumaton sairaus, jossa mahdollista remissiovaihetta seuraa taudin uusiutuminen. Belantamabi-mafodotiini on tarkoitettu käytettäväksi potilaille, jotka ovat saaneet vähintään neljää aikaisempaa hoitoa. Tässä hoitolinjassa hoitovaihtoehdot ovat hyvin rajalliset.

Tieto kliinisestä vaikuttavuudesta perustuu faasin II annosmääritys-tutkimukseen

Belantamabi-mafodotiinin tehoa ja turvallisuutta on tutkittu yhdessä faasin II annosmääritystutkimuksessa DREAMM-2, jossa kahta eri annosryhmää vertailtiin keskenään tehon ja turvallisuuden osalta. Vertailuhoidon puute tuottaa haasteita belantamabi-mafodotiinin kliinisen vaikuttavuuden arviointiin.

Tutkimuksen päätulosmuuttuja eli kokonaisvasteosuus oli 32 % annosryhmässä 2,5 mg/kg. Samassa annosryhmässä kokonaiselossaoloajan (OS) estimoitu mediaani oli 13,7 kuukautta, ja mediaani elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) oli 2,8 kuukautta.

Haittatapahtumat olivat yleisimmin sarveiskalvoon liittyviä

Lähes kaikilla DREAMM-2-tutkimukseen osallistuneilla potilailla (99 %) esiintyi vähintään yksi jonkinasteinen haittatapahtuma. Sarveiskalvoon liittyvät haittatapahtumat olivat yleisimmin raportoidut haittatapahtumat (71 % potilasta) valmisteyhteenvedon mukaista suositeltua annosta saaneilla. Sarveiskalvoon liittyvät haittatapahtumat ovat tiedossa olevia MMAF:sta aiheutuvia haittavaikutuksia (8-10). Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan näin merkittäviä silmiin kohdistuvia haittoja ei todeta muiden myeloomalääkkeiden käytön yhteydessä.

Suurella osalla potilaista esiintyi 3–4 asteen haittatapahtuma

Valmisteyhteenvedon mukaista suositeltua annosta saaneilla potilailla 83 %:lla esiintyi vaikeita tai henkeä uhkaavia (aste 3–4) haittatapahtumia DREAMM-2-tutkimuksessa (6). Hoitoon liittyviä 3–4 asteen haittoja esiintyi 57 %:lla potilaista. Yleisimpiä hoitoon liittyviä 3–4 asteen haittatapahtumia olivat keratopatia, trombosytopenia, näön sumentuminen, infuusioon liittyvät haitat sekä kuivat silmät.

Arvioitu potilasmäärä

Myyntiluvan haltijan arvion mukaan belantamabi-mafodotiini-hoitoa saavia potilaita voisi olla vuosittain 10–20. Arvioon liittyy jonkin verran epävarmuutta, mutta Fimean arviointiryhmän näkemyksen mukaan arvio on todennäköisesti oikeaa suuruusluokkaa tässä käyttöaiheessa.

Hoidosta aiheutuvat lisäkustannukset

Belantamabi-mafodotiini-hoidon kustannukset ovat tukkuhinnoin korkeintaan 80 kg potilaalle keskimäärin 63 000 € yhtä potilasta kohden. Hoidon kustannus muodostuu pääosin belantamabi-mafodotiinin hinnasta, eikä siinä ole huomioitu mahdollista alennusta tai muuta hinnoittelumallia. Belantamabi-mafodotiini-hoidolle ei ole selkeää vertailuhoitoa, minkä vuoksi kustannuksia ei ole verrattu muihin kuin tukihoidon. Palliatiivisen tukihoidon kustannukset oletettiin muuttumattomiksi.

Myyntiluvan haltijan potilasmääräarvion ja Fimean laskeman keksimääräisen potilaskohtaisen kustannuksen perusteella belantamabi-mafodotiini-hoito tulisi aiheuttamaan noin 0,6–1,3 miljoonan euron vuosittaisen lisäkustannuksen. Budjettivaikutusten arvioon liittyy epävarmuutta, joka tulisi ottaa päätöksenteossa huomioon.

Tarvitaan lisää vertailevaa tutkimustietoa

Suurin haaste belantamabi-mafodotiinin tehon ja turvallisuuden arvioinnissa on se, että tällä hetkellä tietoja on saatavilla ainoastaan faasin II tutkimuksesta. Kyseisessä tutkimuksessa belantamabi-mafodotiinin tehoa ja turvallisuutta ei verrattu muuhun aktiivihoitoon tai lumeeseen.

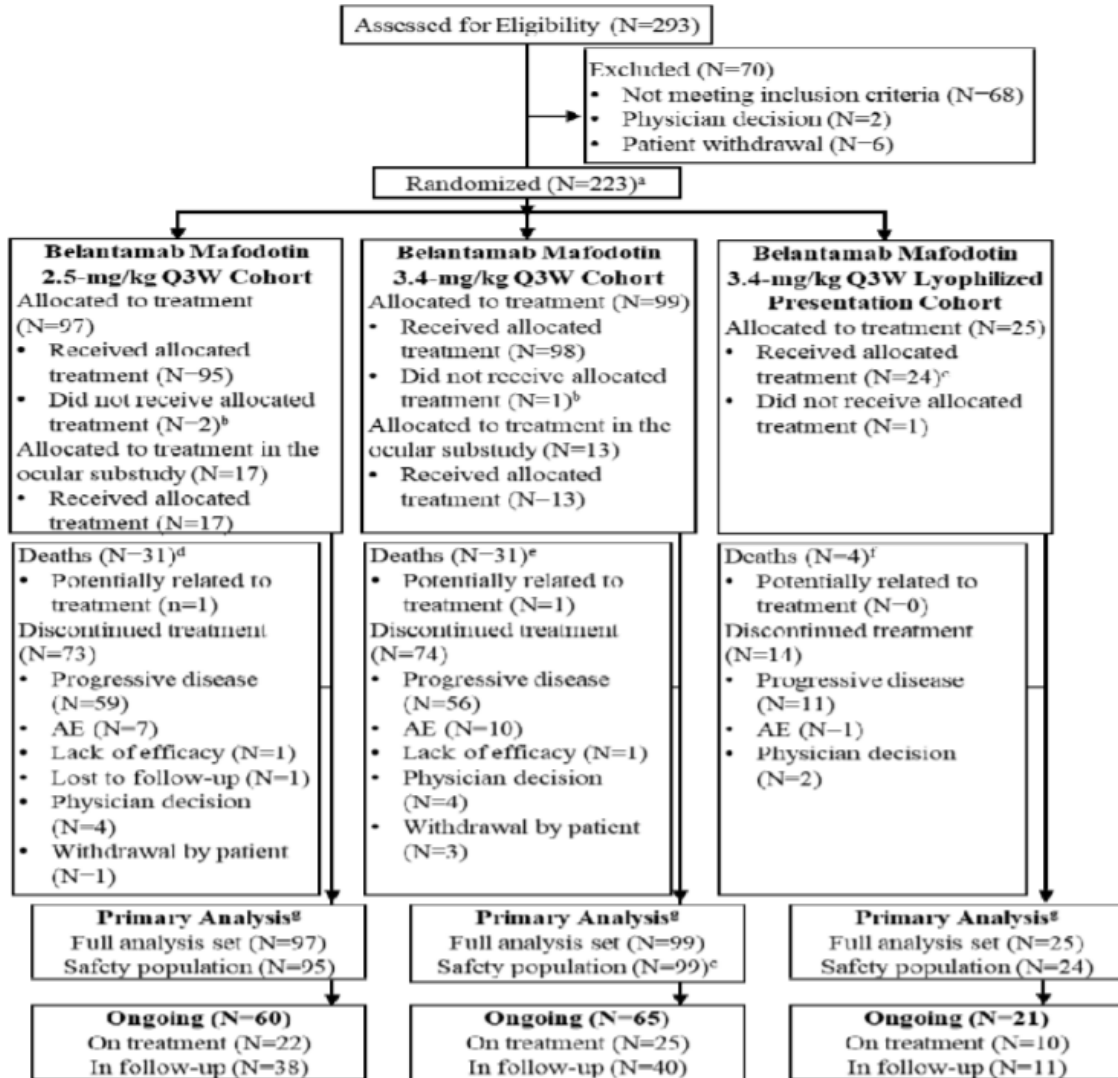
Aikaisintaan vuoden 2021 aikana on odotettavissa tuloksia faasin III tutkimuksesta, jossa belantamabi-mafodotiinia tutkitaan multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla, jotka ovat saaneet vähintään kahta aiempaa hoitoa. Tässä tutkimuksessa belantamabi-mafodotiinia verrataan pomalidomidi-deksametasoni-yhdistelmään.

Lähteet

1. Usmani SZ, Weiss BM, Plesner T, Bahlis NJ, Belch A, Lonial S, et al. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood*. 2016;128(1):37-44.
2. Gandhi UH, Cornell RF, Lakshman A, Gahvari ZJ, McGehee E, Jagosky MH, et al. Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. *Leukemia*. 2019;33(9):2266-75.
3. Suomen Syöpärekisteri. Syöpärekisteri. ICD-10: C90 Myelooma ja muut plasmalolutaudit. Haettu 5.10.2020.
4. Suomen Myeloomaryhmä. Myelooman hoitosuositus 2019. Saatavilla: https://www.hematology.fi/sites/default/files/uploads/myeloomaryhman_hoitosuositus_2019_1.pdf.
5. EMA. Valmisteyhteenveto, Blenrep. First published: 17.9.2020.
6. EMA. Assessment report (EPAR), Blenrep. First published: 17.9.2020. 2020.
7. Lonial S, Lee HC, Badros A, Trudel S, Nooka AK, Chari A, et al. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2020;21(2):207-21.
8. Trudel S, Lendvai N, Popat R, Voorhees PM, Reeves B, Libby EN, et al. Targeting B-cell maturation antigen with GSK2857916 antibody-drug conjugate in relapsed or refractory multiple myeloma (BMA117159): a dose escalation and expansion phase 1 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(12):1641-53.
9. Trudel S, Lendvai N, Popat R, Voorhees PM, Reeves B, Libby EN, et al. Antibody-drug conjugate, GSK2857916, in relapsed/refractory multiple myeloma: an update on safety and efficacy from dose expansion phase I study. *Blood Cancer J*. 2019;9(4):37.
10. Eaton JS, Miller PE, Mannis MJ, Murphy CJ. Ocular Adverse Events Associated with Antibody-Drug Conjugates in Human Clinical Trials. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2015;31(10):589-604.
11. Weisel K, Hopkins TG, Fecteau D, Bao W, Quigley C, Jewell RC, et al. Dreamm-3: A Phase 3, Open-Label, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belantamab Mafodotin (GSK2857916) Monotherapy Compared with Pomalidomide Plus Low-Dose Dexamethasone (Pom/Dex) in Participants with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). *Blood*. 2019;134(Supplement_1):1900-.
12. Kapiainen S, Väisänen A, Haula T. Terveysten- ja sosiaalihuollon yksikkökustannukset Suomessa vuonna 2011. Helsinki: Terveysten- ja hyvinvoinnin laitos; 2014.
13. HUS. Palveluhinnasto 2020. 2020.
14. Lundqvist A, Männistö S, Jousilahti P, Kaartinen N. Lihavuus. In: Koponen P, Borodulin K, Lundqvist A, Sääksjärvi K, Koskinen S, editors. Terveys, toimintakyky ja hyvinvointi Suomessa: FinTerveys 2017-tutkimus: THL; 2018. p. 45-9.
15. Tilastokeskus. Tilastokeskuksen PxWeb-tietokannat. Julkisten menojen hintaindeksi vanhat, kuntatalous tehtävälueittain, 1975-2019*. 2010=100. Päivitetty 15.6.2020. Saatavilla: http://pxnet2.stat.fi/PXWeb/pxweb/fi/StatFin/StatFin_hin/?rxid=d74176ed-3231-45aa-8268-733eda22ad67.

Liitteet

Liite 1. Vuokaavio DREAMM-2-tutkimuksen etenemisestä ja potilasmäärästä (6).



Liite 2. Sisään- ja poissulkukriteerit DREAMM-2-tutkimuksessa (6).

Key inclusion criteria were the following:

1. Male or female, 18 years or older (at the time consent was obtained)
2. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0-2
3. Histologically or cytologically confirmed diagnosis of MM as defined according to International Myeloma Working Group (IMWG), (Rajkumar, 2015) criteria, AND
 - Had undergone stem cell transplant or was considered transplant ineligible, AND
 - Had failed at least 3 prior lines of anti-myeloma treatments, including an anti-CD38 antibody (e.g., daratumumab) alone or in combination, and was refractory to an immunomodulatory agent (i.e., lenalidomide or pomalidomide), and to a proteasome inhibitor (e.g., bortezomib, ixazomib or carfilzomib). The number of prior lines of therapy was determined according to the guidelines in Rajkumar, 2014.

Refractory myeloma is defined as disease that is nonresponsive while on primary or salvage therapy or progresses within 60 days of last therapy. Nonresponsive disease was defined as either failure to achieve at least minimal response or development of disease progression (PD) while on therapy (Rajkumar, 2011b)

4. Has measurable disease with at least one of the following:
 - Serum M-protein ≥ 0.5 g/dL (≥ 5 g/L),
 - Urine M-protein ≥ 200 mg/24h,
 - Serum Free Light Chain (FLC) assay: Involved FLC level ≥ 10 mg/dL (≥ 100 mg/L) and an abnormal serum free light chain ratio (1.65).
5. Participants with a history of autologous stem cell transplant are eligible for study participation provided the following eligibility criteria are met:
 - transplant was >100 days prior to study enrolment,
 - no active infection(s),
 - participant meets the remainder of the eligibility criteria outlined in this protocol.
6. Adequate organ system functions.
7. All prior treatment-related toxicities (defined by National Cancer Institute- Common Toxicity Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE), version 4.03, must be \leq Grade 1 at the time of enrolment except for alopecia and Grade 2 peripheral neuropathy.

The key exclusion criteria were the following:

1. Systemic anti-myeloma therapy within <14 days, or plasmapheresis within 7 days prior to the first dose of study drug.
2. Symptomatic amyloidosis, active polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, myeloma protein, and skin changes (POEMS) syndrome, active plasma cell leukemia at the time of screening.
3. Prior allogeneic stem cell transplant.
4. Current corneal epithelial disease except mild punctate keratopathy.
5. Use of an investigational drug within 14 days or five half-lives, whichever is shorter, preceding the first dose of study drug. Prior treatment with a mAb within 30 days of receiving the first dose of study drugs. Prior BCMA targeted therapy.
6. Evidence of active mucosal or internal bleeding.
7. Any major surgery within the last four weeks.
8. Presence of active renal condition (infection, requirement for dialysis or any other condition that could affect participant's safety).

9. Any serious and/or unstable pre-existing medical, psychiatric disorder or other conditions (including lab abnormalities) that could interfere with participant's safety, obtaining informed consent or compliance to the study procedures.
10. Current unstable liver or biliary disease per investigator assessment defined by the presence of ascites, encephalopathy, coagulopathy, hypoalbuminemia, esophageal or gastric varices, persistent jaundice, or cirrhosis. Note: Stable chronic liver disease (including Gilbert's syndrome or asymptomatic gallstones) or hepatobiliary involvement of malignancy is acceptable if participant otherwise meets entry criteria.
11. Malignancies other than disease under study are excluded, except for any other malignancy from which the participant has been disease-free for more than 2 years and, in the opinion of the principal investigators and GSK Medical Monitor, will not affect the evaluation of the effects of this clinical trial treatment on the currently targeted malignancy.
12. Evidence of cardiovascular risk including any of the following:
 - a. QTcF interval ≥ 470 msec (the QT interval values must be corrected for heart rate by Fredericia's formula [QTcF]),
 - b. Evidence of current clinically significant uncontrolled arrhythmias, including clinically significant ECG abnormalities such as 2nd degree (Type II) or 3rd degree atrioventricular (AV) block,
 - c. History of myocardial infarction, acute coronary syndromes (including unstable angina), coronary angioplasty, or stenting or bypass grafting within six months of Screening,
 - d. Class III or IV heart failure as defined by the New York Heart Association functional classification system [NYHA, 1994],
 - e. Uncontrolled hypertension.
13. Known immediate or delayed hypersensitivity reaction or idiosyncrasy to drugs chemically related to GSK2857916, or any of the components of the study treatment.
14. Pregnant or lactating female.
15. Active infection requiring antibiotic, antiviral, or antifungal treatment.
16. Known HIV infection.
17. Presence of hepatitis B surface antigen (HBsAg), or hepatitis B core antibody (HBcAb) at screening or within 3 months prior to first dose of study treatment.
18. Positive hepatitis C antibody test result or positive hepatitis C RNA test result at screening or within 3 months prior to first dose of study treatment.

Liite 3. DREAMM-2-tutkimukseen osallistuneiden potilaiden (ITT) ominaispiirteitä.

	2,5 mg/kg (n=97)	3,4 mg/kg (n=99)	Yhteensä (n=196)
Ikä, mediaani (vaihteluväli)	65 (39–85)	67 (34–84)	66 (34–85)
18 - < 65 vuotta, n (%)	45 (46)	36 (36)	81 (41)
65 - < 75 vuotta, n (%)	39 (40)	46 (46)	85 (43)
≥ 75 vuotta, n (%)	13 (13)	17 (17)	30 (15)
Paino (kg)			
Keskiarvo	78,4	73,9	76,1
Mediaani (vaihteluväli)	75 (42–171)	71,8 (49–124)	72,8 (42–171)
Sukupuoli, n (%)			
Nainen	46 (47)	43 (43)	89 (45)
Mies	51 (53)	56 (57)	107 (55)
ISS-taso tutkimuksen alkaessa			
I	21 (22)	18 (18)	39 (20)
II	33 (34)	51 (52)	84 (43)
III	42 (43)	30 (30)	72 (37)
Tuntematon	1 (1)	0 (0)	1 (< 1)
Aiempiä hoitolinjoja			
3	5 (5)	8 (8)	13 (7)
4	11 (11)	9 (9)	20 (10)
5	17 (18)	14 (14)	31 (16)
6	14 (14)	21 (21)	35 (18)
7	19 (20)	17 (17)	36 (18)
8	14 (14)	11 (11)	25 (13)
≥ 9	17 (17)	19 (19)	36 (19)
Refraktorinen tauti			
Proteasomin estäjälle			
• bortetsomibi	74 (76)	74 (75)	-
• karfiltsomibi	63 (65)	57 (58)	-
Immunomodulaattorille			
• lenalidomidi	87 (90)	88 (89)	-
• pomalidomidi	84 (87)	77 (78)	-
Anti-CD38 vasta-aineelle			
• daratumumabi	97 (100)	91 (92)	-
• isatuksimabi	3 (3)	1 (1)	-

Lähde: EPAR Blenrep (6).

Liite 4. Alaryhmäanalyysien tulokset DREAMM-2-tutkimuksesta (6).

Alaryhmä	ORR (95 % LV) 2,5 mg/kg	ORR (95 % LV) 3,4 mg/kg
Kaikki potilaat	32 (23–42)	35 (26–46)
Ikäryhmät		
18 - < 65 vuotta	29 (14–44)	36 (21–54)
65 - < 75 vuotta	41 (26–58)	33 (20–48)
≥ 75 vuotta	15 (2–45)	41 (18–67)
Sukupuoli		
Naiset	39 (25–55)	44 (29–60)
Miehet	26 (14–40)	29 (17–42)
ISS-riskitaso tutkimuksen alkaessa		
I	41 (21–64)	44 (22–69)
II	46 (28–64)	35 (22–50)
III	17 (7–31)	30 (15–49)
Munuaisten vajaatoiminta tutkimuksen alkaessa		
Normaali (≥ 90)	37 (16–62)	35 (14–62)
Lievä (≥ 60 - < 90)	33 (20–48)	40 (27–55)
Keskivaikea (≥ 30 - < 60)	33 (16–55)	27 (11–50)
Vakava (≥ 15 - < 30)	0 (0–85)	40 (5–85)
Aikaisemmat hoitolinjat		
≤ 4 linjaa	44 (20–70)	35 (14–62)
> 4 linjaa	30 (20–41)	35 (25–47)
Sytogeneettinen riski		
Korkea: t(4;14), t(14;16) tai 17p13del	35 (17–56)	46 (28–64)
Muu (ei korkea, ei tehty, puuttuu)	31 (21–43)	30 (20–43)
Refraktorinen tauti		
mille tahansa proteasomin estäjälle	32 (23–42)	35 (26–46)
mille tahansa immunomodulaattorille (IMiD)	32 (23–42)	35 (26–46)
mille tahansa monoklonaaliselle vasta-aineella	32 (23–42)	36 (27–46)
penta-refraktorinen ^a	29 (16–46)	30 (15–49)

^a Penta-refraktorinen: tauti on refraktorinen bortetsomibille JA karfiltsomibille JA lenalidomidille JA pomalidomidille JA daratumumabile.

Liite 5. Kirjallisuushaku käynnissä olevista tutkimuksista.

Kirjallisuushaku Fimean toimesta ClinicalTrials.gov-tietokantaan 17.11.2020.

Sisäänottokriteerit:

1. Belantamabi-mafodotiini-hoito.
2. Faasien 2 ja 3 tutkimukset.

Poissulkukriteerit:

1. Faasin 1 tutkimukset.

Tulokset:

Hakulausekkeella "belantamab OR GSK2857916" löytyi 16 tutkimusta (17.11.2020), joista 9 oli faasin 2 tai 3 tutkimuksia. Nämä tutkimukset on esitelty alla olevassa taulukossa.

Liitetaulukko 5. Hakutulokset ClinicalTrials.gov-tietokannasta.

NCT-numero	Sairaus	Faasi	Arvioitu primäärinen päättymisaika	Lisätietoja
NCT04549363	Multippeli myelooma	Faasi 3	5/2021	Tutkimusten: [NCT03525678], [NCT04162210], [NCT03544281], [NCT03763370] oheistutkimus, jossa tutkitaan sarveiskalvon epiteelisiä muutoksia.
NCT03525678 (DREAMM-2)	Multippeli myelooma	Faasi 2	4/2020	DREAMM-2-tutkimus (7).
NCT04162210 (DREAMM-3)	Multippeli myelooma	Faasi 3	12/2021	Belantamabi-mafodotiinin teho pomalidomidi+deksametasoni-yhdistelmään verrattuna.
NCT03848845 (DREAMM-4)	Multippeli myelooma	Faasi 2	11/2023	Belantamabi-mafodotiini yhdessä pembrolitsumabin kanssa.
NCT04126200 (DREAMM-5)	Multippeli myelooma	Faasi 1/2	2/2025	Belantamabi-mafodotiini yhdessä muiden syöpälääkkeiden kanssa (GSK3174998, GSK3359609, nirogasestaatti, dostarlimabi).
NCT03544281 (DREAMM-6)	Multippeli myelooma	Faasi 2	4/2023	Belantamabi-mafodotiini yhdessä lenalidomidi+deksametasoni- tai bortetsomibi+deksametasoni-yhdistelmän kanssa.
NCT04246047 (DREAMM-7)	Multippeli myelooma	Faasi 3	6/2023	Belantamabi-mafodotiini yhdessä bortetsomibin ja deksametasonin kanssa vs. daratumumabi yhdessä bortetsomibin ja deksametasonin kanssa.
NCT04484623 (DREAMM-8)	Multippeli myelooma	Faasi 3	5/2022	Belantamabi-mafodotiini yhdessä pomalidomidin ja deksametasonin kanssa.
NCT03715478	Multippeli myelooma	Faasi 1/2	6/2023	Belantamabi-mafodotiini yhdessä pomalidomidin ja deksametasonin kanssa.

The logo for Fimea, the Finnish Medicines Agency. It features the word "fimea" in a lowercase, blue, sans-serif font. The letter "i" is stylized with a small pink horizontal bar above its dot.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus
Säkerhets- och utvecklingscentret
för läkemedelsområdet
Finnish Medicines Agency

ISBN 978-952-7299-14-2