



## Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Abecma (idekabtagen wikleucel)  
we wskazaniu:  
leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym  
na leczenie szpiczakiem mnogim, u których stosowano  
wcześniej co najmniej trzy metody leczenia, w tym lek  
immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało  
anty-CD38, i wykazano progresję choroby podczas  
ostatnio stosowanego leczenia.**

**Opracowanie analityczne**

Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności  
w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022

Nr: 1  
Data ukończenia: 16.02.2022

---

## Spis treści

1	KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE.....	4
1.1	Przedmiot analizy .....	4
1.2	Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	4
1.3	Ocena populacji docelowej.....	5
1.4	Ocena jakości dowodów naukowych .....	5
1.5	Ocena siły interwencji.....	6
1.6	Ocena ekonomiczna.....	7
1.7	Ocena niepewności wnioskowania .....	7
2	PRZEDMIOT ANALIZY .....	8
2.1	Informacje podstawowe.....	8
2.2	Szczegółowe warunki stosowania.....	10
2.2.1	Przeciwwskazania .....	10
2.2.2	Diagnostyka.....	10
3	OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ .....	12
3.1	Zdefiniowanie stanu klinicznego .....	12
3.1.1	Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY).....	12
3.1.2	Problem zdrowotny - Informacje ogólne .....	14
3.1.3	Kryteria populacji docelowej .....	15
3.2	Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	17
3.3	Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT .....	21
3.4	Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce .....	21
3.4.1	Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych.....	21
3.4.2	Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.....	22
3.5	Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej .....	22
3.6	Horizon scanning.....	23
4	WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ .....	24
4.1	Szacowanie wielkości populacji .....	24
4.1.1	Opis metodyki.....	24
4.1.2	Wyniki oszacowań .....	25
4.2	Podsumowanie szacowania populacji.....	25
5	JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH .....	26
5.1	Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	26
5.2	Opis badań .....	27
5.3	Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii.....	29
5.4	Ocena jakości badań.....	29
5.4.1	Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE .....	29
5.4.2	Opis komparatora .....	29
5.4.3	Opis punktów końcowych .....	29
5.4.4	Ocena innych elementów jakości badania.....	30
5.4.5	Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania .....	30
5.4.6	Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania .....	31

---

5.5	Podsumowanie jakości materiału dowodowego .....	31
6	OCENA SIŁY INTERWENCJI .....	32
6.1	Ocena skuteczności klinicznej .....	32
6.2	Ocena bezpieczeństwa stosowania .....	38
6.3	Podsumowanie siły interwencji .....	39
7	OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI .....	41
7.1	Założenia i dane wejściowe do modelu .....	41
7.1.1	Założenia .....	41
7.2	Oszacowanie kosztów terapii .....	41
7.2.1	Założenia .....	41
7.2.2	Wyniki .....	42
7.2.3	Podsumowanie .....	42
7.3	Model farmakoekonomiczny .....	42
7.3.1	Założenia .....	42
7.3.2	Wyniki .....	43
7.4	Przegląd opublikowanych analiz HTA .....	45
7.5	Przegląd rekomendacji refundacyjnych .....	45
7.6	Podsumowanie oceny ekonomicznej .....	46
8	OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA .....	47
8.1	Niepewność metodyki materiału dowodowego .....	47
8.2	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability) .....	47
8.3	Niepewność dodatkowych danych .....	47
8.4	Niepewność założeń modelu ekonomicznego .....	47
8.5	Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego .....	47
8.6	Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania .....	47
9	ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH .....	49
9.1	Populacja docelowa .....	49
9.2	Wskaźniki oceny efektywności .....	49
9.3	Oczekiwane korzyści zdrowotne .....	49
10	PIŚMIENNICTWO .....	50
	ZAŁĄCZNIKI .....	50

# 1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

## 1.1 Przedmiot analizy

Przedmiotem analizy jest produkt leczniczy Abecma (idekabtagen wikleucel) zarejestrowany 18.08.2021 r. we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej trzy metody leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anty-CD38 i wykazano progresję podczas ostatnio stosowanego leczenia.

Decyzją wykonawczą KE z 20.04.2017 r. nadano status leku sierocego.

Produkt Abecma dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Zostało to przyznane w interesie zdrowia publicznego, ponieważ lek jest odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby medyczne, korzyści z natychmiastowej dostępności przewyższają ryzyko wynikające z mniej wyczerpujących danych niż zwykle wymagane. Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającemu dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania. Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.

Lek ma postać dyspersja do infuzji o dawce 260–500 x 10<sup>6</sup> komórek. Produkt leczniczy Abecma podaje się w jednorazowej infuzji dożylniej.

## 1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Szpiczak mnogi (plazmocytowy) jest wieloetapowo przebiegającą chorobą nowotworową charakteryzującą się niekontrolowaną, wielogniskową proliferacją monoklonalnych plazmocytów w szpiku wytwarzających monoklonalną immunoglobulinę bądź jej fragmenty i powodujących uszkodzenia narządowe.

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

Odnalezione wytyczne dotyczące postępowania w leczeniu nawrotowego/opornego na leczenie szpiczaka plazmocytowego nie prezentują jednolitego standardu postępowania. Ogólnie wytyczne zalecają udział w badaniach klinicznych, w tym badaniach klinicznych z użyciem technologii CAR-T. Wszystkie wytyczne wskazują, iż wybór sposobu leczenia uwarunkowany jest szeregiem czynników i wymaga indywidualnego podejścia do pacjenta. Wytyczne europejskie jako jedyne precyzują rekomendowane postępowanie w przypadku potrójnej oporności (na lek immunomodulujący, PI oraz p/ciało anty-CD38) wskazując na dwie opcje: Sd (selineksor, deksametazon) lub belantamab mafodotin w monoterapii. W wytycznych nie odnaleziono informacji o ocenianym leku, jednak należy wspomnieć, że wytyczne europejskie zostały opublikowane przed zatwierdzeniem Abecma przez Komisję Europejską. Odnaleziono także wytyczne Międzynarodowej Grupy Szpiczakowej (IMWG 2021), które jako alternatywne formy leczenia w 4 linii zalecają: selineksor w monoterapii, panobinostat z IP, schemat VdR-PACE (bortezomib, deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd) oraz belantamab mafodotin. Podobnie jak w przypadku wytycznych EHA-ESMO, wytyczne międzynarodowe zostały wydane przed dopuszczeniem do obrotu produktu leczniczego Abecma. Rekomendacje amerykańskie wymieniają wiele schematów w przypadku nawrotu po 1 – 3 linii leczenia, zalecając zastosowanie daratumumabu w monoterapii w przypadku niepowodzenia po 3 liniach leczeniach, w tym IP i IMiD lub podwójnej oporności na IP i IMiD. Według amerykańskich wytycznych, oceniany lek na równi z belantamab mafodotin jest wymieniony jako opcja po 4 liniach leczenia, w przypadku wcześniejszego leczenia p/ciałem anty-CD38, inhibitorem proteasomu oraz lekiem immunomodulującym.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu ICD-10: C90.0 są różne schematy stosowane w ramach programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego” m.in. Rd, Pd, DVd, Kd, KRd, IRd. Żaden z wymienionych wytycznych w ocenianym wskazaniu schemat nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce. Pacjenci mogą wziąć udział w badaniach klinicznych.

---

Zgodnie z dokumentem EPAR, istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna większej liczby opcji leczenia umożliwiających osiągnięcie głębokich i trwałych odpowiedzi, które dają możliwość odstępów czasowych bez leczenia i poprawy jakości życia (QoL) u pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie MM, którzy otrzymali  $\geq 3$  wcześniejsze terapie, w tym środek immunomodulujący, PI i przeciwciało anti-CD38.

### 1.3 Ocena populacji docelowej

Populację docelową dla ocenianej technologii medycznej oszacowano na 80 (min 72; max 88) pacjentów w skali roku. Przyjęto, że wszyscy pacjenci będą stosować lek Abecma. Należy zaznaczyć, że w rzeczywistości nie wszyscy pacjenci otrzymają ocenianą technologię, ww. oszacowania można traktować jak górną granicę oszacowania populacji docelowej.

Należy mieć na uwadze niepewność powyższej liczby, ze względu na korzystanie ze schematu DVd, również przez pacjentów w I linii leczenia (obejmującą bortezomib oraz przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i gdy celowe jest ponowne leczenie bortezomibem zgodnie z zaleceniami klinicznymi pod warunkiem niewystępowania polineuropatii obwodowej lub bólu neuropatycznego  $\geq 2$  stopnia) oraz możliwość korzystania w II i III linii leczenia, nie tylko w IV. Również odsetek pacjentów, którzy prawdopodobnie otrzymają IV linię leczenia, zaczerpnięty z EPAR, należy uznać za ograniczenie, ponieważ został oparty na danych z krajów Europy Zachodniej, nie odnaleziono danych dot. takich pacjentów w Polsce. W związku z brakiem bardziej adekwatnych danych epidemiologicznych, oszacowania te przyjęto jako możliwe do zastosowania dla aktualnie ocenianego wskazania.

### 1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Abecma u dorosłych chorych z opornym, nawrotowym szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej trzy metody leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38 oceniano w otwartym, jednoramiennym, wielośrodkowym, wielokohortowym badaniu fazy II (KarMMa).

Badanie składało się z trzech etapów: leczenie wstępne (badanie przesiewowe, leukafereza i jeśli wskazane, terapia pomostowa); leczenie (chemioterapia limfodeplecyjna i infuzja ide-cel); okres po zakończeniu leczenia (badanie w toku).

Spośród 140 pacjentów włączonych do badania (tj. pacjentów poddanych leukaferizie), infuzję produktu Abecma podano 128 pacjentom. Pacjenci, którzy otrzymali infuzję ide-cel (populacja mITT) zostało zdefiniowanych przez Wnioskodawcę jako populacja podstawowa do oceny skuteczności. Jednak jak zaznacza w raporcie, EMA swoją ocenę analizy oparła na wynikach populacji ITT (140 pacjentów włączonych do badania), które uznaje za główne wyniki analizy skuteczności.

Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu był odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR), natomiast przeżycie całkowite, jakość życia, przeżycie wolne od progresji choroby, odpowiedź całkowita były oceniane jako drugorzędowe punkty końcowe.

Jak wskazano w EPAR „Assessment Report”, populacja docelowa w badaniu nie jest reprezentatywna dla „populacji ostatniej linii”, dla której dopuszczalne byłoby przeprowadzenie badania bez grupy kontrolnej. Zaznaczono, że w obecnym wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, brak alternatywnych terapii nie został uzasadniony. Niemniej jednak, w świetle danych dot. skuteczności (oryg. „in light of the rather compelling efficacy data”), dodatkowo potwierdzonych przez skorygowane porównanie pośrednie z kontrolą zewnętrzną, przedstawiony zestaw danych klinicznych EMA uważa za wystarczający do przeprowadzenia oceny korzyści/ryzyka.

Jednakże pomimo dobrej oceny jakości badania wg narzędzia NICE dla badań jednoramiennych, należy mieć na uwadze występujące ograniczenia, takie jak brak grupy kontrolnej, badanie metodą otwartej próby, niewielka populacja, krótki okres obserwacji, wysoce dobrana populacja pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, która może nie być reprezentatywna. Wymienione ograniczenia w znacznym stopniu mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania oraz odnoszenie wyników badania do praktyki klinicznej.

## 1.5 Ocena siły interwencji

Skuteczność produktu leczniczego Abecma u dorosłych pacjentów z opornym / nawrotowym szpiczakiem mnogim oceniano w otwartym, jednoramiennym, wielośrodkowym, niekontrolowanym badaniu fazy II – KarMMA. Pacjenci kwalifikujący się do udziału w badaniu byli w stanie progresji choroby po ostatnim leczeniu lub wykazali oporność na ostatek leczenia.

Do badania włączono łącznie 140 pacjentów, którzy następnie przeszli leukaferezę. Infuzję idekabtagen wikleucel otrzymało 128 pacjentów. Populacja ITT została określona jako wszyscy pacjenci, których poddano leukaferezie.

W trakcie badania oceniano przeżycie całkowite, jakość życia, przeżycie wolne od progresji choroby, odsetek całkowitych odpowiedzi, czas do odpowiedzi, czas trwania odpowiedzi, minimalną chorobę resztkową oraz ogólny wskaźnik odpowiedzi, który stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy badania.

Dla populacji ITT, przy dacie odcięcia danych 07.04.2020 r. oraz medianie czasu obserwacji dla wszystkich pacjentów, którzy przeżyli wynoszącą 17,0 miesięcy, zgłoszona mediana OS w populacji włączonej do badania wyniosła 21,4 miesiąca (95% CI: 19,3; NE).

Wyniki zgłaszane przez pacjentów (ang. Patient-reported outcomes) oceniano w badaniu za pomocą instrumentów EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L i EORTC QLQ-MY20. Przeanalizowano pięć domen z EORTC QLQ-C30 (Zmęczenie, Ból, Funkcjonowanie Fizyczne, Funkcjonowanie Poznawcze i Globalne Zdrowie/QoL) oraz dwie podskale EORTC QLQ-MY20 (Objawy Choroby i Skutki Uboczne). Wyniki były zgłaszane do 15. miesiąca, w skali EORTC-QLQ-C30 w domenach Zmęczenie, Ból (w obu do 9. miesiąca), Funkcjonowanie Fizyczne oraz Zdrowie Globalne/QoL wykazano klinicznie znaczącą poprawę średnich wyników względem wartości początkowej. W domenie Funkcjonowanie Poznawcze wykazano stabilną wartość do 9. miesiąca i później, przy średnich wynikach wyjściowych zbliżonych do wyników w populacji ogólnej. Natomiast, w skali EORTC QLQ-MY20 w domenie Objawy Choroby wykazano niewielkie klinicznie znaczącą poprawę od wartości początkowej od 4. Do 15. miesiąca po leczeniu, a w domenie Skutki Uboczne nie wykazano klinicznie i statystycznej różnicy średnich wyników od wartości wyjściowych.

W populacji ITT czas przeżycia wolny od progresji choroby obliczono na podstawie daty włączenia (tj. daty leukaferazy). Przy dacie odcięcia danych 07.04.2020 r. mediana obserwacji wyniosła 15,1 miesiąca, a mediana PFS wyniosła 8,3 miesiąca (95%CI: 6,7; 12,0).

Odsetek obiektywnych odpowiedzi w populacji włączonej do badania (ITT) wyniósł 67,1% (95% CI: 59,4, 74,9) i był to wynik istotny statystycznie (patrz hipoteza badania). W późniejszym punkcie odcięcia danych, tj. 7 kwietnia 2020 r., nie było zmian w ORR w populacji włączonej w stosunku do punktu odcięcia danych 16 października 2019 r. 42 pacjentów ze 140 (30%) poddanych leukaferezie, przy dacie odcięcia danych 07.04.2020 r. wykazało całkowitą odpowiedź lub lepszą. Czas trwania odpowiedzi (mediana) w populacji ITT wyniósł 10,6 miesiąca (95%CI: 8,0; 11,4).

W badaniu KarMMA zdarzenia niepożądane zgłoszono u wszystkich 128 (100%) pacjentów leczonych ide-cell. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były hematologiczne działania toksyczne, w tym neutropenia u 117 pacjentów (91,4%), zespół uwalniania cytokin (CRS) u 107 pacjentów (83,6%), niedokrwistość u 89 pacjentów (69,5%) i małopłytkowość u 81 pacjentów (63,3). Łącznie 86 (67,2%) pacjentów miało co najmniej 1 poważne AE. Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi ( $\geq 5\%$  pacjentów) były CRS u 22 pacjentów (17,2%), ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego u 13 (10,2%) pacjentów, zapalenie płuc u 11 (8,6%) pacjentów i gorączka neutropeniczna u 9 (7,0%) pacjentów.

Ogólna ocena bezpieczeństwa w raporcie EMA oparto na danych dot. 184 osób, a większość z nich to osoby w wieku  $<65$  lat. Na podstawie liczby narażonych osób wykryto tylko typowe dla terapii CAR T zdarzenia niepożądane. Ponadto badanie jednoramienne wprowadza niepewność w ocenie bezpieczeństwa i nie pozwala na oddzielenie działań niepożądanych przypisywanych ide-cel od np. chemioterapii limfatycznej (LDC), którą przeprowadza się przed infuzją leku Abecma. Krótki czas obserwacji (15,5 miesiąca na analizę zbiorczą badania głównego i badania pomocniczego) oznacza, że nie można ocenić długoterminowego bezpieczeństwa, a zatem potrzeba więcej danych z obserwacji długoterminowej z innych badań, aby móc do oceny długoterminowego bezpieczeństwa produktu. Szczególnymi obawami w tym zakresie są wtórne nowotwory złośliwe i długoterminowe neurologiczne AE, z których wiele nadal trwało w dniu odcięcia danych.

W raporcie EMA przedstawiono także wyniki porównania pośredniego pomiędzy wynikami badania KarMMA a retrospektywnym badaniem Real World (NDS-MM-003), z którego analizowano dane od 190 pacjentów

---

o cechach podobnych do populacji badania rejestracyjnego Abecma. Wyniki porównania wykazały klinicznie istotną i statystycznie istotną korzyść ide-cel we wszystkich predefiniowanych punktach końcowych skuteczności, z ORR wynoszącym 69,4% (95% CI: 60,3; 80,0) dla ide-cel vs 32,0% (95% CI: 24,1, 42,5) dla kohorty kwalifikującej się do RW. Współczynnik ryzyka dla PFS (0,43 (95% CI: 0,30, 0,62,  $p < 0,0001$ ) również przemawiał na korzyść ide-cel. Dodatkowo przedstawiono wyniki porównania pośredniego metodą MAIC (ang. Matching-adjusted indirect comparison) przeprowadzone przy użyciu danych z badania KarMMa (idekabtagen wikleucel) i zagregowanych danych podsumowanych z badań STORM 2 (selineksor) oraz DREAMM-2 (belantamab mafodotin). W przypadku włączonej populacji, efektywna wielkość próby (ang. effective sample size, ESS) została zmniejszona o odpowiednio 56,3% i 57,7% dla porównań z selineksor i belantamab.

W przypadku obu porównań badane populacje były ogólnie bardziej intensywnie leczone wstępnie i bardziej odporne niż w badaniu KarMMa, co prowadziło do znacznego zmniejszenia efektywnej wielkości próbek (blisko 60%). Jak wskazała EMA, pomimo ograniczeń pośrednich porównań schematów leczenia, wyniki wskazują, że leczenie ide-cel wiąże się z częstościami odpowiedzi, które znacznie przewyższają te zgłaszane przy obecnym standardzie opieki. Trwałość odpowiedzi została potwierdzona, a utrzymujące się odpowiedzi zaobserwowano u 29 z 94 respondentów (30,9%) przy ostatnim odcięciu danych. Wyniki PFS i OS również wydają się przekonujące w kontekście dostarczonych danych zewnętrznych, co stanowi dalsze wsparcie dla trwałych korzyści płynących z ide-cel.

## **1.6 Ocena ekonomiczna**

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

Przeprowadzone analizy wskazują, że oszacowany koszt terapii idekabtagenem wikleucel dla jednego pacjenta wynosi ok. 1,83 mln PLN. Zgodnie z ChPL Abecma, przed rozpoczęciem leczenia ide-cel, niezbędnym etapem jest przeprowadzenie przez 3 dni chemioterapii limfodeplecyjnej złożonej z cyklofosfamidu w dawce 300 mg/m<sup>2</sup> w podaniu dożylnym i fludarabiny w dawce 30 mg/m<sup>2</sup> w podaniu dożylnym. Oszacowany koszt schematu chemioterapii limfodeplecyjnej jest nieznaczny w porównaniu do oszacowanego kosztu terapii idekabtagenem wikleucel.

## **1.7 Ocena niepewności wnioskowania**

Niepewność wnioskowania dotyczy głównie ograniczeń analizy klinicznej przedstawionych w ramach oceny jakości dowodów naukowych.

## 2 PRZEDMIOT ANALIZY

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

### 2.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie</b>	Abecma, dyspersja do infuzji, 260–500 x 10 <sup>6</sup> komórek, worek do jednorazowej infuzji przeznaczony dla określonego pacjenta zawierający maks. 100 ml dyspersji komórek
<b>Substancja czynna</b>	idekabtagen w kleucel
<b>Oceniane wskazanie</b>	Produkt Abecma jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej trzy metody leczenia, w tym lek immunomodulujący, inh bitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia. , C90.0
<b>Kryteria diagnostyczne</b>	brak
<b>Pozostałe zarejestrowane wskazania</b>	brak
<b>Dawkowanie</b>	Dawka docelowa wynosi 420 x 10 <sup>6</sup> żywych limfocytów T z ekspresją receptora CAR, przy czym zakres wynosi 260 do 500 x 10 <sup>6</sup> żywych limfocytów T z ekspresją receptora CAR.
<b>Droga podania</b>	infuzja
<b>Mechanizm działania</b>	Produkt Abecma to preparat zawierający limfocyty T z ekspresją chimerycznego receptora antygenowego ukierunkowane na antygen dojrzewania limfocytów B (ang. B-cell maturation antigen, BCMA), który ulega ekspresji na powierzchni zdrowych i złośliwych komórek plazmatycznych. Składnik CAR zawiera domenę przeciwno BCMA ukierunkowaną na scFv w celu nadania swoistości wobec antygeny, domenę transbłonową, domenę CD3-zeta aktywującą limfocyty T oraz domenę ko-stymulującą 4-1BB. Aktywacja przez produkt Abecma limfocytów ukierunkowanych na określone antygeny powoduje namnażanie się limfocytów T z ekspresją receptora CAR, wydzielanie cytokin i, w rezultacie, aktywność cytotoxiczną niszczącą komórki z ekspresją BCMA.
<b>Grupa ATC</b>	L01
<b>Status leku sierocego</b>	Tak, Decyzja wykonawcza KE z dnia 20.04.2017 r. na mocy rozporządzenia (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady. <a href="https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170420137638/dec_137638_pl.pdf">https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170420137638/dec_137638_pl.pdf</a>
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	<p>Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Zostało to przyznane w interesie zdrowia publicznego, ponieważ lek jest odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby medyczne, korzyści z natychmiastowej dostępności przewyższają ryzyko wynikające z mniej wyczerpujących danych niż zwykle wymagane. Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającemu dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania. Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.</p> <p>W celu dalszego scharakteryzowania długotrwałej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Abecma u dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej trzy metody leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia, podmiot odpowiedzialny przeprowadzi badanie prospektywne i dołączy jego wyniki w oparciu o dane z rejestru, zgodnie z ustalonym protokołem.</p> <p>Zgodnie z warunkami programu kontrolowanej dystrybucji podmiot odpowiedzialny zapewni spełnienie kryteriów kwalifikacyjnych przez szpitale i współpracujące z nimi ośrodki, które wydają produkt Abecma, poprzez:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• zapewnienie na terenie ośrodka niezwłocznego dostępu do jednej dawki tocilizumabu na każdego pacjenta przed rozpoczęciem infuzji produktu Abecma. Ośrodek leczniczy musi być w stanie uzyskać dostęp do dodatkowej dawki tocilizumabu w ciągu 8 godzin po podaniu każdej poprzedniej dawki.</li><li>• ukończenie programu szkoleniowego przez pracowników służby zdrowia zaangażowanych w leczenie pacjenta.</li></ul>



	<p><u>Program szkoleniowy</u></p> <p>Leczenie produktem Abecma należy rozpocząć pod kierunkiem i prowadzić pod nadzorem pracownika służby zdrowia posiadającego doświadczenie w leczeniu nowotworów układu krwiotwórczego oraz przeszkolonego w zakresie podawania produktu Abecma i leczenia pacjentów z zastosowaniem tego produktu.</p> <p>Przed wprowadzeniem produktu Abecma na rynek w poszczególnych państwach członkowskich podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić z właściwym krajowym organem regulacyjnym treść oraz format materiałów szkoleniowych.</p>
<b>Data dopuszczenia do obrotu</b>	2021-08-18
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Plaza 254; Blanchardstown Corporate Park 2; Dublin 15, D15 T867, Irlandia

Źródło: Charakterystyka Produktu Leczniczego Abecma. Ostatnia aktualizacja 12.10.2021 r.  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abecma-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abecma-epar-product-information_pl.pdf)

## 2.2 Szczegółowe warunki stosowania

### 2.2.1 Przeciwwskazania

Zgodnie z ChPL Abecma przeciwwskazaniem do stosowania produktu jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: CryoStor CS10; sodu chlorek, sodu glukonian, sodu octan trójwodny; potasu chlorek; magnezu chlorek; woda do wstrzykiwań.

W ChPL zaznaczono również, że należy wziąć pod uwagę przeciwwskazania do stosowania chemioterapii limfodeplecyjnej.

### 2.2.2 Diagnostyka

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

#### 2.2.1.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

Diagnostyka przy kwalifikacji:

- badanie liczby krwinek;
- badanie przesiewowe w kierunku zakażenia CMV, zakażenia HBV, czynnego zakażenia HIV i czynnego zakażenia HCV;
- u kobiet w wieku rozrodczym, przed rozpoczęciem leczenia, należy potwierdzić, że nie są one w ciąży, przy użyciu testu ciążowego;

#### 2.2.1.2 Monitorowanie

Monitorowanie po zakończeniu infuzji:

- należy uważnie obserwować pacjentów, którzy wcześniej nie byli narażeni na DMSO. Należy monitorować parametry życiowe (ciśnienie tętnicze, częstość akcji serca i saturację) oraz występowanie wszelkich objawów przed rozpoczęciem infuzji, co około 10 minut w czasie infuzji oraz co godzinę przez 3 godziny po infuzji;
- przez pierwsze 10 dni po podaniu infuzji pacjentów należy monitorować w wykwalifikowanym ośrodku leczniczym, czy nie występują u nich objawy przedmiotowe i podmiotowe CRS, zdarzeń neurologicznych i innych działań toksycznych. Po upływie pierwszych 10 dni od podania infuzji pacjenta należy monitorować zgodnie z zaleceniami lekarza. Pacjentów należy poinformować, aby przez co najmniej 4 tygodnie po podaniu infuzji przebywali w pobliżu (w odległości maksymalnie 2 godzin podróży) wykwalifikowanego ośrodka leczniczego. Mediana czasu do wystąpienia CRS wynosiła 1 dzień (zakres: 1 do 12);
- pacjentów należy poddać ocenie pod kątem innych przyczyn gorączki, niedotlenienia i niedociśnienia tętniczego oraz zastosować odpowiednie leczenie.

Ogólne/dodatkowe monitorowanie:

- badanie liczby krwinek;
- monitorowanie pod kątem zakażenia CMV (cytomegalowirus) i ewentualne wdrożenie leczenia zgodnie z wytycznymi klinicznymi;
- kontrola stężenia immunoglobulin;
- monitorowanie pod kątem wystąpienia nowotworów wtórnych przez całe życie;
- monitorowanie pacjentów z czynnym zaburzeniem ośrodkowego układu nerwowego (OUN) albo nieprawidłową czynnością nerek, wątroby, płuc albo serca są prawdopodobnie bardziej narażeni na następstwa działań niepożądanych;
- przed podaniem i po podaniu infuzji produktu Abecma należy monitorować pacjentów pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych zakażenia i wdrożyć odpowiednie leczenie. Należy podawać leki przeciwdrobnoustrojowe w ramach profilaktyki, zapobiegania lub w celu leczenia zgodnie z wytycznymi obowiązującymi w danej placówce;
- przewidywane jest włączanie pacjentów do badania rejestrowego i poddawanie ich obserwacji kontrolnej w ramach badania rejestrowego w celu uzyskania dodatkowych informacji na temat długoterminowego bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Abecma;

---

Dodatkowe informacje:

Nie wiadomo, czy idekabtagen wikleucel może przenikać do płodu. Biorąc pod uwagę mechanizm działania, jeśli komórki poddane transdukcji przenikną przez łożysko, mogą wykazywać szkodliwe działanie na płód, w tym powodować aplazję komórek plazmatycznych albo hipogammaglobulinemię. Dlatego też produkt Abecma nie jest zalecany do stosowania u kobiet w okresie ciąży ani kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji. Kobiety w okresie ciąży należy poinformować o potencjalnym zagrożeniu dla płodu. Ewentualne zajście w ciążę po zakończeniu leczenia produktem Abecma należy omówić z lekarzem prowadzącym.

### 3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

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

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

#### 3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego

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

Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) produkt leczniczy Abecma stosowany we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej trzy metody leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia. klasyfikowany jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii: Szpiczak mnogi (C88-C90.32). W Polsce w 2019 roku z powodu tego rozpoznania odnotowano łącznie 4.3000 nowych przypadków, chorobowość wynosiła 7.6000 u obu płci.

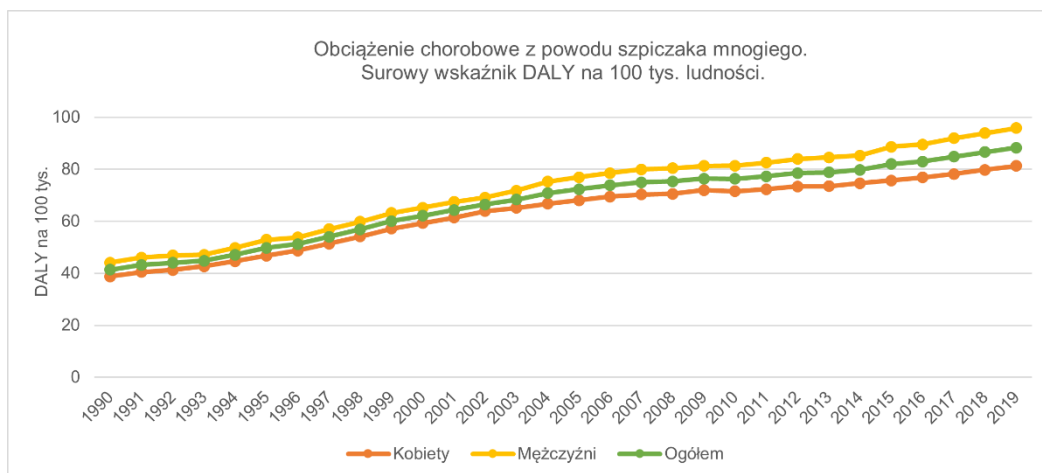
Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (liczba bezwzględna), współczynnik na 100 tys.:
  - Ogółem: 33 948,3 (25 430,9 - 40 397,5)
  - Kobiety: 16 121,8 (11 386,4 - 20 533,2)
  - Mężczyźni: 17 826,6 (12 619,7 - 22 899,0)

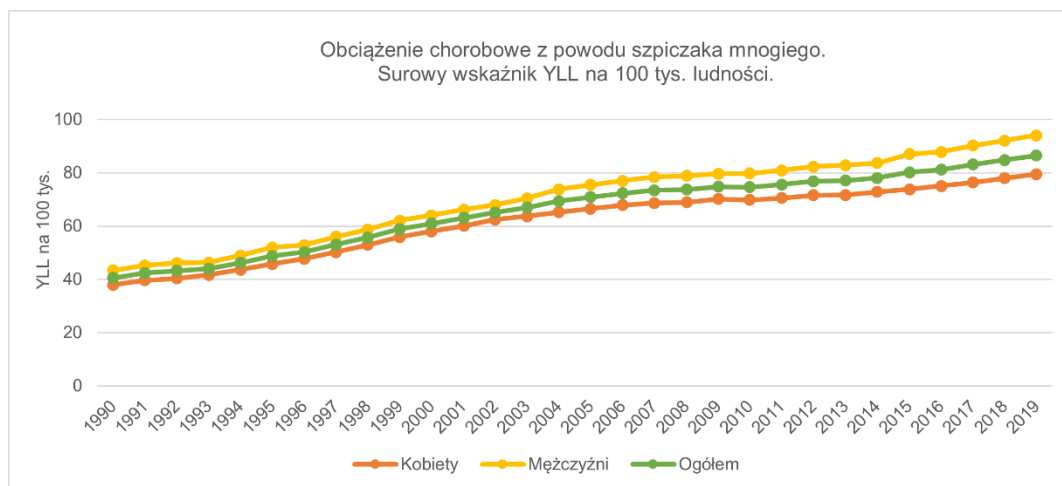
W tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (Utracone lata życia; ang. Years of Life Lost, YLL), współczynnik na 100 tys.:
  - Ogółem: 33 258,9 (24 918,8 - 39 718,0)
  - Kobiety: 15 757,1 (11 110,7 - 20 127,9)
  - Mężczyźni: 17 501,8 (12 406,3 - 22 510,3)

Wykres trendu dla DALY i YLL.



Rycina 1. Surowy wskaźnik DALY na 100 tys. ludności



Rycina 2. Surowy wskaźnik YLL na 100 tys. ludności

Tabela 2. Wagi niesprawności

Rozpoznanie GBD	Stopień ciężkości choroby	Opis stanu zdrowia	Waga niesprawności
Szpiczak mnogi	Nowotwór, diagnostyka i terapia podstawowa	Pacjent odczuwa ból, nudności, zmęczenie i silny lęk oraz znacząco traci na wadze.	0.288 (0.193-0.399)
	Nowotwór, przerzuty	Pacjent odczuwa silny ból, skrajne zmęczenie i silny lęk oraz znacząco traci na wadze.	0.451 (0.307-0.6)
	Faza terminalna, leczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Pacjent znacznie traci na wadze oraz regularnie stosuje silne leki w celu uniknięcia ciągłego bólu; Pacjent nie ma apetytu, odczuwa nudności i musi spędzać większość dnia w łóżku.	0.54 (0.377-0.687)
	Faza terminalna, nieleczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Pacjent znacząco stracił na wadze i odczuwa ciągły ból; chory nie ma apetytu, ma nudności i musi spędzać większość dnia w łóżku.	0.569 (0.389-0.727)
	Łagodna anemia w fazie terminalnej, nieleczonej (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Łączone wagi	0.57 (0.391-0.727)
	Umiarkowana anemia w fazie terminalnej, nieleczonej (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Łączone wagi	0.591 (0.414-0.743)
	Ostra anemia w fazie terminalnej, nieleczonej (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Łączone wagi	0.631 (0.456-0.782)

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> [dostęp: 24-27.01.2022 r.]

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

	Kobiety	Mężczyźni	Obie płcie
YLL	15 757,1	17 501,8	33 258,9
DALY	16 121,8	17 826,6	33 948,3

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> [dostęp: 24-27.01.2022 r.]

### 3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne

#### ICD-10: C90.0

#### Definicja

Szpiczak mnogi (ang. multiple myeloma, MM), szpiczak plazmocytowy (ang. plasma cell myeloma, PCM) jest wieloetapowo przebiegającą chorobą nowotworową charakteryzującą się niekontrolowaną, wieloogniskową proliferacją monoklonalnych plazmocytów w szpiku wytwarzających monoklonalną immunoglobulinę bądź jej fragmenty i powodujących uszkodzenia narządowe.

Oporny szpiczak jest określany jako choroba, która nie odpowiada na pierwotną lub kolejne terapie bądź następuje progresja występująca w ciągu 60 dni od ostatniej terapii. Choroba nieodpowiadająca to zarówno niepowodzenie, jak i osiągnięcie minimalnej odpowiedzi lub też rozwój progresji choroby podczas terapii. Wyróżnia się dwa rodzaje opornego szpiczaka mnogiego: oporny i nawrotowy oraz pierwotnie oporny. Szpiczak oporny i nawrotowy jest definiowany jako choroba, która nie odpowiada na terapię ratunkową lub postępuje w ciągu 60 dni od ostatniej terapii u pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź minimalną lub lepszą w jakimś momencie wcześniej, a następnie dochodzi u nich do postępu choroby. Szpiczak pierwotnie oporny to choroba nieodpowiadająca na leczenie u pacjentów, którzy nie osiągnęli odpowiedzi minimalnej lub lepszej za pomocą jakiegokolwiek terapii. Nawrót szpiczaka to wcześniej leczona choroba, która postępuje i wymaga rozpoczęcia leczenia ratunkowego, ale nie spełnia kryteriów pierwotnie opornego szpiczaka ani nawrotowego i opornego szpiczaka.

#### Klasyfikacja szpiczaka plazmocytowego wg WHO 2016:

- szpiczak bezobjawowy (ang. asymptomatic multiple myeloma, AMM) – ok. 10 razy rzadszy od PCM i cechuje go bezobjawowy lub skąpoobjawowy przebieg. Wg IMWG jest odrębną jednostką chorobową, a nie wariantem objawowego szpiczaka plazmocytowego. Ryzyko progresji do postaci objawowej wynosi ~10%/rok w ciągu pierwszych 5 lat, 3%/rok w następnych 5 latach, a w kolejnych 1,5%/rok. Obecnie nie zaleca się leczenia chorych na AMM, należy ich jedynie ściśle monitorować pod kątem progresji choroby;
- szpiczak niewydzielający (ang. non-secretory myeloma, NSMM) – stanowi 1-3% przypadków PCM. Nie stwierdza się obecności białka monoklonalnego w immunofiksacji surowicy i moczu. Klinicznie nie różni się znacząco od szpiczaka wydzielającego;
- białaczka plazmocytowa (ang. plasma cell leukemia, PCL) – najbardziej zaawansowane stadium PCM. Rozpoznawana, gdy liczba nowotworowych plazmocytów we krwi przekracza 2000/ $\mu$ l lub > 20% krążących leukocytów. Wyróżnia się PCL pierwotną (2% przypadków PCM) i wtórną, która występuje jako schyłkowe stadium PCM (1%). Objawy są zarówno takie jak w PCM (z rzadziej występującą osteolizą), jak i w innych białaczkach (cytopenie, powiększenie wątroby i śledziony). Stosunkowo często dochodzi do zajęcia narządów pozaszpikowych. Mediana czasu przeżycia wynosi w dużych retrospektywnych badaniach obserwacyjnych ~33 miesiące w postaci pierwotnej i < 6 miesięcy w postaci wtórnej.

#### Kryteria rozpoznania szpiczaka plazmocytowego wg IMWG 2014

Klonalne plazmocyty w szpiku >10% lub potwierdzony w biopsji guz plazmocytowy kostny lub pozaszpikowy oraz  $\geq 1$  z niżej wymienionych kryteriów definiujących MM:

##### 1) Kryteria uszkodzenia narządowego związanego z MM (CRAB):

- a) Hiperkalcemia (**C**alcium) – skorygowane stężenie wapnia w surowicy >0,25 mmol/l powyżej górnej granicy normy (GGN) lub >2,75 mmol/l;
- b) Niewydolność nerek (**R**enal insufficiency) – klirens kreatyniny <40 ml/min lub stężenie kreatyniny w surowicy > 177  $\mu$ mol/. (2 mg/dl);
- c) Niedokrwistość (**A**naemia) – stężenie hemoglobiny 2 g/dl poniżej dolnej granicy normy (DGN) lub < 10 g/dl;
- d) Uszkodzenia kostne (**B**one lesions) –  $\geq 1$  ognisko osteolityczne w RTG, TK lub PET-TK (tomografia komputerowa lub pozytonowa tomografia emisyjna z tomografią komputerową)

##### 2) $\geq 1$ biomarker nowotworu (SLiM)

- a) Odsetek plazmocytów w szpiku > 60% (Sixty);
- b) Stosunek wolnych łańcuchów lekkich  $\kappa/\lambda$  lub  $\lambda/\kappa$  > 100 przy stężeniu monoklonalnych wolnych łańcuchów lekkich >100 mg (Light chains);
- c) > 1 zmiana ogniskowa o wymiarze  $\geq 5$  mm w MR (Magnetic resonance);

Źródło: Szczeklik 2021, OT.4231.43.2021

---

## Epidemiologia

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

Źródło: Szczeklik 2021

## Rokowanie

Leczenie umożliwi uzyskanie remisji, wydłużenie przeżycia wolnego od choroby oraz przeżycia całkowitego. Wyniki leczenia każdego kolejnego nawrotu są gorsze. Najczęstszą przyczyną zgonu są zakażenia. Mediana czasu przeżycia chorych z objawową postępującą postacią choroby przekraczała dawniej 3-4 lata, ale dzięki wprowadzeniu nowych leków wydłużyła się do 5-7 lat, zwłaszcza w grupie młodszych chorych. Szacuje się, że mediana przeżycia chorych, u których obecnie rozpoznaje się PCM, wyniesie dzięki nowym lekom 10 lat. Przeżywalność zależy od grupy ryzyka wg ISS (ang. International Staging System) lub zmodyfikowany ISS (R- ISS) oraz obecności MRD po leczeniu, zwłaszcza auto- PBSCT.

### 3.1.3 Kryteria populacji docelowej

#### Informacje na podstawie ChPL

**Wskazanie:** leczenia dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej trzy metody leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia.

#### Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: CryoStor CS10; sodu chlorek, sodu glukonian, sodu octan trójwodny; potasu chlorek; magnezu chlorek; woda do wstrzykiwań;
- należy wziąć pod uwagę przeciwwskazania do stosowania chemioterapii limfodeplecyjnej;
- czynne zakażenie HIV lub HCV (materiał pobrany metodą leukaferazy od pacjentów z czynnym zakażeniem wirusem HIV albo czynnym zakażeniem wirusem HCV nie zostanie dopuszczony do wytwarzania produktu Abecma).

#### Kryteria kwalifikacji w badaniu rejestracyjnym

##### Kryteria włączenia:

- Wiek  $\geq 18$  lat z udokumentowaną diagnozą MM:
  - $\geq 3$  linie leczenia (indukcję z lub bez HSCT oraz z leczeniem podtrzymującym lub bez był traktowany jako pojedynczy schemat.);
  - $\geq 2$  cykle leczenia dla każdego schematu, chyba, że PD była najlepszą odpowiedzią na schemat;
  - wcześniejsze leczenie środkiem immunomodulującym, PI (inhibitor proteasomu) i p/ciałem anti-CD38;
  - oporność na ostatni schemat leczenia (udokumentowana PD w trakcie lub  $\leq 60$  dni od ostatniej dawki);
- sprawność w skali ECOG: 0 lub 1;
- pacjenci musieli mieć mierzalną chorobę, w tym co najmniej jedno z poniższych kryteriów:
  - białko M w surowicy  $\geq 1,0$  g/dl;
  - białko M w moczu  $\geq 200$  mg/24h;
  - test wolnego łańcucha lekkiego (FLC) w surowicy:  $\geq 10$  mg/dL pod warunkiem, że stosunek FLC w surowicy był nieprawidłowy;

**Kryteria wykluczenia (wybrane):**

- zajęty OUN ze szpiczakiem;
- klinicznie istotna patologia OUN;
- aktywne lub w wywiadzie: białaczka plazmatyczna, makroglobulinemia Waldenstroma; zespół POEMS (polineuropatia, organomegalia, endokrynopatia, białko monoklonalne i zmiany skórne) lub klinicznie istotną amyloidoza;
- pojedyncze plazmocytozy lub niewydzielniczy szpiczak bez innych dowodów na mierzalną chorobę;
- nieodpowiednia czynność wątroby, nerek, szpiku kostnego, serca lub płuc;
- trwające leczenie lekami immunosupresyjnymi;
- allo-HSCT, terapia genowa, eksperymentalna terapia komórkowa lub terapia celowana na BCMA w wywiadzie;
- dowody zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), seropozytywność i z dowodami aktywnego zakażenia wirusowego wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) i/lub wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV);
- nowotwór złośliwy, poza szpiczakiem, jeśli wymagał leczenia w ciągu ostatnich 3 lat lub nie był w całkowitej remisji;



## 3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

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>);
- The European Hematology Association, European Society for Medical Oncology (EHA-ESMO) (<https://www.esmo.org/>);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (<https://www.nccn.org/>);
- International Myeloma Working Group (IMWG) (<https://www.myeloma.org/>);

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 2021-12-30. Odnaleziono 5 dokumentów wytycznych. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 4. Przegląd odnalezionych wytycznych klinicznych**

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
<p><b>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (Polska)</b>  <a href="https://ptok.pl/">PTOK 2020</a></p>	<p><b><u>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytozowego Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej</u></b></p> <p>Przy podejmowaniu decyzji o wyborze terapii należy uwzględnić wiele różnych parametrów, w tym wiek i stan kliniczny chorego, wywiad dotyczący chorób współistniejących i powikłań związanych z poprzednio stosowanymi lekami, rodzaj wcześniej stosowanych leków i schematów chemioterapii, głębokość i długość odpowiedzi po każdym z wcześniej stosowanych schematów oraz aktualną dostępność nowoczesnych terapii. Ze względu na różnorodność sytuacji klinicznych oraz dużą liczbę nowo zarejestrowanych leków i schematów terapeutycznych, brak bezpośrednich porównań między poszczególnymi schematami chemioterapii i ostatnio również immunochemioterapii, a także różnice w kryteriach włączenia i wyłączenia do badań rejestracyjnych brakuje wystarczających podstaw naukowych, które pozwoliłyby na definitywny wybór optymalnej strategii leczenia nawrotu i/lub oporności PCM.</p> <p>Nawroty PCM i oporność na chemioterapię (...) obserwowano podczas leczenia każdym z dotychczas testowanych leków.</p> <p><u>Zalecenia dotyczące nawrotowej lub opornej choroby:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• badanie kliniczne z nowym potencjalnie aktywnym lekiem lub schematem zalecane w każdej sytuacji; obecnie należy szczególnie rozważyć badania kliniczne oceniające immunochemioterapię z zastosowaniem przeciwciała monoklonalnego anti-CD38;</li> <li>• zastosowanie innego schematu terapeutycznego lub rozszerzenie stosowanego poprzednio schematu o dodatkowy lek/leki o innym mechanizmie działania (z założenia należy wykorzystywać najbardziej aktywne nowoczesne schematy leczenia w jak najwcześniejszych liniach terapii) zalecane zawsze, gdy odpowiedź na poprzednio stosowany schemat trwała krócej niż 6 miesięcy, i jako opcja, gdy odpowiedź utrzymywała się dłużej;</li> <li>• powtórzenie leczenia zgodnie z ostatnio stosowanym schematem możliwe do rozważenia, gdy odpowiedź utrzymywała się co najmniej 6 miesięcy;</li> <li>• kolejne leczenie HDMel i auto-HSCT zalecane, gdy remisja po poprzedniej takiej procedurze utrzymywała się co najmniej 12–18 miesięcy;</li> <li>• przeszczepienie allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) z pełnym lub zredukowanym kondycjonowaniem do rozważenia u młodszych chorych z grupy wysokiego ryzyka i krótkotrwałą odpowiedzią na optymalną chemioterapię;</li> <li>• postępowanie paliatywne (radioterapia lub długotrwałe stosowanie małych dawek cyklofosfamidu z prednizonem) zalecane po wyczerpaniu innych opcji leczenia i/lub u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem powikłań.</li> </ul> <p>W ostatnich kilku latach opracowano wiele przełomowych terapii nawrotowego/opornego PCM, opartych na:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• inhibitorach proteasomu (karfilzomib, iksazomib);</li> <li>• lekach immunomodulujących (pomalidomid);</li> <li>• przeciwciałach monoklonalnych (daratumumab, elotuzumab);</li> <li>• inhibitorze deacetylazy histonów (panobinostat).</li> </ul> <p>Należy podkreślić, że wszystkie oceniane w dużych badaniach trzeciej fazy trójlekowe skojarzenia tych preparatów, oparte na podstawie Ld lub Vd, wykazały przewagę pod kątem PFS, a w części badań również OS, nad schematami Ld lub Vd. Na podstawie tych badań należy stwierdzić, że takie schematy, jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon);</li> <li>• DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon);</li> </ul>

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• KRd (karfilzom b, lenalidomid, deksametazon);</li> <li>• IRd (iksazomib, lenalidomid, deksametazon);</li> <li>• ERd (elotuzumab, lenalidomid, deksametazon);</li> <li>• PVd (pomalidomid, bortezomib, deksametazon).</li> </ul> <p>powinny być rozważane jako pierwszy wybór u chorych na nawrotowego/opornego PCM, jeżeli istnieje możliwość ich zastosowania (I, A).</p> <p>Bardzo aktywne, w tym również u ciężko przeleczonych pacjentów, okazały się nowe kombinacje dwulekowe, takie jak skojarzenie karfilzomibu z deksametazonem (Kd) lub pomalidomidu z deksametazonem (Pd).</p> <p>Należy jednak szczególnie podkreślić doskonałą skuteczność immunochemioterapii z daratumumabem (schematy DRd i DVd) w badaniach III fazy POLLUX i CASTOR, w których stwierdzono redukcję względnego ryzyka progresji o ponad 60%, co jest najlepszym wynikiem w historii badań nad leczeniem nawrotowego/opornego PCM.</p> <p>W kolejnych nawrotach istnieje możliwość zastosowania leczenia opartego na starszych lekach, między innymi bendamustynie. Możliwe jest skojarzenie z prednizonem (BP) lub schematy trójlekowe, z których najbardziej aktywny wydaje się BVD (bendamustyna, bortezomib, deksametazon).</p> <p>Objawowy PCM jest obecnie nowotworem nieuleczalnym u większości chorych. Opracowanie procedury leczenia za pomocą HDMel wspomaganego auto-HSCT, a w jeszcze większym stopniu wprowadzenie do terapii nowych grup leków, w tym immunomodulujących (talidomid, lenalidomid, pomalidomid), inhibitorów proteasomu (bortezomib, karfilzomib, ksazomib), a ostatnio przeciwciał monoklonalnych (daratumumab, elotuzumab), umożliwiają znaczną i postępującą poprawę rokowania w objawowym PCM. W ostatniej dekadzie dzięki zastosowaniu nowych leków uzyskano co najmniej podwojenie mediany czasu życia chorych, która obecnie kształtuje się na poziomie 5–7 lat.</p> <p><u>Poziomy jakości dowodów naukowych:</u></p> <p>I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją</p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <p>A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce</p> <p><u>Konflikt interesów: brak informacji</u></p> <p><u>Źródło finansowania: brak informacji</u></p>
<p style="text-align: center;"><b>National Comprehensive Cancer Network (USA) <a href="#">NCCN 2022</a></b></p>	<p><b><u>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytozowego National Comprehensive Cancer Network (wersja 4.2022)</u></b></p> <p><u>Rekomendowane schematy leczenia dla wczesnego powrotu (wcześniejsze 1-3 linie leczenia) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RVd (lenalidomid, bortezomib, deksametazon)</li> <li>• KRd (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon) (kategoria 1) (połączenie rekomendowane wśród pacjentów nieleczonych wcześniej lenalidomidem lub pacjentów wrażliwych na leczenie lenalidomidem)</li> <li>• DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon) (kategoria 1)</li> <li>• DKd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon) (kategoria 1)</li> <li>• DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon) (kategoria 1)</li> <li>• schematami rekomendowanymi u pacjentów, którzy otrzymywali co najmniej dwie inne opcje terapeutyczne, w tym z udziałem czynnika immunomodulującego (IMiD) i inhibitora proteasomu (IP), u których wystąpiła progresja w ciągu ≤60 dni po zakończeniu jednej z terapii. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ IzaPD (izatuksymab, pomalidomid, deksametazon);</li> <li>○ PomVD (pomalidomid, bortezomib, deksametazon) (kategoria 1);</li> </ul> </li> <li>• połączenie wskazane u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie, w tym lenalidomid i IP: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Izatuksymab, pomalidomid, deksametazon (kategoria 1)</li> <li>○ Daratumumab, pomalidomid, deksametazon (kategoria 1);</li> </ul> </li> </ul> <p><u>W przypadku kolejnych nawrotów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Po 3 liniach leczenia, w tym inhibitorem IP i IMiD lub są podwójnie oporni na IP i IMiD <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Daratumumab</li> </ul> </li> <li>• Po 4 liniach leczenia, w tym p/ciałem anti-CD38, inhibitorem proteasomu oraz lekiem immunomodulującym: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Belantamab mafodotin;</li> <li>○ Idekabtagen wikelucej;</li> </ul> </li> <li>• Po 4 wcześniejszych terapiach, u których choroba jest oporna na co najmniej dwa inhibitory proteasomu, co najmniej dwa środki immunomodulujące i przeciwciało monoklonalne anti-CD38 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Selineksor, deksametazon;</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Siła zaleceń:</u></p> <p>Wszystkie zalecenia są kategorii 2A, chyba, że wskazano inaczej.</p> <p>1 — wysokiej jakości dowody, jednogłośny konsensus zalecający interwencję</p>

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
	<p>2A — jednogłosny konsensus zalecający interwencję w oparciu o dowody niższej jakości</p> <p><u>Konflikt interesów</u>: brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: brak informacji</p>
<p><b>Polska Grupa Szpiczakowa (Polska)</b></p> <p><a href="#">PGSz 2021</a></p>	<p><b>Chorzy, u których rozpoznaje się wznowę lub progresję po co najmniej dwóch liniach leczenia</b></p> <p>U chorych ze wznową/progresją po dwóch liniach leczenia rekomenduje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• terapię PD (pomalidomid, deksametazon), która jest zarejestrowana u chorych u których stosowano wcześniej, co najmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Optymalnie w skojarzeniu trójlekowym: z izatuksymabem – IzaPD lub z elotuzumabem – EloPD, opcjonalnie PCD (pomalidomid, cyklofosfamid oraz deksametazon) lub PVD (pomalidomid, bortezomib oraz deksametazon);</li> <li>• KD (karfilzomib i deksametazon), bądź przy zasadności powtórnego leczenia bortezomibem (brak istotnej toksyczności oraz brak oporności), chemioterapii: VD (bortezomib i deksametazon), DVD (daratumumab, bortezomib i deksametazon);</li> <li>• daratumumab w monoterapii;</li> <li>• belantamab mafodotin;</li> <li>• bendamustynę, 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 bortezomibem (BBD– bendamustyna, bortezomib, deksametazon);</li> <li>• u chorych z wskaźnikami wysokiego ryzyka, w dobrym stanie biologicznym, rozważenie przeszczepienie allogeniczne;</li> <li>• DT-PACE (talidomid, deksametazon, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid i etopozyd) jako krótkotrwałą kontrolę choroby z następującą konsolidacją auto lub allotransplantacją;</li> </ul> <p>Wszystkim chorym należy proponować udział w badaniach klinicznych, w tym szczególnie obejmujących immunoterapię.</p> <p>Wiele prowadzonych obecnie badań w grupie chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem skupia się na terapiach komórkowych, zwłaszcza na leczeniu genetycznie zmodyfikowanymi limfocytami T z chimerycznym receptorem (chimeric antygen receptor, CAR). Dwie najbardziej zaawansowane, oceniane w badaniach 3 fazy, konstrukcje CAR-T to skierowane przeciw BCMA: ide-cel i cilta-cel. Skuteczność tej formy leczenia jest wręcz spektakularna z odsetkiem CR/ VGPR sięgających 80% u chorych leczonych wieloma liniami leczenia. Toksyczność CAR-T obejmuje zespół uwalniania cytokin oraz encefalopatię. Spodziewana jest rejestracja co najmniej jednej konstrukcji CAR-T w 2021. Alternatywą dla CAR-T są przeciwciała białonowe. Jednym z bardziej zaawansowanych jest teclistamab (antyBCMA/antyCD3).</p> <p><u>Konflikt interesów</u>: brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: brak informacji</p>
<p><b>The European Hematology Association, European Society for Medical Oncology (Europa)</b></p> <p><a href="#">EHA-ESMO 2021</a></p>	<p><b><u>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytozowego The European Hematology Association European Society for Medical Oncology</u></b></p> <p>Rekomendowane schematy leczenia w przypadku III i kolejnych liniach leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów, z nawrotem lub opornych na leczenie bortezomibem i lenalidomidem, zaleca się stosowanie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ DaraKd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon) (I, A)</li> <li>○ IsaPd (izatuksymab, pomalidomid, deksametazon) (I, A)</li> <li>○ IsaKd (izatuksymab, karfilzomib, deksametazon) (I, A)</li> <li>○ EloPd (elotuzumab, pomalidomid, deksametazon) (II, B).</li> </ul> </li> <li>• Pacjenci z t(11;14), oporni na lenalidomid i wrażliwi na PI mogą być leczeni VenVd (I, A).</li> <li>• U pacjentów potrójnie opornych (lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anty-C38) zaleca się Sd (selineksor, deksametazon) lub belantamab mafodotin jako monoterapię (II, B).</li> </ul> <p><u>Poziomy dowódów</u>:</p> <p>I — Dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby; dobra jakość metodologiczna (niski potencjał błędów) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności</p> <p>II — Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędów (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy tych badań lub badań z wykazaną heterogenicznością</p> <p><u>Siła rekomendacji</u>:</p> <p>A — Silne dowody na skuteczność przy istotnej korzyści klinicznej, zdecydowanie zalecane</p> <p>B — Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonym obrazem klinicznym korzyści, ogólnie zalecane</p> <p><u>Konflikt interesów</u> – brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania</u> EHA z fundusz centralny</p>

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
<p style="text-align: center;"><b>International Myeloma Working Group (Światowe)</b> <a href="#">IMWG 2021</a></p>	<p><u>Rekomendowane schematy leczenia w przypadku drugiego lub kolejnych nawrotów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku kolejnych nawrotów rekomenduje się leczenie (opcje preferowane): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ o Isa-Pd (izatuksymab, karfilzomib, deksametazon) (I, A)</li> <li>○ o Dkd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon) (I, A)</li> <li>○ o DPd (daratumumab, pomalidomid, deksametazon) (I, A)</li> <li>○ o Isa-Kd (izatuksymab, karfilzomib, deksametazon) (I, A)</li> <li>○ o Elo-Pd (elotuzumab, lenalidomid, deksametazon) (I, B)</li> <li>○ o KPd (karfilzomib, pomalidomid, deksametazon) (I, B)</li> </ul> </li> <li>• Jeśli zastosowanie daratumumabu, karfilzomibu lub elotuzumabu nie jest możliwe rekomenduje się: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ PCd (pomalidomid, cyklofosfamid, deksametazon)</li> <li>○ Pd (pomalidomid, deksametazon)</li> </ul> </li> <li>• Alternatywne (zatwierdzone) formy leczenia (4 linia): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ selineksor</li> <li>○ panobinostat z inhibitorem proteasomu</li> <li>○ VdT-PACE (bortezomib, deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd)</li> <li>○ belantamab mafodotin;</li> <li>○ Inne opcje (badane produkty lecznicze): melflufen, czynniki celujące w BCMA, w tym limfocyty CAR T lub przeciwciała bispecyficzne, wetenoklaks w t(11;14) lub wysoka ekspresja BCL2.</li> </ul> </li> </ul> <p>Stosowanie limfocytów CAR T wiąże się z kilkoma problemami, zwłaszcza u pacjentów z bardzo zaawansowaną chorobą: progresja choroby podczas wytwarzania produktu, mechanizmy oporności (brak plateau krzywych przeżycia bez progresji) związane z ucieczką antygenu lub brakiem długotrwałego przetrwania limfocytów CAR T i profil bezpieczeństwa tej terapii (np. ryzyko zespołu uwalniania cytokin i neurotoksyczności)</p> <p><u>Poziomy dowodów:</u> I — Dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby; dobra jakość metodologiczna (niski potencjał błędów) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u> A — Silne dowody na skuteczność przy istotnej korzyści klinicznej, zdecydowanie zalecane B — Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonym obrazem klinicznym korzyści, ogólnie zalecane C — Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższające ryzyka lub wady (zdarzenia niepożądane, koszty itp.)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>

## Podsumowanie

Odnalezione wytyczne dotyczące postępowania w leczeniu nawrotowego/opornego na leczenie szpiczaka plazmocytozowego nie prezentują jednolitego standardu postępowania. Ogólnie wytyczne zalecają udział w badaniach klinicznych, w tym badaniach klinicznych z użyciem technologii CAR-T. Wszystkie wytyczne wskazują, iż wybór sposobu leczenia uwarunkowany jest szeregiem czynników i wymaga indywidualnego podejścia do pacjenta.

Wytyczne polskie (zarówno PTOK jak i PGSz) nie wskazują postępowania w przypadku oporności i nawrotu choroby po zastosowaniu 3 linii leczenia. Autorzy wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej wskazują, że przy kolejnych nawrotach istnieje możliwość zastosowania leczenia opartego na starszych lekach, w tym bendamustynie. Sprecyzowane postępowanie po niepowodzeniu 3 linii leczenia wskazują pozostałe trzy odnalezione wytyczne (NCCN 2021, EHA-ESMO 2021 oraz IMWG 2021). Rekomendacje amerykańskie wymieniają wiele schematów w przypadku nawrotu po 1 – 3 linii leczenia, zalecając zastosowanie daratumumabu w monoterapii w przypadku niepowodzenia po 3 liniach leczenia, w tym IP i IMiD lub podwójnej oporności na IP i IMiD. Według amerykańskich wytycznych, oceniany lek na równi z belantamab mafodotin jest wymieniony jako opcja po 4 liniach leczenia, w przypadku wcześniejszego leczenia p/ciałem anti-CD38, inhibitorem proteasomu oraz lek immunomodulujący. W przypadku niepowodzenia 4 wcześniejszych terapiach, u których choroba jest oporna na co najmniej dwa inhibitory proteasomu, co najmniej dwa środki immunomodulujące i przeciwciało monoklonalne anti-CD38 autorzy wytycznych zalecają schemat selineksor i deksametazon.

Wytyczne europejskie jako opcję leczenia w przypadku III i kolejnych linii leczenia u pacjentów opornych na leczenie bortezomibem i lenalidomidem, wskazują schematy: DaraKd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon); IsaPd (izatuksymab, pomalidomid, deksametazon) IsaKd (izatuksymab, karfilzomib, deksametazon) oraz EloPd (elotuzumab, pomalidomid, deksametazon). U pacjentów z potrójną opornością (lek

---

immunomodulujący, PI oraz anti-CD38) zalecane są dwie opcje: Sd (selneksor, deksametazon) lub belantamab mafodotin w monoterapii. W wytycznych nie odnaleziono informacji o ocenianym leku, jednak należy wspomnieć, że wytyczne europejskie zostały opublikowane przed zatwierdzeniem Abecma przez Komisję Europejską.

Odnaleziono także wytyczne Międzynarodowej Grupy Szpiczakowej (IMWG 2021), które jako alternatywne formy leczenia w 4 linii zalecają: selineksor w monoterapii, panobinostat z IP, schemat VdR-PACE (bortezomib, deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd) oraz belantamab mafodotin. Podobnie jak w przypadku wytycznych EHA-ESMO, wytyczne międzynarodowe zostały wydane przed dopuszczeniem do obrotu produktu leczniczego Abecma.

### **3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT**

Produkt leczniczy Abecma nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji. Wielokrotnie oceniano terapie w szpiczaku mnogim nawrotowym lub opornym na leczenie, jednak żadna z tych technologii nie była oceniana we wskazaniu identycznym do aktualnie rozpatrywanego. Tylko w jednej terapii - Blenrep (belantamab mafodotin) - wskazanie zawężało populację względem zastosowanych leków jak w produkcie Abecma, tj. wcześniejsze leczenie lekiem immunomodulującym, inhibitorem proteasomu oraz przeciwciałem anti-CD38. Jednak wskazanie leku Blenrep dot. pacjentów po 4 liniach leczenia, natomiast wskazanie Abecma obejmuje pacjentów po 3 liniach leczenia. Lek Blenrep był oceniany pod kątem zasadności włączenia produktu na wykaz technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności i w opinii Rady Przejrzystości oraz Prezesa Agencji uznano za niezasadne włączenie technologii do listy leków innowacyjnych.

### **3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce**

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

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne. Ponadto sprawdzono dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej lub nieobjętych refundacją.

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

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR:
  - schematy oceniane w drugiej lub trzeciej linii: panobinostat, karfilzomib, iksazomib, daratumumab, pomalidomid i elotuzumab;
  - schematy wskazane w 5 linii leczenia R/R szpiczaka mnogiego: Blenrep (belantamab mafodotin) oraz Nexpovio (selineksor).
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych: odnalezione wytyczne dotyczące postępowania w leczeniu nawrotowego/opornego na leczenie szpiczaka plazmocytozy nie prezentują jednolitego standardu postępowania. Wszystkie wytyczne wskazują, iż wybór sposobu leczenia uwarunkowany jest szeregiem czynników i wymaga indywidualnego podejścia do pacjenta. Większość wytycznych klinicznych zaleca udział pacjentów w badaniach klinicznych. Wśród możliwych obecnie do zastosowania schematów leczenia rekomendowanych przez wytyczne kliniczne są:
  - daratumumab w monoterapii;
  - belantamab mafodotin;
  - selineksor + deksametazon;
  - DaraKd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon);
  - IsaPd (izatuksymab, pomalidomid, deksametazon);

- IsaKd (izatuksymab, karfilzomid, deksametazon);
  - EloPd (elotuzumab, pomalidomid, deksametazon);
  - selineksor w monoterapii;
  - panobinostat z IP;
  - VdR-PACE (bortezomib, deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd).
- wg badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego: w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono dodatkowych badań z zastosowaniem idekabtagen wikleucel. Badanie rejestracyjne produktu leczniczego Abecma było badaniem jednoramiennym, w którym nie przeprowadzono porównania z komparatorem.

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r. w ocenianym wskazaniu refundowane są następujące substancje czynne:

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu ICD-10: C90.0 są:

- w programie lekowym B.54. „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego (ICD-10 C90.0)”:
  - lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Rd);
  - pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Pd);
  - daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat DVd);
  - karfilzomid w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Kd);
  - karfilzomid w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (schemat KRd);
  - deksametazon z skojarzeniu z lenalidomidem i karfilzomidem;
  - iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (schemat IRd).
- w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu oznaczonym kodem ICD-10: C90.0: bleomycyna, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, pegylowana liposomalna doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, ifosfamid, melfalan, winkrystyna, hydrochlorek bendamustyny (w drugiej i kolejnych liniach leczenia), pleryksafor, bortezomib.

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

W przypadku braku opcji terapeutycznej pacjenci poddawani są najlepszej terapii podtrzymującej lub też biorą udział w badaniach klinicznych.

## 3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Szpiczak mnogi jest wieloetapowo przebiegającą chorobą nowotworową charakteryzującą się niekontrolowaną, wieloogniskową proliferacją monoklonalnych plazmocytozów w szpiku wytwarzających monoklonalną immunoglobulinę bądź jej fragmenty i powodujących uszkodzenia narządowe.

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

Odnalezione wytyczne dotyczące postępowania w leczeniu nawrotowego/opornego na leczenie szpiczaka plazmocytozowego nie prezentują jednolitego standardu postępowania. Ogólnie wytyczne zalecają udział w badaniach klinicznych, w tym badaniach klinicznych z użyciem technologii CAR-T. Wszystkie wytyczne

---

wskazują, iż wybór sposobu leczenia uwarunkowany jest szeregiem czynników i wymaga indywidualnego podejścia do pacjenta.

Wytyczne europejskie jako jedyne precyzują rekomendowane postępowanie w przypadku potrójnej oporności (na lek immunomodulujący, PI oraz p/ciało anti-CD38) wskazując na dwie opcje: Sd (selneksor, deksametazon) lub belantamab mafadotin w monoterapii. W wytycznych nie odnaleziono informacji o ocenianym leku, jednak należy wspomnieć, że wytyczne europejskie zostały opublikowane przed zatwierdzeniem Abecma przez Komisję Europejską.

Odnaleziono także wytyczne Międzynarodowej Grupy Szpiczakowej (IMWG 2021), które jako alternatywne formy leczenia w 4 linii zalecają: selineksor w monoterapii, panobinostat z IP, schemat VdR-PACE (bortezomib, deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd) oraz belantamab mafodotin. Podobnie jak w przypadku wytycznych EHA-ESMO, wytyczne międzynarodowe zostały wydane przed dopuszczeniem do obrotu produktu leczniczego Abecma.

Rekomendacje amerykańskie wymieniają wiele schematów w przypadku nawrotu po 1 – 3 linii leczenia, zalecając zastosowanie daratumumabu w monoterapii w przypadku niepowodzenia po 3 liniach leczeniach, w tym IP i IMiD lub podwójnej oporności na IP i IMiD. Według amerykańskich wytycznych, oceniany lek na równi z belantamab mafodotin jest wymieniony jako opcja po 4 liniach leczenia, w przypadku wcześniejszego leczenia p/ciałem anti-CD38, inhibitorem proteasomu oraz lek immunomodulujący.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu ICD-10: C90.0 są różne schematy stosowane w ramach programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy” m.in. Rd, Pd, DVd, Kd, KRd, IRd. Żaden z wymienionych wytycznych w ocenianym wskazaniu schemat nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce. Pacjenci mogą wziąć udział w badaniach klinicznych.

Zgodnie z dokumentem EPAR, istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna większej liczby opcji leczenia umożliwiających osiągnięcie głębokich i trwałych odpowiedzi, które dają możliwość odstępów czasowych bez leczenia i poprawy jakości życia (QoL) u pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie MM, którzy otrzymali  $\geq 3$  wcześniejsze terapie, w tym środek immunomodulujący, PI i przeciwciało anti-CD38.

### **3.6 Horizon scanning**

Szczegółowe wyniki Horizon scanning stanowią załącznik do niniejszego opracowania.

## 4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

### 4.1 Szacowanie wielkości populacji

#### 4.1.1 Opis metodyki

Oceniane wskazanie dotyczy chorych na nawrotowego szpiczaka mnogiego, którzy są oporni na dotychczas zastosowane leczenie, obejmujące trzy linie leczenia, włączając w to zastosowanie leku immunomodulującego, inhibitora proteasomu oraz przeciwciała anti-CD38. Jak wskazano w rozdz. 3.4.1., obecnie leczenie pacjentów z nawrotowym, opornym szpiczakiem mnogim w Polsce odbywa się m.in. w ramach programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy”. Dane do oszacowania liczebności ocenianej populacji zaczerpnięto z raportu realizacji powyższego programu lekowego z portalu [statystyki.nfz.gov.pl](http://statystyki.nfz.gov.pl).

Zgodnie z danymi z portalu [statystyki.nfz.gov.pl](http://statystyki.nfz.gov.pl) od 01.2017 r. do 12.2020 r. z programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy” skorzystało 4 198 pacjentów (unikalnych numerów PESEL). W załączniku przedstawiono tabele ze szczegółowymi danymi dot. liczby pacjentów z podziałem na zastosowany lek oraz lata oraz tabela z kryteriami włączenia do programu lekowego B.54. pacjentów z uwzględnieniem wcześniejszych linii leczenia.

**Tabela 5. Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy”. Dane z okresu 01.2017-12.2020 r.**

Nazwa substancji czynnej	Kod substancji czynnej	Liczba pacjentów			
		2017	2018	2019	2020
Lenalidomidum - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	5.08.09.0000081	1449	1634	1949	2040
Pomalidomidum* - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	5.08.09.0000154	–	67	410	429
Daratumumabum** - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.09.0000161	–	–	98	296
Karfilzom b *** - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.09.0000162	–	–	59	157

\* – w PL od 11.2018 r.

\*\* – w PL od 07.2019 r.

\*\*\* - w PL od 05.2021 r.

Obecne w ramach programu lekowego (Obwieszczenie MZ z 20.12.2021 r.) dostępne schematy leczenia charakteryzują się różnymi kryteriami włączenia, m.in. różne wymagania dot. wcześniejszych linii leczenia. Poniżej przedstawiono w sposób uproszczony informacje dot. powyższych kryteriów.

**Tabela 6. Kryteria włączenia do programu lekowego B.54. pacjentów z uwzględnieniem wcześniejszych linii leczenia**

Schemat	Leki w schemacie	kryterium ilości wcześniejszych linii leczenia
Rd	lenalidomid + deksametazon	≤ 1 linia leczenia (z zastosowaniem bortezomibu) lub 2 poprzedzające protokoły leczenia
Pd	pomalidomid + deksametazon	≤ 2 schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib,
DVd	daratumumab + bortezomib + deksametazon	<ul style="list-style-type: none"><li>1 linia leczenia, obejmującą bortezomib oraz przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i celowe jest ponowne leczenie bortezomibem zgodnie z zaleceniami klinicznymi pod warunkiem niewystępowania polineuropatii obwodowej lub bólu neuropatycznego ≥ 2 stopnia;</li><li>2 lub 3 poprzedzające linie leczenia, obejmujące bortezomib i lenalidomid.</li></ul>
Kd	karfilzomib + deksametazon	od 1 do 3 wcześniejsze protokoły leczenia
KRd	karfilzomib + lenalidomid + deksametazon	od 1 do 3 wcześniejsze protokoły leczenia



Schemat	Leki w schemacie	kryterium ilości wcześniejszych linii leczenia
IRd	iksazomib + lenalidomid + deksametazon	≤2 protokoły leczenia

Zgodnie z powyższymi danymi, w ramach programu lekowego B.54., lenalidomid z deksametazonem jest stosowany jako od II do III linia leczenia, pomalidomid od III linii, a daratumumab i karfilzomib może być zastosowany od II do IV linii leczenia. Biorąc pod uwagę powyższe kryteria, można przyjąć, że populacja ocenianego wskazania stanowi część (podgrupę) pacjentów spośród pacjentów stosujących schematy: DVd, Kd oraz KRd. W ocenianym wskazaniu, pacjenci muszą być leczeni we wcześniejszych schematach lekiem immunomodulującym, inhibitorem proteasomu oraz przeciwciałem anti-CD38, w związku z tym populacją, która odpowiadałaby tym kryteriom jest subpopulacja z programu lekowego leczona schematem DVd. Ze względu na to, że schemat z zastosowaniem daratumumabu jest refundowany od 07.2019 r., dane z portalu *statystyki.gov.pl* z 2020 r. obrazują pełną roczną populację pacjentów stosujących ten schemat. Jak podano w EPAR Assessment Report produktu Abecma, około 27% w Europie Zachodniej, którzy otrzymali III wcześniejsze linie leczenia otrzymają IV linię.

Zgodnie z tym założeniem oraz danymi z portalu *statystyki.nfz.gov.pl* przybliżona ilość pacjentów, u której będzie można zastosować oceniany lek to 80 pacjentów. Powyższa liczba została przyjęta jako liczebność populacji docelowej. Do wyznaczenia górnej i dolnej granicy przyjęto arbitralne założenie +/- 10%.

#### 4.1.2 Wyniki oszacowań

Nowe przypadki rocznie: nie określono

Liczba osób leczonych rocznie: nie określono

Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku: 80 (72 - 88)

Szacowana populacja w pierwszym roku: 80 (72 - 88)

Szacowana populacja w drugim roku: 80 (72 - 88)

## 4.2 Podsumowanie szacowania populacji

Populację docelową dla ocenianej technologii medycznej oszacowano na 80 (min 72; max 88) pacjentów w skali roku. Przyjęto, że wszyscy pacjenci będą stosować lek Abecma. Należy zaznaczyć, że w rzeczywistości nie wszyscy pacjenci otrzymają ocenianą technologię, ww. oszacowania można traktować jak górną granicę oszacowania populacji docelowej.

Należy mieć na uwadze niepewność powyższej liczby, ze względu na korzystanie ze schematu DVd, również przez pacjentów w I linii leczenia (obejmującą bortezomib oraz przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i gdy celowe jest ponowne leczenie bortezomibem zgodnie z zaleceniami klinicznymi pod warunkiem niewystępowania polineuropatii obwodowej lub bólu neuropatycznego  $\geq 2$  stopnia) oraz możliwość korzystania w II i III linii leczenia, nie tylko w IV. Również odsetek pacjentów, którzy prawdopodobnie otrzymają IV linię leczenia, zaczerpnięty z EPAR, należy uznać za ograniczenia, ponieważ został oparty na danych z krajów Europy Zachodniej, nie odnaleziono danych dot. takich pacjentów w Polsce. W związku z brakiem bardziej adekwatnych danych epidemiologicznych, oszacowania te przyjęto jako możliwe do zastosowania dla aktualnie ocenianego wskazania.

## 5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

### 5.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących idekabtagen wikleucel we wskazaniu Produkt Abecma jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej trzy metody leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia. przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji

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

Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 03.01.2022 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku (Strategie wyszukiwania). Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 7. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
<b>Populacja</b>	Produkt Abecma jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej trzy metody leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia.	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
<b>Interwencja</b>	idekabtagen wikleucel	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
<b>Komparator</b>	brak ograniczeń	
<b>Punkty końcowe</b>	brak ograniczeń	
<b>Typ badań</b>	poszukiwano doniesień o najwyższym poziomie wiarygodności	
<b>Inne</b>	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub in vitro

## 5.2 Opis badań

W toku przeszukiwań baz danych odnaleziono 9 artykułów i abstraktów, które zostały wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń. Do opracowania nie włączono żadnej pracy, ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia.

Do przeglądu systematycznego włączono otwarte, jednoramienne badanie rejestracyjne. Charakterystykę badania przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 8. Skrócowa charakterystyka wybranych badania rejestracyjnego produktu Abecma**

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja	Punkty końcowe
<p><b>KarMMA</b></p> <p>EudraCT: 2017-002245-29</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Celgene Corporation</p>	<p>Wieloośrodkowe, wielokohortowe badanie fazy II prowadzone metodą otwartej próby w jednej grupie.</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 24 ośrodki w 7 krajach (Belgia, Francja, Hiszpania, Niemcy, Włochy, Japonia, USA);</p> <p><b>Randomizacja:</b> brak;</p> <p><b>Zaślepienie:</b> badanie otwarte;</p> <p><b>Interwencja:</b> idekabtagen wikleucel (ide-cel)</p> <p><b>Data odcięcia danych:</b> 16.10.2019 r., ok. 10 miesięcy po tym, jak ostatniemu pacjentowi podano infuzję Abecma*</p> <p><b>Okres obserwacji:</b></p> <p>Na dzień odcięcia danych 16.10.2019 r.** mediana czasu trwania obserwacji po infuzji ide- cel wynosiła 11,3 miesiąca (zakres: 0,2; 18,6), przy czym 54 (42,2%) pacjentów było obserwowanych przez <math>\geq 12</math> miesięcy od wlewu.</p> <p>U pacjentów, którzy otrzymali odpowiednio dawki docelowe 150, 300 i 450 x 10<sup>6</sup> CAR+</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek <math>\geq 18</math> lat z udokumentowaną diagnozą MM: <ul style="list-style-type: none"> <li><math>\geq 3</math> linie leczenia (indukcję z lub bez HSCT oraz z leczeniem podtrzymującym lub bez był traktowany jako pojedynczy schemat.);</li> <li><math>\geq 2</math> cykle leczenia dla każdego schematu, chyba, że PD była najlepszą odpowiedzią na schemat;</li> <li>wcześniejsze leczenie środkiem immunomodulującym, PI i p/ciałem anti-CD38;</li> <li>oporność na ostatni schemat leczenia (udokumentowana PD w trakcie lub <math>\leq 60</math> dni od ostatniej dawki);</li> </ul> </li> <li>sprawność w skali ECOG: 0 lub 1;</li> <li>pacjenci musieli mieć mierzalną chorobę, w tym co najmniej jedno z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> <li>białko M w surowicy <math>\geq 1,0</math> g/dl;</li> <li>białko M w moczu <math>\geq 200</math> mg/24h;</li> <li>test wolnego łańcucha lekkiego (FLC) w surowicy: <math>\geq 10</math> mg/dL pod warunkiem, że stosunek FLC w surowicy był nieprawidłowy;</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia (wybrane):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zajęty OUN ze szpiczakiem;</li> <li>klinicznie istotna patologia OUN;</li> <li>aktywne lub w wywiadzie: białaczka plazmatyczna, makroglobulinemia Waldenstroma; zespół POEMS (polineuropatia, organomegalia, endokrynopatia, białko monoklonalne i zmiany skórne) lub klinicznie istotną amyloidoza;</li> </ul>	<p><b>Schemat leczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Okres wstępnego leczenia:</b> badanie przesiewowe, leukaferaza i terapia pomostowa;</li> <li><b>Okres leczenia:</b> chemioterapia limfodeplecyjna, podanie infuzji produktu Abecma</li> <li><b>Okres po zakończeniu leczenia:</b> 24 miesiące po infuzji Abecma albo do wystąpienia progresji choroby</li> </ul> <p><b>Chemioterapia limfodeplecyjna:</b></p> <p>trzydniowy cykl podawania cyklofosfamidu (300 mg/m<sup>2</sup> i.v. raz na dobę) + fludarabina (30 mg/m<sup>2</sup> i.v. raz na dobę); początek 5. dnia przed dniem podania docelowej infuzji ide-cel.</p> <p><b>Infuzja ide-cel:</b></p> <p>Dawki podawane w ramach badania klinicznego wynosiły 150, 300 a bo 450 x 10<sup>6</sup> limfocytów T z ekspresją receptora CAR w jednej infuzji. Dopuszczalny zakres dawki to 150 do 540 x 10<sup>6</sup> limfocytów T z ekspresją receptora CAR.</p>	<p><b>Pierwszorzędowy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) – odsetek pacjentów, którzy osiągnęli PR lub lepszą (rygorystyczne CR (sCR) + CR + VGPR + PR) wg oceny IRC zgodnie z kryteriami IMWG.</li> </ul> <p>Pierwotną analizę skuteczności podmiot odpowiedzialny przeprowadził w oparciu o populację mITT</p> <p><b>Pozostałe (wybrane):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>CR – odsetek odpowiedzi całkowitych (kluczowy punkt drugorzędowy);</li> <li>OS – przeżycie całkowite;</li> <li>PFS – przeżycie bez progresji choroby;</li> <li>TTR – czas do odpowiedzi;</li> <li>DoR – czas trwania odpowiedzi;</li> <li>TTP – czas do progresji (TTP) zdefiniowany jako czas od wlewu ide-cel do pierwszej udokumentowanej progresji.</li> <li>MRD – minimalna choroba resztkowa;</li> <li>jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL);</li> </ul>

	<p>limfocytów T, mediana czasu trwania obserwacji wyniosła odpowiednio 17,8 miesiąca, 13,9 miesiąca i 9,7 miesiąca.</p> <p><b>Hipoteza:</b></p> <p><b>H<sub>0</sub></b> = ORR (pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności) wynosi <math>\leq 50\%</math>;</p> <p><b>H<sub>1</sub></b> = ORR wynosi <math>&gt; 50\%</math>;</p> <p>Jeśli ORR dał wynik pozytywny, wskaźnik CR (kluczowy drugorzędowy punkt końcowy skuteczności) miał być testowany przy użyciu podejścia stopniowego. W przypadku wskaźnika CR H<sub>0</sub> <math>\leq 10\%</math>.</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> leczenie p/nowotworowego w celu kontrolowania choroby (terapia pomostowa) pomiędzy aferezą a limfodeplecją. (u 87% pacjentów)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pojedyncze plazmocytomy lub niewydzielniczy szpiczak bez innych dowodów na mierzalną chorobę;</li> <li>• nieodpowiednia czynność wątroby, nerek, szpiku kostnego, serca lub płuc;</li> <li>• trwające leczenie lekami immunosupresyjnymi;</li> <li>• allo-HSCT, terapia genowa, eksperymentalna terapia komórkowa lub terapia celowana na BCMA w wywiadzie;</li> <li>• dowody zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), seropozytywność i z dowodami aktywnego zakażenia wirusowego wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) i/lub wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV);</li> <li>• nowotwór złośliwy, poza szpiczakiem, jeśli wymagał leczenia w ciągu ostatnich 3 lat lub nie był w całkowitej remisji;</li> </ul> <p><b><u>Liczba pacjentów</u></b></p> <p>Łączna liczba uczestników włączonych do badania (ITT) N=140</p> <p>Łączna liczba uczestników poddawanych leczeniu (mITT) N=128</p> <p>Przyczyny niepoddania 11 pacjentów leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• n= 1 – niemożliwość wytworzenia/wadliwe wytworzenie produktu;</li> <li>• n= 3 – decyzja lekarza;</li> <li>• n= 4 – wycofanie się pacjenta z badania;</li> <li>• n= 1 – wystąpienie AEs;</li> <li>• n= 1 – progresja choroby;</li> <li>• n= 2 – zgon;</li> </ul>		
--	---	--	--	--

AEs – zdarzenia niepożądane, ang. adverse events; CR – całkowita odpowiedź, ang. complete response; DoR – czas trwania odpowiedzi, ang. duration of response; ECOG – skala sprawności Eastern Cooperative Oncology Group; FLC – wolne lekkie łańcuchy, ang. free light chain; HSCT – przeszczepienie szpiku kostnego, ang. hematopoietic stem cell transplantation; i.v. – dożylnie; łac. in venum; MM – szpiczak mnogi, ang. multiple myeloma; MRD – minimalna choroba resztkowa, ang. minimal residual disease; ORR – odsetek obiektywnych odpowiedzi, ang. objective response rate; OS – przeżycie całkowite, ang. overall survival; OUN – ośrodkowy układ nerwowy; PFS – przeżycie wolne od progresji choroby, ang. progression free survival; PD – progresja choroby, ang. progressive disease; PR – częściowa odpowiedź, ang. partial response; sCR – rygorystyczna odpowiedź całkowita, ang. stringent complete response; TTP – czas do progresji, ang. time to progression; TTR – czas do uzyskania odpowiedzi, ang. time to response; VGPR – bardzo dobra częściowa odpowiedź, ang. very good partial response;

\* W EPAR Assessment Report podano również dane z późniejszych punktów odcięcia danych tj. 14.01.2020 r. i 7.04.2020 r.

\*\* W momencie odcięcia danych 7 kwietnia 2020 r. mediana czasu obserwacji wyniosła 15,4 miesiąca dla całej badanej populacji. Biorąc pod uwagę poziom dawki, najkrótszy czas obserwacji mieli pacjenci, którzy otrzymali  $450 \times 10^6$  CAR+ limfocytów T (15,0 miesięcy).

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

Na stronie [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) odnaleziono informację o 25 badaniach z udziałem cząsteczki ide-cel we wskazaniu: szpiczak mnogi. Głównie były to badania I lub II fazy, odnaleziono tylko jedno badanie III fazy, porównujące efektywność i bezpieczeństwo pomiędzy ide-cel a standardowym potrójnym schematem chemioterapii (NCT03651128), planowane zakończenie badania przewidywane jest na listopad 2025 r.

### 5.4 Ocena jakości badań

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

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of bias Tool 2.0 w przypadku badań RCT lub z wykorzystaniem skali NICE w przypadku badań jednoramiennych.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości badań uwzględnionych w przeglądzie.

Tabela 9. Ocena jakości badania wg NICE

Oceniana domena	Wynik oceny
Czy badanie było wieloośrodkowe?	Tak
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	Tak
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	Tak
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	Tak
Czy badanie było prospektywne?	Tak
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	Nie
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	Tak
Czy przeprowadzono analizę wyników w podgrupach?	Tak

Jakość badania rejestracyjnego KarMMA oceniono według narzędzia NICE dla badań jednoramiennych na 7/8 pkt. jeden punkt został odjęty za brak informacji o włączaniu pacjentów do badania w sposób konsekwentny.

#### 5.4.2 Opis komparatora

Badanie rejestracyjne produktu leczniczego Abecma było wieloośrodkowym, wielokohortowym badaniem fazy II prowadzonym metodą otwartej próby - nie przeprowadzono porównania z komparatorem. Jak wskazano w EPAR „Assessment Report”, projekt badania niekontrolowanego był przedmiotem doradztwa naukowego, w którym zgłoszono obawy, że populacja docelowa nie jest reprezentatywna dla „populacji ostatniej linii”, w przypadku której dopuszczalne byłoby podejście do badania niekontrolowanego. Zaznaczono, że w obecnym wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, brak alternatywnych terapii nie został uzasadniony. Niemniej jednak, w świetle dość przekonujących danych dot. skuteczności (oryg. „in light of the rather compelling efficacy data”), dodatkowo potwierdzonych przez skorygowane porównanie pośrednie z kontrolą zewnętrzną, przedstawiony zestaw danych klinicznych EMA uważa za wystarczający do przeprowadzenia oceny korzyści/ryzyka.

#### 5.4.3 Opis punktów końcowych

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

- śmiertelność: oceniano przeżycie całkowite (OS) zdefiniowane jako czas od wlewu ide-cel do śmierci z jakiegokolwiek przyczyny;
- jakość życia: oceniano jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL) zdefiniowaną jako zmiany w czasie w kwestionariuszach: (EORTC)-QLQ-C30, EQ-5D-5L oraz EORTC-QLQ-MY20;
- wyleczenie: brak punktów końcowych dot. wyleczenia;

- surogaty:
  - ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR) – odsetek pacjentów, którzy osiągnęli częściową odpowiedź lub lepszą (rygorystyczne CR (sCR) + CR + VGPR + PR) wg oceny Niezależnej Komisji ds. Odpowiedzi (ang. Independent Response Committee, IRC) zgodnie z kryteriami IMWG (pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu);
  - odsetek odpowiedzi całkowitych zdefiniowany jako odsetek pacjentów, którzy osiągnęli CR lub sCR zgodnie z oceną IRC wg kryteriów odpowiedzi IMWG;
  - przeżycie bez progresji choroby (PFS) definiowane jako czas od wlewu ide-cel do pierwszej daty udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w trakcie badania, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej;
  - czas do odpowiedzi (TTR) zdefiniowany jako czas od wlewu ide-cel do pierwszej daty udokumentowanej odpowiedzi (PR lub lepszy).
  - czas trwania odpowiedzi (DoR) zdefiniowany jako czas od daty pierwszej udokumentowanej odpowiedzi (PR lub lepszy) do pierwszego udokumentowania PD lub zgonu, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej.
  - czas do progresji (TTP) zdefiniowany jako czas od wlewu ide-cel do pierwszej udokumentowanej progresji.
  - minimalna choroba resztkowa (MRD) w szpiku kostnym zdefiniowana jako odsetek pacjentów, którzy osiągnęli  $\geq$  CR i MRD-ujemny status w dowolnym punkcie czasowym w ciągu 3 miesięcy przed osiągnięciem  $\geq$  CR do czasu PD/śmierci, przy poziomie czułości 10<sup>-5</sup> komórek jądrzastych.

#### 5.4.4 Ocena innych elementów jakości badania

Spośród 140 pacjentów włączonych do badania (tj. pacjentów poddanych leukaferizie), infuzję produktu Abecma podano 128 pacjentom. Tylko jednemu pacjentowi spośród 140 nie podano produktu ze względu na niemożliwość wytworzenia/wadliwe wytworzenie produktu. Pozostałym jedenastu pacjentom nie podano produktu Abecma ze względu na decyzję lekarza (n=3), wycofanie się pacjenta z badania (n=4), wystąpienie zdarzeń niepożądanych (n=1), wystąpienie progresji choroby (n=1) albo zgon (n=2) przed podaniem produktu Abecma.

#### 5.4.5 Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

Na podstawie raportu EMA zidentyfikowano następujące ograniczenia jakości badania rejestracyjnego:

- badanie jednoramienne bez równoczesnego ramienia kontrolnego;
- badanie prowadzone metodą otwartej próby;
- niewielka liczba pacjentów biorących udział w badaniu;
- krótki okres obserwacji;
- populacja pacjentów włączonych do badania niejednorodna pod względem historii leczenia;
- populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów z R/R MM w warunkach rzeczywistych;
- niepewność co do występowania potencjalnego efektu przeniesienia u pacjentów poddanych terapii pomostowej;
- niepewność dotycząca wiarygodnego ustalenia rzeczywistej wielkości efektu leczenia i przełożenia obserwowanych odpowiedzi na długoterminową korzyść w zakresie OS;
- ograniczone dane dotyczące pacjentów mniej opornych na leczenie, tj. tylko 16,4% (n=23) było mono lub podwójnie opornych. Większa dostępność i korzyści z opcji SoC (ang. Standard of Care, standardowa opieka), u mniej opornych pacjentów, wprowadza niepewność co do rzeczywistej wielkości efektu;
- ograniczone dane wskazujące na skuteczność dla najmniejszej dawki zastosowanej w badaniu (150 x 10<sup>6</sup> CAR+ kom. T), w związku z niemożliwością stwierdzenia pozytywnego stosunku korzyści do ryzyka, ten poziom dawki limfocytów T został wykluczony jako zarejestrowana dawka leku;
- do oceny bezpieczeństwa uwzględniono dane od niewielkiej liczby pacjentów (N=184), a większość objętych badaniem to osoby w wieku poniżej 65 lat, co oznacza, że ocena bezpieczeństwa populacji docelowej ze szpiczakiem mnogim opiera się na bardzo niewielu uczestnikach. Na podstawie liczby narażonych osób wykryto tylko typowe AE.

---

Ze względu na braki w danych klinicznych, złożony wniosek o pełne dopuszczenie do obrotu nie został uznany za wyczerpujący. Z tego względu wnioskodawca złożył wniosek o warunkowe dopuszczenie do obrotu.

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

- badanie rejestracyjne było badaniem jednoramiennym;
- ocena jakości życia została przeprowadzona w sposób opisowy.

### 5.5 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Abecma u dorosłych chorych z opornym, nawrotowym szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej trzy metody leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38 oceniano w otwartym, jednoramiennym, wielośrodkowym, wielokohortowym badaniu fazy II (KarMMA).

Badanie składało się z trzech etapów: leczenie wstępne (badanie przesiewowe, leukafereza i jeśli wskazane, terapia pomostowa); leczenie (chemioterapia limfodeplecyjna i infuzja ide-cel); okres po zakończeniu leczenia (w toku).

Spśród 140 pacjentów włączonych do badania (tj. pacjentów poddanych leukaferizie), infuzję produktu Abecma podano 128 pacjentom. Pacjenci, którzy otrzymali infuzję ide-cel (populacja mITT) zostało zdefiniowanych przez Wnioskodawcę jako populacja podstawowa do oceny skuteczności. Jednak jak zaznacza w raporcie, EMA swoją ocenę analizy oparła na wynikach populacji ITT (140 pacjentów włączonych do badania), które uznaje za główne wyniki analizy skuteczności.

Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu był odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR), natomiast przeżycie całkowite, jakość życia, przeżycie wolne od progresji choroby, odpowiedź całkowita były oceniane jako drugorzędowe punkty końcowe.

Jak wskazano w EPAR „Assessment Report”, populacja docelowa w badaniu nie jest reprezentatywna dla „populacji ostatniej linii”, dla której dopuszczalne byłoby przeprowadzenie badania bez grupy kontrolnej. Zaznaczono, że w obecnym wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, brak alternatywnych terapii nie został uzasadniony. Niemniej jednak, w świetle danych dot. skuteczności (oryg. „in light of the rather compelling efficacy data”), dodatkowo potwierdzonych przez skorygowane porównanie pośrednie z kontrolą zewnętrzną, przedstawiony zestaw danych klinicznych EMA uważa za wystarczający do przeprowadzenia oceny korzyści/ryzyka.

Jednakże pomimo dobrej oceny jakości badania wg narzędzia NICE dla badań jednoramiennych, należy mieć na uwadze występujące ograniczenia, takie jak brak grupy kontrolnej, badanie metodą otwartej próby, niewielka populacja, krótki okres obserwacji, wysoce dobrana populacja pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, która może nie być reprezentatywna. Wymienione ograniczenia w znacznym stopniu mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania oraz odnoszenie wyników badania do praktyki klinicznej.

## 6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

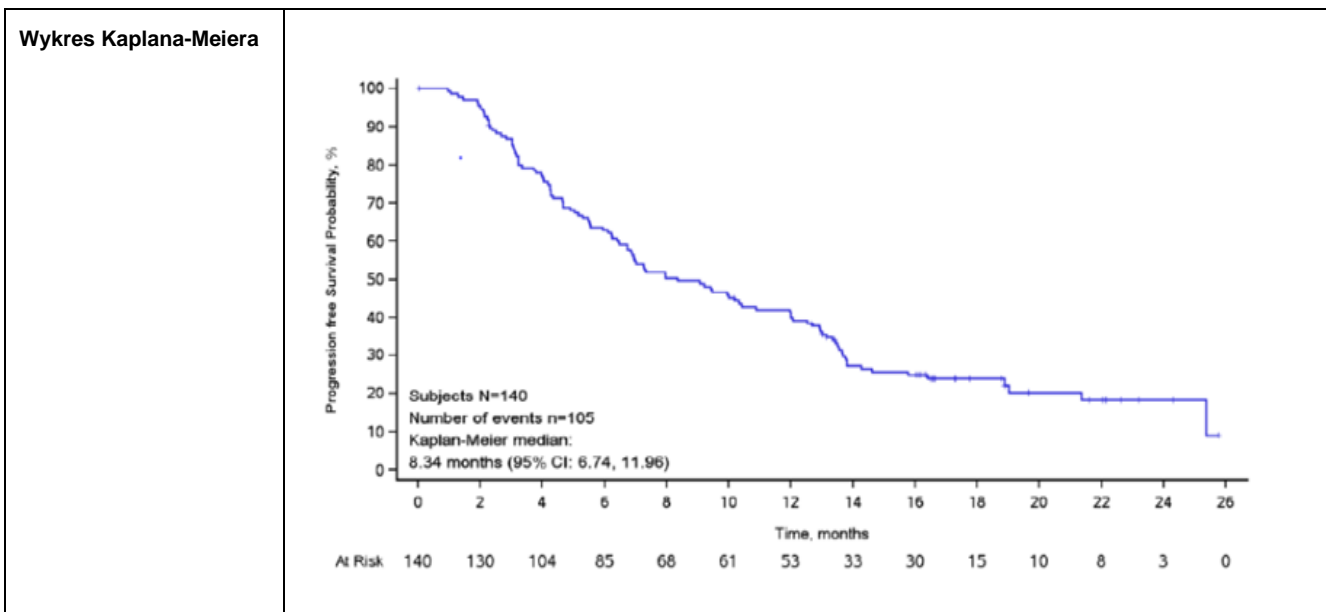
### 6.1 Ocena skuteczności klinicznej

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki badań włączonych do przeglądu.

Badanie 1	KarMMa, 2021
<b>Punkt końcowy 1</b>	
Charakterystyka populacji	Opisane przy wynikach ORR (pierwszorzędowy punkt końcowy)
Poziom dowodów naukowych	F: Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	<u>Czas do odpowiedzi - TTR</u> (mediana czasu obserwacji= 15,4 miesiąca)
Parametr	Inny
Typ parametru	mediana (mies.)
Parametr interwencja	1, 0
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0,5
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	8,8
<b>Punkt końcowy 2</b>	
Charakterystyka populacji	Opisane przy wynikach ORR (pierwszorzędowy punkt końcowy)
Poziom dowodów naukowych	F: Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	<u>Bardzo dobra częściowa odpowiedź - VGPR</u> (mediana czasu obserwacji= 15,4 miesiąca)
Parametr	Inny
Typ parametru	odsetek pacjentów
Parametr interwencja	48,6
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	40,3
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	56,9

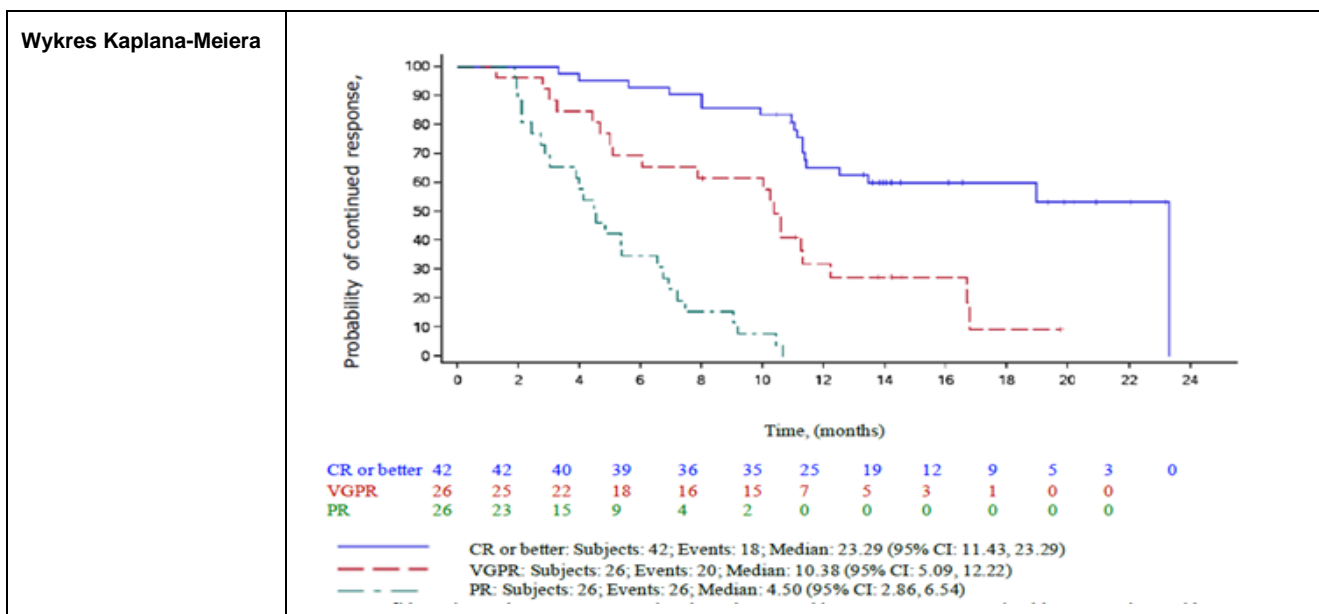


<b>Punkt końcowy 3</b>	
<b>Charakterystyka populacji</b>	Cechy demograficzne populacji ITT: mediana wieku 60,5 lat (33 do 78 lat), w tym 92 (65,7%) pacjentów w wieku <64 lat, 48 (34,3%) pacjentów w wieku >=65; mężczyźni (58,6%); osoby rasy białej (80,5%); i stan sprawności według kryteriów ECOG wynoszący 0 (42,9%), 1 (55%) lub 2 (2,1%); u 84,4% pacjentów stwierdzono oporność na trzy metody leczenia.
<b>Poziom dowodów naukowych</b>	F: Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
<b>Kategoria punktów końcowych</b>	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
<b>Typ punktu końcowego</b>	Pierwszorzędowy
<b>Nazwa punktu końcowego</b>	<u>Odsetek obiektywnych odpowiedzi - ORR (CR+CR+VGPR+PR)</u> (mediana czasu obserwacji= 15,4 miesiący)
<b>Parametr</b>	Inny
<b>Typ parametru</b>	odsetek pacjentów
<b>Parametr interwencja</b>	67,1
<b>Przedział ufności (95%CI) - dolna granica</b>	59,4
<b>Przedział ufności (95%CI) - górna granica</b>	74,9
<b>Punkt końcowy 4</b>	
<b>Charakterystyka populacji</b>	opisane przy wyn kach ORR (pierwszorzędowy punkt końcowy)
<b>Poziom dowodów naukowych</b>	F: Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
<b>Kategoria punktów końcowych</b>	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
<b>Typ punktu końcowego</b>	Drugorzędowy
<b>Nazwa punktu końcowego</b>	<u>Przeżycie bez progresji choroby -PFS</u> (mediana czasu obserwacji 15,1 miesiący)
<b>Parametr</b>	Inny
<b>Typ parametru</b>	Mediana (miesiący)
<b>Parametr interwencja</b>	8,3
<b>Przedział ufności (95%CI) - dolna granica</b>	6,7
<b>Przedział ufności (95%CI) - górna granica</b>	12,0



**Punkt końcowy 5**

<b>Charakterystyka populacji</b>	opisane przy wyn kach ORR (pierwszorzędowy punkt końcowy)
<b>Poziom dowodów naukowych</b>	F: Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
<b>Kategoria punktów końcowych</b>	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
<b>Typ punktu końcowego</b>	Drugorzędowy
<b>Nazwa punktu końcowego</b>	<u>Czas trwania odpowiedzi - DoR</u> (mediana czasu obserwacji= 15,4 miesięcy)
<b>Parametr</b>	Inny
<b>Typ parametru</b>	mediana (mies.)
<b>Parametr interwencja</b>	10,6
<b>Przedział ufności (95%CI) - dolna granica</b>	8,0
<b>Przedział ufności (95%CI) - górna granica</b>	11,4



**Punkt końcowy 6**

<b>Charakterystyka populacji</b>	Opisane przy wynkach ORR (pierwszorzędowy punkt końcowy)
<b>Poziom dowodów naukowych</b>	F: Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
<b>Kategoria punktów końcowych</b>	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
<b>Typ punktu końcowego</b>	Drugorzędowy
<b>Nazwa punktu końcowego</b>	<u>Odpowiedź całkowita - CR</u> (mediana czasu obserwacji= 15, miesięcy)
<b>Parametr</b>	Inny
<b>Typ parametru</b>	odsetek pacjentów
<b>Parametr interwencja</b>	30,0
<b>Przedział ufności (95%CI) - dolna granica</b>	22,4
<b>Przedział ufności (95%CI) - górna granica</b>	37,6

**Punkt końcowy 7**

<b>Charakterystyka populacji</b>	opisane przy wynkach ORR (pierwszorzędowy punkt końcowy)
<b>Poziom dowodów naukowych</b>	F: Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
<b>Kategoria punktów końcowych</b>	przeżycie
<b>Typ punktu końcowego</b>	Drugorzędowy

<b>Wyniki dla punktu końcowego</b>																															
<b>Nazwa punktu końcowego</b>	<u>Przeżycie całkowite - OS</u> (mediana czasu obserwacji 17,0 miesięcy)																														
<b>Parametr</b>	Inny																														
<b>Typ parametru</b>	Mediana (miesiące)																														
<b>Parametr interwencja</b>	21,4																														
<b>Przedział ufności (95%CI) - dolna granica</b>	19,3																														
<b>Wykres Kaplana-Meiera</b>	<p>Subjects N=140 Number of events n=55 Kaplan-Meier median: 21.36 months (95% CI: 19.29, NE)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Time, months</th> <th>0</th> <th>2</th> <th>4</th> <th>6</th> <th>8</th> <th>10</th> <th>12</th> <th>14</th> <th>16</th> <th>18</th> <th>20</th> <th>22</th> <th>24</th> <th>26</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>At Risk</td> <td>140</td> <td>132</td> <td>122</td> <td>114</td> <td>107</td> <td>103</td> <td>95</td> <td>89</td> <td>78</td> <td>52</td> <td>32</td> <td>22</td> <td>10</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>	Time, months	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	At Risk	140	132	122	114	107	103	95	89	78	52	32	22	10	0
Time, months	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26																	
At Risk	140	132	122	114	107	103	95	89	78	52	32	22	10	0																	
<b>Punkt końcowy 8</b>																															
<b>Charakterystyka populacji</b>	opisane przy wyn kach ORR (pierwszorzędowy punkt końcowy)																														
<b>Poziom dowodów naukowych</b>	F: Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)																														
<b>Kategoria punktów końcowych</b>	jakość życia																														
<b>Typ punktu końcowego</b>	Drugorzędowy																														
<b>Nazwa punktu końcowego</b>	<u>Jakość życia</u>																														
<b>Parametr</b>	Inny																														
<b>Typ parametru</b>	Wyn ki zgłaszane przez pacjentów (ang. Patient-reported outcomes) oceniano w badaniu za pomocą instrumentów EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L i EORTC QLQ-MY20.																														
<b>Komentarz</b>	<p>Wyn ki zgłaszane przez pacjentów (ang. Patient-reported outcomes) oceniano w badaniu za pomocą instrumentów EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L i EORTC QLQ-MY20.</p> <p>Przeanalizowano pięć domen z EORTC QLQ-C30 (Zmęczenie, Ból, Funkcjonowanie Fizyczne, Funkcjonowanie Poznawcze i Globalne Zdrowie/QoL) oraz dwie podskale EORTC QLQ-MY20 (Objawy Choroby i Skutki Uboczne). Wyniki były zgłaszane do 15. miesiąca, a minimalna istotna różnica (ang. minimal important difference, MID) dla średnich zmian od wartości wyjściowych została wstępnie zdefiniowana dla każdej podskali.</p>																														

---

	<p>Skala EORTC-QLQ-C30:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• domena Zmęczenie oraz domena Ból: klinicznie znaczące zmniejszenie (poprawa) średnich wyników od wartości początkowej do 9. miesiąca;</li><li>• domena Funkcjonowania Fizycznego oraz domena Zdrowie Globalne/QoL: klinicznie znaczący istotny wzrost (poprawa) średniego wyniku w stosunku do wartości wyjściowych;</li><li>• domena Funkcjonowanie Poznawcze: wykazano stabilną wartość do 9. miesiąca i później, przy średnich wynikach wyjściowych zbliżonych do wyników w populacji ogólnej.</li></ul> <p>Skala EORTC QLQ-MY20:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• domena Objawy Choroby: niewielkie klinicznie znaczące spadki (poprawy) od wartości początkowej od 4. do 15. miesiąca po leczeniu;</li><li>• domena Skutki Uboczne: stopniowy wzrost (pogorszenie) średnich wyników od wartości wyjściowych do 9. miesiąca, lecz bez istotności statystycznej oraz klinicznej.</li></ul>
--	--

## 6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

W rozdziale przedstawiono najważniejsze wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii na podstawie odnalezionych dowodów naukowych.

Dane dotyczące bezpieczeństwa przedstawione w ChPL uwzględniają narażenie na działanie produktu Abecma w ramach badań KarMMA i CRB-401, w których produkt Abecma został podany 184 pacjentom z nawrotową i oporną na leczenie postacią szpiczaka mnogiego. Mediana czasu trwania obserwacji kontrolnej wynosiła 15,5 miesiąca.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: neutropenia (91,3%), zespół uwalniania cytokin (CRS) (81,0%), niedokrwistość (70,7%), małopłytkowość (66,8%), zakażenia nieswoistymi patogenami (53,8%), leukopenia (48,4%), zmęczenie (39,1%), biegunka (36,4%), hipokaliemia (34,2%), hipofosfatemia (32,6%), nudności (32,6%), limfopenia (31,5%), gorączka (28,8%), kaszel (27,2%), hipokalcemia (26,6%), zakażenia wirusowe (26,1%), ból głowy (23,9%), hipomagnezemia (22,3%), zakażenia górnych dróg oddechowych (21,7%), bóle stawów (20,7%), obrzęk obwodowy (20,1%), zmniejszenie apetytu (19,6%), hipogammaglobulinemia (19,6%) i gorączka neutropeniczna (16,3%); innymi częstymi działaniami niepożądanymi, które występowały z mniejszą częstością i zostały uznane za klinicznie istotne, były: zapalenie płuc (10,3%), drżenie (8,2%), senność (5,4%), afazja (4,3%), encefalopatia (4,3%) i omdlenia (4,3%).

Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 70,1% pacjentów. Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były: zespół uwalniania cytokin (CRS) (17,4%), zapalenie płuc (7,1%), gorączka neutropeniczna (6,0%) i gorączka (6,0%); innymi częstymi ciężkimi działaniami niepożądanymi, które występowały z mniejszą częstością i zostały uznane za klinicznie istotne, były: neutropenia (4,3%), posocznica (3,8%), małopłytkowość (3,8%), dezorientacja (2,2%), duszności (2,2%), niedotlenienie (1,6%), zmiany stanu psychicznego (1,6%) i encefalopatia (1,6%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3. albo 4. były: neutropenia (88,6%), niedokrwistość (58,2%), małopłytkowość (53,5%), leukopenia (45,1%), limfopenia (30,4%), zakażenia nieswoistymi patogenami (17,9%), hipofosfatemia (17,4%), gorączka neutropeniczna (14,7%); hipokalcemia (7,1%), zakażenia wirusowe (7,1%), zapalenie płuc (6,0%), zespół uwalniania cytokin (CRS) (5,4%), nadciśnienie tętnicze (5,4%) i hiponatremia (5,4%).

Działania niepożądane stopnia 3. albo 4. były częściej stwierdzane w pierwszych 8 tygodniach po podaniu infuzji (97,8%) niż po upływie 8 tygodni po podaniu infuzji (60,8%). Działaniami niepożądanymi stopnia 3. albo 4. najczęściej zgłaszanymi w ciągu pierwszych 8 tygodni po podaniu infuzji były: neutropenia (87,0%), niedokrwistość (56,0%), małopłytkowość (48,4%), leukopenia (44,0%), limfopenia (27,7%) i hipofosfatemia (16,3%).

W poniższej tabeli przedstawiono zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania zaczerpnięte z EPAR Abecma.

**Tabela 10. Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu/wybrane zdarzenia niepożądane według kategorii – badanie MM-001 i analiza zbiorcza (populacja leczona ide-cel)**

AE/Selected AE Category <sup>a</sup>	Study MM-001				Pooled Analysis (MM-001 and CRB-401)			
	MAA		Safety Update		MAA		Safety Update	
	Ide-cel (CAR+ T Cells) Target Dose							
	450 × 10 <sup>6</sup> (N = 54) n (%)	150 to 450 × 10 <sup>6</sup> (N = 128) n (%)	450 × 10 <sup>6</sup> (N = 54) n (%)	150 to 450 × 10 <sup>6</sup> (N = 128) n (%)	450 × 10 <sup>6</sup> (N = 92) n (%)	150 to 450 × 10 <sup>6</sup> (N = 184) n (%)	450 × 10 <sup>6</sup> (N = 92) n (%)	150 to 450 × 10 <sup>6</sup> (N = 184) n (%)
Cytokine release syndrome	52 (96.3)	107 (83.6)	52 (96.3)	107 (83.6)	87 (94.6)	149 (81.0)	87 (94.6)	149 (81.0)
Macrophage activation syndrome	3 (5.6)	4 (3.1)	3 (5.6)	4 (3.1)	3 (3.3)	4 (2.2)	3 (3.3)	4 (2.2)
iINT <sup>b</sup>	11 (20.4)	23 (18.0)	11 (20.4)	23 (18.0)	NA	NA	NA	NA
Neurologic Toxicity – Focused <sup>c</sup>	21 (38.9)	50 (39.1)	21 (38.9)	52 (40.6)	40 (43.5)	74 (40.2)	41 (44.6)	77 (41.8)
Neurologic Toxicity – Broad <sup>d</sup>	30 (55.6)	87 (68.0)	30 (55.6)	88 (68.8)	63 (68.5)	134 (72.8)	63 (68.5)	135 (73.4)
Cytopenia – Overall	53 (98.1)	124 (96.9)	53 (98.1)	124 (96.9)	88 (95.7)	176 (95.7)	88 (95.7)	176 (95.7)
Cytopenia – Neutropenia	51 (94.4)	121 (94.5)	51 (94.4)	121 (94.5)	86 (93.5)	173 (94.0)	86 (93.5)	173 (94.0)
Cytopenia – Anemia	34 (63.0)	89 (69.5)	34 (63.0)	89 (69.5)	64 (69.6)	130 (70.7)	64 (69.6)	130 (70.7)
Cytopenia – Thrombocytopenia	35 (64.8)	84 (65.6)	35 (64.8)	84 (65.6)	64 (69.6)	126 (68.5)	64 (69.6)	126 (68.5)
Cytopenia – Lymphopenia	16 (29.6)	38 (29.7)	16 (29.6)	38 (29.7)	32 (34.8)	62 (33.7)	32 (34.8)	62 (33.7)
Cytopenia – Pancytopenia	0	2 (1.6)	1 (1.9)	3 (2.3)	0	2 (1.1)	1 (1.1)	3 (1.6)
Infections – Overall	38 (70.4)	88 (68.8)	39 (72.2)	89 (69.5)	67 (72.8)	130 (70.7)	68 (73.9)	131 (71.2)
Infections – Bacterial	13 (24.1)	19 (14.8)	14 (25.9)	20 (15.6)	19 (20.7)	25 (13.6)	20 (21.7)	26 (14.1)
Infections – Viral	15 (27.8)	35 (27.3)	16 (29.6)	36 (28.1)	23 (25.0)	45 (24.5)	26 (28.3)	48 (26.1)
Infections – Fungal	4 (7.4)	10 (7.8)	4 (7.4)	10 (7.8)	4 (4.3)	11 (6.0)	4 (4.3)	11 (6.0)
Infections – Pathogen Unspecified	25 (46.3)	62 (48.4)	26 (48.1)	63 (49.2)	49 (53.3)	98 (53.3)	50 (54.3)	99 (53.8)
Secondary malignancy <sup>e</sup>	4 (7.4)	8 (6.3)	5 (9.3)	9 (7.0)	9 (9.8)	15 (8.2)	10 (10.9)	16 (8.7)

AE = adverse event, AE/Selected AE = adverse event of special interest, CAR = chimeric antigen receptor, CRS = cytokine release syndrome, ide-cel = idecabtagene vicleucel, iINT = investigator-identified neurotoxicity, MAA = Marketing Authorisation Application, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT = preferred term, SCS = Summary of Clinical Safety, SMQ = standardized MedDRA query, SOC = system organ class.

<sup>a</sup> The AE/Selected AE categories were defined using MedDRA Version 22.0 (SMQ, sub-SMQ, or SOC hierarchy terms, and/or individual PTs) and medical judgement. The protocol-defined AESIs are encompassed in the AE/Selected AE analysis, which includes all grades (ie, not limited to ≥ Grade 3) of CRS, macrophage activation syndrome, neurologic toxicity (Broad or Focused), cytopenia, rheumatologic or other autoimmune disorders, infection, and secondary malignancy. A subject is counted only once for multiple events within each AE/Selected AE category. The groupings of AE/Selected AEs are determined by Celgene.

<sup>b</sup> Events that investigators identified as neurotoxicity; reported only in Study MM-001. Note that while iINT was not specified as an AE/Selected AE in the protocol or SCS, iINT was one of the 3 approaches used to assess neurologic toxicity and thus is included in this table for completeness.

<sup>c</sup> Neurologic Toxicity – Focused included selected PTs of neurologic toxicity events as determined by Celgene with consideration of biological/pharmacological plausibility for a drug-event relationship, known neurologic toxicities reported with this class of drug and consistent with published guidelines for CAR T cell-associated encephalopathy, and clinical judgement.

<sup>d</sup> Neurologic Toxicity – Broad included all PTs within the primary and secondary SOCs of nervous system disorders and psychiatric disorders.

<sup>e</sup> Two subjects who developed secondary malignancies after ide-cel retreatment, including 1 subject with plasmablastic lymphoma in Study MM-001 and 1 subject with Bowen's disease in Study CRB-401, are not counted in this table.

Note: Only AEs which occurred on or after ide-cel infusion are included in the table.

Data cutoff date = 16 Oct 2019 (Study MM-001) and 22 Jul 2019 (Study CRB-401) for the MAA; 07 Apr 2020 for the Safety Update.

Sources: MAA – SCS Table 3.5.1.1, CSR MM-001 Table 14.3.2.8.2.1, CSR MM-001 Listing 16.2.7.2, and CSR CRB-401 Listing 16.2.7.1.7.

Safety update (data cutoff date of 07 Apr 2020) – D120 Pooled Table 3.5.1.1, D120 MM-001 Table 14.3.2.8.2.1, D120 MM-001 Listing 16.2.7.2, and D120 CRB-401 Listing 16.2.7.1.7.

### 6.3 Podsumowanie siły interwencji

Skuteczność produktu leczniczego Abecma u dorosłych pacjentów z opornym / nawrotowym szpiczakiem mnogim oceniano w otwartym, jednoramiennym, wielośrodowym, niekontrolowanym badaniu fazy II – KarMMA. Pacjenci kwalifikujący się do udziału w badaniu byli w stanie progresji choroby po ostatnim leczeniu lub wykazali oporność na ostateczne leczenie.

Do badania włączono łącznie 140 pacjentów, którzy następnie przeszli leukaferezę. Infuzję idecabtagenu wkleucel otrzymało 128 pacjentów. Populacja ITT została określona jako wszyscy pacjenci, których poddano leukaferezie.

W trakcie badania oceniano przeżycie całkowite, jakość życia, przeżycie wolne od progresji choroby, odsetek całkowitych odpowiedzi, czas do odpowiedzi, czas trwania odpowiedzi, minimalną chorobę resztkową oraz ogólny wskaźnik odpowiedzi, który stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy badania.

Dla populacji ITT, przy dacie odciążenia danych 07.04.2020 r. oraz medianie czasu obserwacji dla wszystkich pacjentów, którzy przeżyli wynoszącą 17,0 miesięcy, zgłoszona mediana OS w populacji włączonej do badania wyniosła 21,4 miesiąca (95% CI: 19,3; NE).

Wyniki zgłaszane przez pacjentów (ang. Patient-reported outcomes) oceniano w badaniu za pomocą instrumentów EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L i EORTC QLQ-MY20. Przeanalizowano pięć domen z EORTC QLQ-C30 (Zmęczenie, Ból, Funkcjonowanie Fizyczne, Funkcjonowanie Poznawcze i Globalne Zdrowie/QoL) oraz dwie podskale EORTC QLQ-MY20 (Objawy Choroby i Skutki Uboczne). Wyniki były zgłaszane do 15. miesiąca, w skali EORTC-QLQ-C30 w domenach Zmęczenie, Ból (w obu do 9. miesiąca), Funkcjonowanie Fizyczne oraz Zdrowie Globalne/QoL wykazano klinicznie znaczącą poprawę średnich wyników względem wartości początkowej. W domenie Funkcjonowanie Poznawcze wykazano stabilną wartość do 9. miesiąca i później, przy średnich wynikach wyjściowych zbliżonych do wyników w populacji ogólnej. Natomiast, w skali EORTC QLQ-MY20 w domenie Objawy Choroby wykazano niewielkie klinicznie znaczącą poprawę od wartości początkowej od 4. Do 15. miesiąca po leczeniu, a w domenie Skutki Uboczne nie wykazano klinicznie i statystycznej różnicy średnich wyników od wartości wyjściowych.

W populacji ITT czas przeżycia wolny od progresji choroby obliczono na podstawie daty włączenia (tj. daty leukaferazy). Przy dacie odcięcia danych 07.04.2020 r. mediana obserwacji wyniosła 15,1 miesiąca, a mediana PFS wyniosła 8,3 miesiąca (95%CI: 6,7; 12,0).

Odsetek obiektywnych odpowiedzi w populacji włączonej do badania (ITT) wyniósł 67,1% (95% CI: 59,4, 74,9) i był to wynik istotny statystycznie. W późniejszym punkcie odcięcia danych, tj. 7 kwietnia 2020 r., nie było zmian w ORR w populacji włączonej w stosunku do punktu odcięcia danych 16 października 2019 r. 42 pacjentów ze 140 (30%) poddanych leukaferazie, przy dacie odcięcia danych 07.04.2020 r. wykazało całkowitą odpowiedź lub lepszą. Czas trwania odpowiedzi (mediana) w populacji ITT wyniósł 10,6 miesiąca (95%CI: 8,0; 11,4).

W badaniu KarMMa zdarzenia niepożądane zgłoszono u wszystkich 128 (100%) pacjentów leczonych ide-cell. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były hematologiczne działania toksyczne, w tym neutropenia u 117 pacjentów (91,4%), zespół uwalniania cytokin (CRS) u 107 pacjentów (83,6%), niedokrwistość u 89 pacjentów (69,5%) i małopłytkowość u 81 pacjentów (63,3). Łącznie 86 (67,2%) pacjentów miało co najmniej 1 poważne AE. Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi ( $\geq 5\%$  pacjentów) były CRS u 22 pacjentów (17,2%), ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego u 13 (10,2%) pacjentów, zapalenie płuc u 11 (8,6%) pacjentów i gorączka neutropeniczna u 9 (7,0%) pacjentów.

Ogólna ocena bezpieczeństwa w raporcie EMA oparto na danych dot. 184 osób, a większość z nich to osoby w wieku  $<65$  lat. Na podstawie liczby narażonych osób wykryto tylko typowe dla terapii CAR T zdarzenia niepożądane. Ponadto badanie jednoramienne wprowadza niepewność w ocenie bezpieczeństwa i nie pozwala na oddzielenie działań niepożądanych przypisywanych ide-cel od np. chemioterapii limfatycznej (LDC), którą przeprowadza się przed infuzją leku Abecma. Krótki czas obserwacji (15,5 miesiąca na analizę zbiorczą badania głównego i badania pomocniczego) oznacza, że nie można ocenić długoterminowego bezpieczeństwa, a zatem potrzeba więcej danych z obserwacji długoterminowej z innych badań, aby móc do oceny długoterminowego bezpieczeństwa produktu. Szczególnymi obawami w tym zakresie są wtórne nowotwory złośliwe i długoterminowe neurologiczne AE, z których wiele nadal trwało w dniu odcięcia danych.

W raporcie EMA przedstawiono także wyniki porównania pośredniego pomiędzy wynikami badania KarMMA a retrospektywnym badaniem Real World (NDS-MM-003), z którego analizowano dane od 190 pacjentów o cechach podobnych do populacji badania rejestracyjnego Abecma. Wyniki porównania wykazały klinicznie istotną i statystycznie istotną korzyść ide-cel we wszystkich predefiniowanych punktach końcowych skuteczności, z ORR wynoszącym 69,4% (95% CI: 60,3; 80,0) dla ide-cel vs 32,0% (95% CI: 24,1, 42,5) dla kohorty kwalifikującej się do RW. Współczynnik ryzyka dla PFS (0,43 (95% CI: 0,30, 0,62,  $p < 0,0001$ ) również przemawiał na korzyść ide-cel. Dodatkowo przedstawiono wyniki porównania pośredniego metodą MAIC (ang. Matching-adjusted indirect comparison) przeprowadzone przy użyciu danych z badania KarMMa (idekabtagen wikleucel) i zagregowanych danych podsumowanych z badań STORM 2 (selineksor) oraz DREAMM-2 (belantamab mafodotin). W przypadku włączonej populacji, efektywna wielkość próby (ang. effective sample size, ESS) została zmniejszona o odpowiednio 56,3% i 57,7% dla porównań z selineksor i belantamab.

W przypadku obu porównań badane populacje były ogólnie bardziej intensywnie leczone wstępnie i bardziej odporne niż w badaniu KarMMa, co prowadziło do znacznego zmniejszenia efektywnej wielkości próbki (blisko 60%). Jak wskazała EMA, pomimo ograniczeń pośrednich porównań schematów leczenia, wyniki wskazują, że leczenie ide-cel wiąże się z częstościami odpowiedzi, które znacznie przewyższają te zgłaszane przy obecnym standardzie opieki. Trwałość odpowiedzi została potwierdzona, a utrzymujące się odpowiedzi zaobserwowano u 29 z 94 respondentów (30,9%) przy ostatnim odcięciu danych. Wyniki PFS i OS również wydają się przekonujące w kontekście dostarczonych danych zewnętrznych, co stanowi dalsze wsparcie dla trwałych korzyści płynących z ide-cel.



---

## 7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

### 7.1 Założenia i dane wejściowe do modelu

#### 7.1.1 Założenia

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego. Przeprowadzono wyliczenie wartości RMST dla leku Abecma.

### 7.2 Oszacowanie kosztów terapii

#### 7.2.1 Założenia

- Lek jest przyjmowany zgodnie z dawkowaniem przedstawionych w ChPL. "Leczenie obejmuje infuzję jednej dawki dyspersji żywych limfocytów T z ekspresją receptora CAR zawartej w jednym albo większej liczbie worków infuzyjnych. Dawka docelowa wynosi  $420 \times 10^6$  żywych limfocytów T z ekspresją receptora CAR, przy czym zakres wynosi 260 do  $500 \times 10^6$  żywych limfocytów T z ekspresją receptora CAR."
- Przed podaniem Abecma niezbędne jest leczenie wstępne "Należy podawać przez 3 dni chemioterapię limfodeplecyjną złożoną z cyklofosfamidu w dawce  $300 \text{ mg/m}^2$  w podaniu dożylnym i fludarabiny w dawce  $30 \text{ mg/m}^2$  w podaniu dożylnym".
- Do wyliczeń kosztu terapii uwzględniono jednorazowe podanie leku Abecma oraz chemioterapię limfodeplecyjną nie uwzględniono kosztów dodatkowych.
- Do wyliczeń kosztu chemioterapii limfodeplecyjnej założono, że pacjent waży 70 kg i ma 170 cm wzrostu i dla takiego pacjenta wyznaczono powierzchnię ciała z zastosowaniem wzoru Haycocka.
- Z powodu braku informacji o kosztach leku Abecma w bazie EURIPID zastosowano cenę zawartą w analizie zasadności objęcia refundacją tego leku przeprowadzoną przez Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) opublikowaną w 2021 r.
- Trzeba jednak wskazać, że w materiale kanadyjskim dawka leku była nieco wyższa od ujętej w europejskich danych na temat dawkowania (dawka docelowa wyniosła tu bowiem  $450 \times 10^6$  żywych limfocytów T z ekspresją receptora CAR, a zakres od  $275 \times 10^6$  do  $520 \times 10^6$ ).
- Przyjęto także, że podana w opracowaniu kanadyjskim cena jest ceną brutto producenta z tego względu dołożono do niej marżę hurtową w wysokości 5% i w ten sposób obliczono zastosowaną w obliczeniach cenę hurtową brutto.
- Koszt cyklofosfamidu pochodzi z pierwszej połowy 2021 r. a fludarabiny z 2019 r. z bazy NFZ. Do wyliczeń przyjęto średni koszt za 1 jednostkę rozliczeniową (1 mg).
- Do przeliczenia ceny Abecma z waluty lokalnej, czyli dolara kanadyjskiego na złote polskie użyto średniego kursu NBP z 21.01.2022 r. wynoszącego 3,1898 PLN za 1 CAD (Tabela nr 014/A/NBP/2022 z dnia 2022-01-21).

## 7.2.2 Wyniki

Tabela 11. Oszacowanie kosztu terapii na jednego pacjenta

Substancja czynna	Pow. ciała	Cykl	Liczba podań w cyklu	Dawka na 1 podanie	Dawka dzienna substancji czynnej	Liczba cykli w okresie	Dawka substancji czynnej w okresie	Cena za worek /1 mg	Koszt za terapię
Jednostka	[m2]	[dn]		10 <sup>6</sup> komórek* / [mg]	10 <sup>6</sup> komórek* / [mg]	[dni]	10 <sup>6</sup> komórek* / [mg]	[PLN]	[PLN]
Abecma	-	1	1	260 - 500*	260 - 500*	1	260 - 500*	1 825 363,1	1 825 363
Cyklofosfamid (PL)	1,82	1	1	545	545	3	1636	0,1	93
Fludarabina (PL)	1,82	1	1	55	55	3	164	4,7	767
Razem									1 826 223

## 7.2.3 Podsumowanie

Do wyliczeń kosztu terapii uwzględniono, że nastąpi jedno podanie leku Abecma. Koszt łączny podania produktu leczniczego Abecma oraz chemioterapii limfodeplecyjnej na pacjenta oszacowano na 1,83 mln PLN.

## 7.3. Model farmakoeconomiczny

### 7.3.1 Założenia

#### 1. Definicja

W literaturze medycznej wartość obszaru pod przebiegiem krzywej Kaplana-Meiera reprezentowana jest wartością RMST, która mierzy ograniczony średni czas przeżycia od początku obserwacji do określonego punktu definiowanego jako czas obcięcia (*truncation time, tau*). Natomiast obszar powyżej krzywej Kaplana-Meiera reprezentuje ograniczony średni czas utracony (RMTL).

RMST (*restricted mean survival time*) można interpretować jako średni czas przeżycia wolny od zdarzeń do określonego punktu czasowego *tau*. W odróżnieniu od mediany przeżycia, przedstawiającej czas przeżycia w danym punkcie czasowym, RMST przedstawia czas przeżycia do danego punktu czasowego.

#### 2. Zakres danych/informacji warunkujących wyliczenie wartości inkrementalnej RMST

Zakres danych do przeprowadzania analizy obejmował:

- wykres źródłowy, tj. krzywe Kaplana-Meiera reprezentujące ramię interwencji (arm 0) w badaniu dotyczącym przeżycia całkowitego (overall survival, OS);
- dane dotyczące liczby osób narażonych na ryzyko (tabela „number at risk”) dla każdego punktu czasowego dostępnego w badaniu źródłowym; w ujęciu czas wystąpienia zdarzenia (time risk) oraz liczba osób narażonych na wystąpienie określonego zdarzenia;
- Charakterystykę Produktu Leczniczego (CHPL) lub publikację pełnotekstową z głównego badania będącego podstawą dopuszczenia do obrotu.

#### 3. Proces

- analizę przeprowadzono w środowisku R (wersja 4.0.3) przy użyciu programu RStudio (wersja 1.3.959);
- do analizy zostało włączone badanie jednoramienne dotyczące przeżycia całkowitego (ang. overall survival, OS);
- w analizie, na etapie rekonstrukcji (patrz poniżej pkt 3.1), został odtworzony przebieg krzywych Kaplana-Meiera reprezentujących prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (OS) wraz z przedziałami ufności (95% CI);

- 
- wielkość/siła efektu interwencji (arm 0) została przedstawiona jako obszar pod przebiegiem odtworzonych krzywych Kaplana-Meiera. Uzyskaną miarą była oszacowana wartość ograniczonego średniego czasu przeżycia (ang. restricted mean survival time, RMST).

Etapy procesu

### 3.1 Rekonstrukcja danych

W procesie została zastosowana procedura rekonstrukcji danych IPD (*IPD - individual patient data*). Procedura odczytu i rekonstrukcji indywidualnych danych pacjenta została przeprowadzona przy użyciu pakietu *IPDfromKM*<sup>1</sup>. Jest to metoda odtworzenia pierwotnych danych IPD z wykresu źródłowego krzywych przeżycia Kaplana-Meiera. Uzyskane dane IPD posłużyły do oszacowania ograniczonego średniego czasu przeżycia RMST.

### 3.2 Szacowanie wartości RMST w horyzoncie badania

Ograniczony średni czas przeżycia oraz medianowy czas przeżycia w horyzoncie badania został oszacowany przy wykorzystaniu pakietu *survminer*(0.4.9)<sup>2</sup>.

### 3.3 Ekstrapolacja

W celu oszacowania efektu leczenia wykraczającego poza horyzont wynikający z badania została przeprowadzona parametryczna ekstrapolacja funkcji przeżycia przy użyciu pakietu *survHE*<sup>3</sup>. Do przeprowadzenia ekstrapolacji funkcji przeżycia został zastosowany rozkład Weibulla.

### 3.4 Szacowanie wartości RMST w horyzoncie dożywotnim

Ograniczony średni czas przeżycia w horyzoncie dożywotnim ekstrapolowanej funkcji przeżycia dotyczy obszaru pod przebiegiem funkcji rozkładu przyjętego do ekstrapolacji, który został oszacowany przy użyciu pakietu *flexsurv*<sup>4</sup>. Horyzont dożywotni zdefiniowano jest jako punkt czasowy, w którym prawdopodobieństwo przeżycia ekstrapolowanej funkcji wyniosło 10%.

## 7.3.2 Wyniki

### Wyniki procesu analitycznego

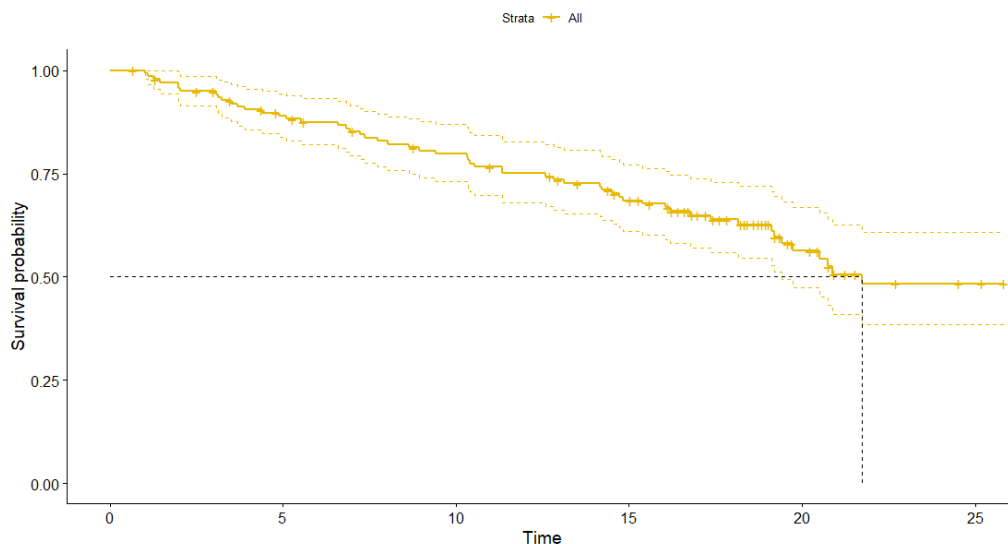
Podsumowaniem procesu analitycznego jest:

- oszacowana wartość RMST dla ramienia interwencji (*arm 0*) wraz z błędem standardowym (SE);
- krzywe przeżycia całkowitego (OS) Kaplana-Meiera wykreślone na podstawie zrekonstruowanych danych IPD wraz medianą OS oznaczoną przerywaną linią.

---

<sup>1</sup> Na Liu and J.Jack Lee (2020). *IPDfromKM: Map Digitized Survival Curves Back to Individual Patient Data*. R package version 0.1.10. <https://CRAN.R-project.org/package=IPDfromKM>

<sup>2</sup> <https://cran.r-project.org/web/packages/survminer/>



Rycina 3. Zrekonstruowane krzywe przeżycia Kaplana-Meiera (0.95 CI)

Tabela 12. Wartości RMST (w miesiącach) w horyzoncie rocznym.

	$\tau = 12$	0.95 LCI	0.95 UCI
RMST	10,49	0,27	11,01

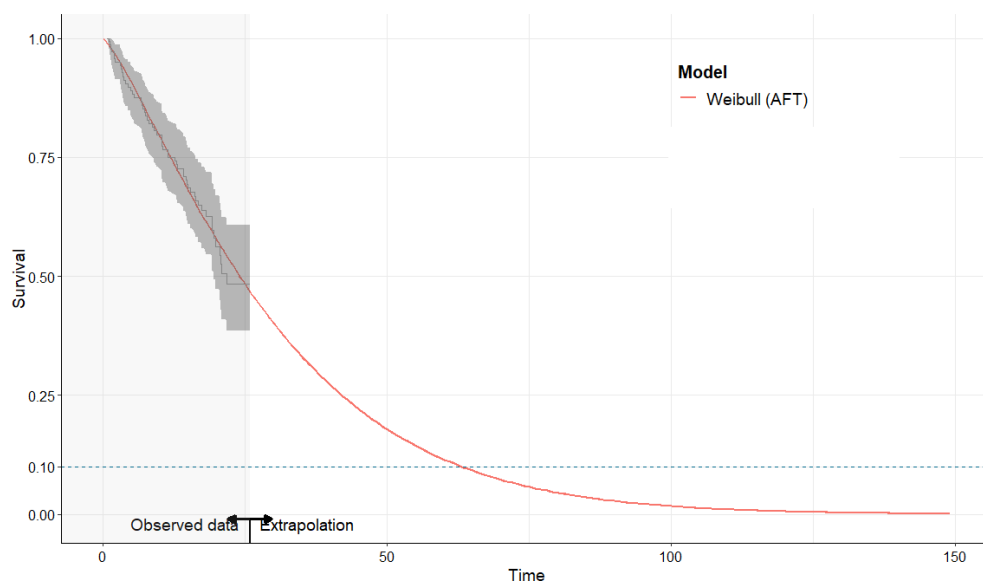
Tabela 13. Wartości RMST (w miesiącach) w horyzoncie badania

	$\tau = 25.84$	0.95 LCI	0.95UCI
RMST	18,78	0,76	20,26

Tabela 14. Wartości RMST (w miesiącach) w horyzoncie dożywotnim

	$\tau = 63$	0.95 LCI	0.95 UCI
RMST	27,88	24,11	31,28

Oszacowana wartość RMST dla porównania leku Abecma w horyzoncie dożywotnim wyniósł 27,88 mies. (tj. ok. 2,3 lata). Poniżej przedstawiono wykres ekstrapolacji funkcji przeżycia przy użyciu rozkładu Weibulla.



Rycina 4. Ekstrapolacja funkcji przeżycia przy użyciu rozkładu Weibulla

Źródło: Opracowanie własne na podstawie zrekonstruowanych danych IPD

---

## 7.4 Przegląd opublikowanych analiz HTA

Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej produktu leczniczego Abecma (idekabtagen wikleucel) we wskazaniu Produkt Abecma jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej trzy metody leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anty-CD38, i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia. przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 14.01.2022 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania analiz HTA nie odnaleziono publikacji dot. ocenianej technologii. Strategię wyszukiwania przedstawiono w załącznikach.

## 7.5 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Abecma (idekabtagen wikleucel) we wskazaniu Produkt Abecma jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej trzy metody leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anty-CD38, i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia. przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

**Tabela 15. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego**

Organizacja rok, kraj/region/zasięg, link	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
Haute Autorite de Sante Francja <a href="#">HAS 2021</a>	oporny / nawrotowy szpiczak mnogi	pozytywna	02.12.2021 r. udzielono pozwolenia na wcześniejszy dostęp dla zastrzeżonego produktu leczniczego ABECMA (idecabtagene vicleucel) z laboratorium CELGENE we wskazaniu „leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej trzy wcześniejsze leczenie, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anty-CD38, którego choroba postępowała podczas ostatniego leczenia”. Upoważnienie jest ważne przez okres 12 miesięcy od daty jego notyfikacji.
National Institute for Health and Care Excellence Anglia <a href="#">NICE 2021</a>	oporny / nawrotowy szpiczak mnogi	w trakcie	Brak informacji o dacie opublikowania oceny.
Gemeinsamer Bundesausschuss Niemcy <a href="#">GB 2021</a>	oporny / nawrotowy szpiczak mnogi	w trakcie	Przewidywany termin: 06.2022 r.
Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket Szwecja <a href="#">TLV 2021</a>	oporny / nawrotowy szpiczak mnogi	w trakcie	Brak informacji o dacie opublikowania oceny.
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health Kanada <a href="#">CADTH 2021</a>	oporny / nawrotowy szpiczak mnogi	negatywna	Komitet Ekspertów ds. Przeglądu (pERC) zaleca, aby nie refundować idekabtagenu wicleucel w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej 3 terapie, w tym lekiem immunomodulującym, inhibitorem proteasomu i przeciwciałem anty-CD38 i którzy są oporni na ostatnie leczenie.  pERC nie było w stanie określić, czy leczenie idekabtagenem wicleucel spełniłoby potrzeby pacjentów ze względu na ograniczenia projektu badania i analizy statystycznej. Dostępne były ograniczone dowody dotyczące długoterminowych skutków leczenia. Dowody pośrednie porównujące wyniki z KarMMA z danymi ze świata rzeczywistego sugerowały, że leczenie idekabtagenem wicleucel może wiązać się z poprawą wyników przeżycia, ORR i DOR. CADTH nie było w stanie oszacować opłacalności idekabtagenu wicleucel z powodu braku porównawczych informacji klinicznych i zakresu korzyści klinicznych przewidywanych wykraczających poza okres obserwacji badania.

#### Podsumowanie

W rekomendacji pozytywnej zaznaczono, że udzielono pozwolenia na wcześniejszy dostęp dla produktu Abecma, a upoważnienie jest ważne przez 12 miesięcy od daty jego notyfikacji. Kanadyjska agencja w swojej negatywnej rekomendacji zazaczyła, że ze względu na ograniczenia projektu badania i analizy statystycznej, komisja nie była w stanie określić, czy leczenie idekabtagenem wicleucel spełniłoby potrzeby pacjentów. Dodatkowo, CADTH nie było w stanie oszacować opłacalności idekabtagenu wicleucel z powodu braku porównawczych informacji klinicznych i zakresu korzyści klinicznych przewidywanych po okresie wykraczającym poza okres obserwacji badania.

### 7.6 Podsumowanie oceny ekonomicznej

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

Przeprowadzone analizy wskazują, że oszacowany łączny koszt terapii idekabtagenem wicleucel dla jednego pacjenta wynosi ok. 1,83 mln PLN. Zgodnie z ChPL Abecma, przed rozpoczęciem leczenia ide-cel, niezbędnym etapem jest przeprowadzenie przez 3 dni chemioterapii limfodeplecyjnej złożonej z cyklofosfamidu w dawce 300 mg/m<sup>2</sup> w podaniu dożylnym i fludarabiny w dawce 30 mg/m<sup>2</sup> w podaniu dożylnym. Oszacowany koszt schematu chemioterapii limfodeplecyjnej jest nieznacznym w porównaniu do oszacowanego kosztu terapii idekabtagenem wicleucel..

---

## 8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

### 8.1 Niepewność metodyki materiału dowodowego

Na podstawie raportu EMA zidentyfikowano następujące ograniczenia jakości badania rejestracyjnego:

- badanie jednoramienne bez równoczesnego ramienia kontrolnego;
- badanie prowadzone metodą otwartej próby;
- niewielka liczba pacjentów biorących udział w badaniu;
- krótki okres obserwacji;
- populacja pacjentów włączonych do badania niejednorodna pod względem historii leczenia;
- populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów z R/R MM w warunkach rzeczywistych;
- niepewność co do występowania potencjalnego efektu przeniesienia u pacjentów poddanych terapii pomostowej;
- niepewność dotycząca wiarygodnego ustalenia rzeczywistej wielkości efektu leczenia i przełożenia obserwowanych odpowiedzi na długoterminową korzyść w zakresie OS;
- ograniczone dane dotyczące pacjentów mniej opornych na leczenie, tj. tylko 16,4% (n=23) było mono lub podwójnie opornych. Większa dostępność i korzyści z opcji SoC (ang. Standard of Care, standardowa opieka), u mniej opornych pacjentów, wprowadza niepewność co do rzeczywistej wielkości efektu;
- ograniczone dane wskazujące na skuteczność dla najmniejszej dawki zastosowanej w badaniu ( $150 \times 10^6$  CAR+ kom. T), w związku z niemożliwością stwierdzenia pozytywnego stosunku korzyści do ryzyka, ten poziom dawki limfocytów T został wykluczony jako zarejestrowana dawka leku;
- do oceny bezpieczeństwa uwzględniono dane od niewielkiej liczby pacjentów (N=184), a większość objętych badaniem to osoby w wieku poniżej 65 lat, co oznacza, że ocena bezpieczeństwa populacji docelowej ze szpiczakiem mnogim opiera się na bardzo niewielu uczestnikach. Na podstawie liczby narażonych osób wykryto tylko typowe AE.

Ze względu na braki w danych klinicznych, złożony wniosek o pełne dopuszczenie do obrotu nie został uznany za wyczerpujący. Z tego względu wnioskodawca złożył wniosek o warunkowe dopuszczenie do obrotu.

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

Według danych przedstawionych w EPAR Abecma spośród wszystkich pacjentów leczonych produktem Abecma w trakcie badania KarMMa-2, rasy kaukaskiej było 113 ze 140 (80,7 %) uczestników. Badania nie były przeprowadzane na terenie Polski (ośrodki badawcze znajdowały się na terenie Belgii, Francji, Hiszpanii, Niemiec, Włoch, Japonii i Stanów Zjednoczonych).

### 8.3 Niepewność dodatkowych danych

Nie dotyczy

### 8.4 Niepewność założeń modelu ekonomicznego

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

### 8.5 Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

Nie dotyczy.

### 8.6 Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

Niepewność wnioskowania dotyczy głównie ograniczeń analizy klinicznej, ze względu na to, że opiera się na dowodach z niewielkiego badania otwartego z niejednorodną populacją pacjentów pod względem historii leczenia. Na podstawie raportu EMA zidentyfikowano ograniczenia jakości badania rejestracyjnego:

- badanie rejestracyjne było otwartym badaniem bez równoczesnego ramienia kontrolnego;

- niewielka liczba pacjentów biorących udział w badaniu;
- krótki okres obserwacji, w szczególności w kontekście przeżycia całkowitego, ale także w ocenie długotrwałego bezpieczeństwa;
- niepewność dotycząca wiarygodnego ustalenia rzeczywistej wielkości efektu leczenia i przełożenia obserwowanych odpowiedzi na długoterminowa korzyść w OS;
- populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów z R/R MM w warunkach rzeczywistych;
- niepewność co do występowania potencjalnego efektu przeniesienia u pacjentów poddanych terapii pomostowej;
- ograniczone dane dotyczące pacjentów mniej opornych na leczenie, tj. tylko 16,4% (n=23) było mono lub podwójnie opornych. Większa dostępność i korzyści z opcji SoC (ang. Standard of Care, standardowa opieka), u tych mniej opornych pacjentów, wprowadza niepewność co do rzeczywistej wielkości efektu;
- ograniczone dane wskazujące na skuteczność mogą być znacznie zmniejszona dla najmniejszej dawki ( $150 \times 10^6$  CAR+ kom. T), w związku z niemożliwością stwierdzenia pozytywnego stosunku korzyści do ryzyka, ten poziom dawki limfocytów T został wykluczony jako zarejestrowany do zastosowania.
- ze względu na braki w danych klinicznych, złożony wniosek o pełne dopuszczenie do obrotu nie został uznany za wyczerpujący. Z tego względu wnioskodawca złożył wniosek o warunkowe dopuszczenie do obrotu.
- do oceny bezpieczeństwa uwzględniono dane od niewielkiej liczby pacjentów (N=184), a większość objętych badaniem to osoby w wieku poniżej 65 lat, co oznacza, że ocena bezpieczeństwa populacji docelowej ze szpiczakiem mnogim opiera się na bardzo niewielu uczestnikach. Na podstawie liczby narażonych osób wykryto tylko typowe AE.



---

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

### 9.1. Populacja docelowa

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym: dorośli pacjenci z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej trzy metody leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anty-CD38, i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia.

### 9.2. Wskaźniki oceny efektywności

- Całkowity czas przeżycia (ang. overall survival, OS), definiowany jako czas od podania infuzji do czasu śmierci z jakiegokolwiek przyczyny, wśród pacjentów zakwalifikowanych do leczenia i poddanych leukaferizie.
- Przeżycie bez progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS), definiowane jako czas od podania infuzji do czasu udokumentowanej progresji choroby zgodnie z międzynarodowymi kryteriami oceny odpowiedzi wg IMWG\* (ang. International Myeloma Working Group) lub śmierci z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności co wystąpi jako pierwsze, wśród pacjentów zakwalifikowanych do leczenia i poddanych leukaferizie.
- Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. objective response rate, ORR), definiowany jako odsetek pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź częściową (ang. partial response, PR) lub lepszą odpowiedź, tj. przekonującą odpowiedź całkowitą (ang. stringent complete response, sCR) + odpowiedź całkowitą (ang. complete response, CR) + bardzo dobrą odpowiedź częściową (ang. very good partial response, VGPR) + PR, zgodnie z międzynarodowymi kryteriami oceny odpowiedzi wg IMWG\*, wśród pacjentów zakwalifikowanych do leczenia i poddanych leukaferizie.

\*Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2016;17:e328-e46.

### 9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne

- Mediana OS: 21,4 mies. (95%CI: 19,3; NE) dla mediany okresu obserwacji wynoszącej ok. 17,0 mies.
- Mediana PFS: 8,3 mies. (95%CI: 6,7; 12,0) dla mediany okresu obserwacji wynoszącej ok. 15,1 mies.
- ORR: 67,1% (95%CI: 59,4; 74,9) dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 15,4 mies.

## 10. PIŚMIENICTWO

Badania pierwotne i wtórne	
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
GB-A	Gemeinsamer Bundesausschuss <a href="https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/781/">https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/781/</a> [dostęp: 14.01.2022 r.]
HAS 2021	Haute Autorité de santé <a href="https://www.has-sante.fr/jcms/p_3303102/fr/abecma-idecabtagene-vicleucel-mylome-multiple">https://www.has-sante.fr/jcms/p_3303102/fr/abecma-idecabtagene-vicleucel-mylome-multiple</a> [dostęp: 14.01.2022 r.]
PTOK 2020	Warzocha K, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Szpiczak plazmocytowy. PTOK 2020 <a href="http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.9.%20Szpiczak_plazmocytowy_200520.pdf">http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.9.%20Szpiczak_plazmocytowy_200520.pdf</a> [dostęp: 04.01.2022 r.]
NCCN 2021	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Multiple Myeloma, version 1.2022, <a href="https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&amp;id=1445">https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&amp;id=1445</a> [dostęp: 30.12.2021 r.]
NICE 2021	National Institute for Health and Care Excellence <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10672">https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10672</a> [dostęp: 14.01.2021 r.]
IMWG 2021	Philippe Moreau, Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group, IMWG 2021 <a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204520307567">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204520307567</a> [dostęp: 30.12.2021 r.]
PGSz 2021	Krzysztof Giannopoulos, Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozy oraz innych dyskrazji plazmocytozy na rok 2021 <a href="http://szpiczak.org/wp-content/uploads/aktualnosci/2021/ZALECENIA-2021-PGSZ.pdf">http://szpiczak.org/wp-content/uploads/aktualnosci/2021/ZALECENIA-2021-PGSZ.pdf</a> [dostęp: 04.01.2022 r.]
TLV	Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket <a href="https://www.tlv.se/lakemedel/kliniklakemedelsuppdraget/pagaende-halsoekonomiska-bedomningar.html">https://www.tlv.se/lakemedel/kliniklakemedelsuppdraget/pagaende-halsoekonomiska-bedomningar.html</a> [dostęp: 14.01.2022 r.]
CADTH 2021	CADTH Reimbursement Recommendation. November 2021 <a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/PG0240%20Abecma%20-%20CADTH%20Final.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/PG0240%20Abecma%20-%20CADTH%20Final.pdf</a> [dostęp: 21.01.2022 r.]
EHA-ESMO 2021	Meletios A. Dimopoulos, Multiple Myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up, EHA-ESMO 2021 <a href="https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2820%2943169-2">https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2820%2943169-2</a> [dostęp: 30.12.2021 r.]
Pozostałe publikacje	
Szczekliak 2021	Interna Szczekliaka 2021, pod red. Gajewski P., Nowotwory limfoproliferacyjne – Szpiczak plazmocytowy, Medycyna Praktyczna, Kraków 2021, s. 1911-1918.
OT.4231.43.2021	Analiza weryfikacyjna Agencji – wniosek o objęcie refundacją leku Sarclisa (izatuksymab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD-10 C90.0) z zastosowaniem izatuksymabu”. Data ukończenia raportu: 18.11.2021 r. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/131/AWA/2021%2011%2018%20WOT%20AWA%20Sarclisa%20raport%20BIP_REOPTR.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/131/AWA/2021%2011%2018%20WOT%20AWA%20Sarclisa%20raport%20BIP_REOPTR.pdf</a> [dostęp: 29.12.2021 r.]
EPAR Abecma	EPAR Public Assessment Report. First published: 25.08.2021 r. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/abecma-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/abecma-epar-public-assessment-report_en.pdf</a> [dostęp: 12.01.2022 r.]
ChPL Abecma	Charakterystyka Produktu Leczniczego Abecma <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abecma-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abecma-epar-product-information_pl.pdf</a> [dostęp: 12.01.2022 r.]

## ZAŁĄCZNIKI

- 1) Stan kliniczny – EPAR
- 2) Horizon Scanning Abecma
- 3) Strategia wyszukiwania w bazach medycznych
- 4) Strategia wyszukiwania analiz HTA