



## **Carvykti (ciltakabtagen autoleucel)**

we wskazaniu:

do leczenia dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej trzy metody leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38 i u których stwierdza się progresję choroby w trakcie ostatniej metody leczenia

**Opracowanie analityczne**

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

Nr: 6/2023

Data ukończenia: 10.03.2023

# SPIS TREŚCI

<b>SPIS TREŚCI</b> .....	<b>2</b>
<b>Wykaz Skróków</b> .....	<b>5</b>
<b>1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE</b> .....	<b>7</b>
1.1 Przedmiot analizy.....	7
1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	7
1.3 Ocena populacji docelowej.....	8
1.4 Ocena jakości dowodów naukowych.....	8
1.5 Ocena siły interwencji.....	9
1.6 Ocena ekonomiczna.....	9
1.7 Ocena niepewności wnioskowania.....	10
<b>2 PRZEDMIOT ANALIZY</b> .....	<b>11</b>
2.1 Informacje podstawowe.....	11
2.2 Szczegółowe warunki stosowania.....	12
2.2.1. Przeciwwskazania.....	12
2.2.2. Diagnostyka.....	12
<b>3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ</b> .....	<b>14</b>
3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego.....	14
3.1.1 Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY).....	14
3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne.....	16
3.1.3. Kryteria populacji docelowej.....	17
3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	19
3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT.....	23
3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.....	24
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych .	24
3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce. ....	26
3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	26
3.6 Horizon scanning.....	29
<b>4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ</b> .....	<b>30</b>
4.1 Szacowanie wielkości populacji.....	30
4.1.1. Opis metodyki.....	30
4.1.2. Wyniki oszacowań.....	31
4.2 Podsumowanie szacowania populacji.....	31
<b>5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH</b> .....	<b>32</b>
5.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	32
5.2 Opis badań.....	33
5.3 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii.....	37
5.4 Ocena jakości badań.....	40
5.4.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE.....	40

5.4.2.	Opis komparatora.....	41
5.4.3.	Opis punktów końcowych .....	41
5.4.4.	Ocena innych elementów jakości badania.....	42
5.4.5.	Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania .....	42
5.4.6.	Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania.....	42
5.5	Podsumowanie jakości materiału dowodowego .....	42
<b>6</b>	<b>OCENA SIŁY INTERWENCJI.....</b>	<b>43</b>
6.1	Charakterystyka badania .....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
6.2	Ocena skuteczności klinicznej .....	43
6.3	Ocena bezpieczeństwa stosowania .....	47
6.4	Podsumowanie siły interwencji .....	51
<b>7</b>	<b>OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI .....</b>	<b>54</b>
7.1	Dane wejściowe do modelu .....	54
7.2	Oszacowanie kosztów terapii i komparatora.....	54
7.2.1.	Założenia .....	54
7.2.2.	Dane wejściowe .....	54
7.2.3.	Wyniki .....	54
7.3.	Model farmakoekonomiczny .....	54
7.3.1.	Założenia .....	54
7.3.2.	Dane wejściowe .....	55
7.3.3.	Wyniki .....	56
7.4.	Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	58
7.5.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych .....	60
<b>8.</b>	<b>OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA .....</b>	<b>64</b>
8.1.	Niepewność metodyki materiału dowodowego .....	64
8.2.	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich ( <i>transferability</i> ) .....	64
8.3.	Niepewność dodatkowych danych.....	64
8.4.	Niepewność założeń modelu ekonomicznego .....	64
8.5.	Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego .....	64
8.6.	Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania.....	64
<b>9.</b>	<b>ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH.....</b>	<b>65</b>
9.1.	Populacja docelowa .....	65
9.2.	Wskaźniki oceny efektywności.....	65
9.3.	Oczekiwane korzyści zdrowotne .....	65
<b>10.</b>	<b>PIŚMIENNICTWO .....</b>	<b>66</b>
<b>11.</b>	<b>ZAŁĄCZNIKI .....</b>	<b>68</b>
11.1.	EPAR CARVYKTI – wybrane fragmenty.....	68
11.2.	Strategie wyszukiwania .....	69
11.3.	Diagram selekcji publikacji .....	70

11.4. Strategia wyszukiwania analiz HTA .....	70
11.5. Diagram selekcji analiz HTA .....	71

## Wykaz Skrótów

<b>ATC</b>	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (ang. <i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification System</i> )
<b>allo-HSCT</b>	allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych (ang. <i>Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant</i> )
<b>auto-HSCT</b>	autologiczny przeszczep komórek macierzystych (ang. <i>Autologous Stem Cell Transplantation</i> )
<b>BCL2</b>	(ang. <i>B-cell lymphoma 2</i> )
<b>BCMA</b>	(ang. <i>B-cell Maturation Antygen</i> )
<b>CAR-T</b>	limfocyty z chimerowym receptorem antygenowym (ang. <i>Chimeric Antigen Receptor T</i> )
<b>cCR</b>	(ang. <i>Stringent Complete Response</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>CR</b>	odpowiedź całkowita (ang. <i>Complete Response</i> )
<b>CRS</b>	zespół uwalniania cytokin (ang. <i>Cytokine Release Syndrome</i> )
<b>DALY</b>	lata życia skorygowane niesprawnością (ang. <i>Disability Adjusted Life-Years</i> )
<b>DoR</b>	czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>Duration of Response</i> )
<b>ECOG</b>	(ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EORTC QLQ-C30</b>	(ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core30 item</i> )
<b>EORTC QLQ-MY20</b>	(ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module</i> )
<b>EPAR</b>	(ang. <i>European Public Assessment Report</i> )
<b>ESMO</b>	(ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> )
<b>EQ-5D-5L</b>	(ang. <i>EuroQol Five Dimension Five Level Questionnaire</i> )
<b>FAERS</b>	(ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i> )
<b>GBD</b>	globalne obciążenie chorobami (ang. <i>Global Burden of Disease</i> )
<b>Hb</b>	hemoglobina
<b>HBV</b>	wirus zapalenia wątroby typu B (ang. <i>hepatitis B virus</i> )
<b>HDMel</b>	(ang. <i>High Dose Melphalan</i> )
<b>HLH</b>	limfohistiocytoza hemofagocytarna (ang. <i>Haemophagocytic Lymphohistiocytosis</i> )
<b>HRQoL</b>	Jakość życia zależna od zdrowia(ang. <i>Health-Related Quality of Life</i> )
<b>ICANS</b>	zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ang. <i>Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome</i> )
<b>IMiD</b>	(ang. <i>Immunomodulatory Imide Drug</i> )
<b>IMWG</b>	(ang. <i>International Myeloma Working Group</i> )
<b>IP</b>	inhibitor proteasomu
<b>IRC</b>	Niezależna Komisja ds. Odpowiedzi (ang. <i>Independent Response Committe</i> )
<b>KE</b>	Komisja Europejska
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów

<b>LYG</b>	zyskane lata życia (ang. <i>Life Years gained</i> )
<b>MedDRA</b>	słownik medyczny dla celów rejestracyjnych (ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> )
<b>mITT</b>	(ang. <i>modified Intention To Treat</i> )
<b>MM</b>	szpiczak mnogi (ang. <i>Multiple Myeloma</i> )
<b>MR/MRI</b>	rezonans magnetyczny (ang. <i>Magnetic Resonance/ Magnetic Resonance Imaging</i> )
<b>MRD</b>	minimalna choroba resztkowa (ang. <i>Minimal Residual Disease</i> )
<b>NBP</b>	Narodowy Bank Polski
<b>NCCN</b>	(ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> )
<b>NICE</b>	Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> )
<b>ORR</b>	ogólny odsetek odpowiedzi (ang. <i>Overall Response Rate</i> )
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. <i>Overall Survival</i> )
<b>OUN</b>	ośrodkowy układ nerwowy
<b>PD</b>	(ang. <i>Progression of disease</i> )
<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>Progression-Free Survival</i> )
<b>PGIC</b>	ang. <i>Patient Global Impression of Change</i>
<b>PGIS</b>	ang. <i>Patient Global Impression of Severity</i>
<b>PGSz</b>	Polska Grupa Szpiczakowa
<b>PR</b>	częściowa odpowiedź (ang. <i>Partial Response</i> )
<b>PSURs</b>	okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic Safety Update Reports</i> )
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>QUALYG</b>	zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life Years Gained</i> )
<b>RMP</b>	Plan Zarządzania Ryzykiem (ang. <i>Risk Management Plan</i> )
<b>RRMM</b>	(ang. <i>Relapsed-Refractory Multiple Myeloma</i> )
<b>sFLC</b>	wolne lekkie łańcuchy w surowicy (ang. <i>serum Free Light Chains</i> )
<b>TEAE</b>	zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>Treatment Emergent Adverse Event</i> )
<b>TTR</b>	czas do odpowiedzi na leczenie (ang. <i>Time To Response</i> )
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>VGPR</b>	bardzo dobra odpowiedź częściowa (ang. <i>Very Good Partial Response</i> )
<b>XPO1</b>	eksportyna 1 (ang. <i>Exportin 1</i> )
<b>YLL</b>	utrcone lata życia (ang. <i>Years of Life Lost</i> )

# 1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

## 1.1 Przedmiot analizy

Produkt leczniczy CARVYKTI ( $3,2 \times 10^6$  -  $1,0 \times 10^8$  komórek, dyspersja do infuzji), którego substancją czynną jest ciltakabtagen autoleucel, przeznaczony jest do stosowania 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 u których stwierdza się progresję choroby w trakcie ostatniej metody leczenia.

CARVYKTI został zakwalifikowany do grupy L01XL05 – leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, przeciwnowotworowa terapia komórkowa i genowa. Posiada status leku sierocego. Został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej w ramach procedury „dopuszczenia warunkowego” 25.05.2022 r.

Produkt leczniczy jest podawany jako jednorazowy wlew. Dawka docelowa wynosi  $0,75 \times 10^6$  CAR-dodatnich żywożywnych limfocytów T na kg masy ciała (nie przekraczając  $1,0 \times 10^8$  CAR-dodatnich żywożywnych limfocytów T). Pacjenci o masie ciała 100 kg i mniejszej:  $0,5 - 1,0 \times 10^6$  CAR-dodatnich żywożywnych limfocytów T na kg masy ciała. Pacjenci o masie ciała powyżej 100 kg:  $0,5 - 1,0 \times 10^8$  CAR-dodatnich żywożywnych limfocytów T (niezależnie od masy ciała).

Przeciwwskazaniem do stosowania jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą - Kriostor CS5 (zawiera dimetylosulfotlenek). Należy wziąć również pod uwagę przeciwwskazania do stosowania chemioterapii limfodeplecyjnej i terapii wspomagającej.

Nie zaleca się stosowania tego leku u kobiet w ciąży i w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji.

## 1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

### Zdefiniowanie stanu klinicznego

Produkt leczniczy CARVYKTI przeznaczony jest do leczenia dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej trzy metody leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38 i u których stwierdza się progresję choroby w trakcie ostatniej metody leczenia.

ICD-10: C90.0 Szpiczak mnogi

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

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

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

Obciążenie chorobowe w Polsce w 2019 roku wynosiło:

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

W tym:

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

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

### Wytyczne praktyki klinicznej

Spośród odnalezionych i przeanalizowanych wytycznych klinicznych tylko rekomendacje NCCN i PGSz zostały opublikowane po dacie rejestracji ocenianego leku i uwzględniają zastosowanie występującej w nim substancji czynnej. Wytyczne PGSz rekomendują zastosowanie cilta-cel u pacjentów leczonych więcej niż trzema liniami leczenia. Wytyczne NCCN zalecają zastosowanie ocenianego leku w przypadku niepowodzenia

4 wcześniejszych terapii u pacjentów, których choroba jest oporna na co najmniej dwa inhibitory proteasomu, co najmniej dwa środki immunomodulujące i przeciwciało monoklonalne anti-CD38.

### **Wcześniejsze oceny Agencji**

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

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

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

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

Przewidywane lata życia dla populacji generalnej wyniosły 20,92. Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii wyniosłyby 19,00. Zyskane lata życia związane z zastosowaniem ocenianej interwencji wyniosłyby 1,92, co stanowi 9% zyskanych lat życia w stosunku do przewidywanego przeżycia populacji generalnej.

## **1.3 Ocena populacji docelowej**

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

Ze względu na jednorazowe podanie leku w kolejnych latach nie nastąpi kumulacja pacjentów i w okresie stabilnym docelowa populacja wyniesie około 100 (90 – 110) leczonych osób rocznie.

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

## **1.4 Ocena jakości dowodów naukowych**

Zidentyfikowano 1 badanie rejestracyjne dla produktu leczniczego CARVYKTI w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej trzy metody leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38 i u których stwierdza się progresję choroby w trakcie ostatniej metody leczenia. Było to badanie jednoramienna, wielośrodkowe, otwarte badanie kliniczne fazy 1b/2.

Jakość badania oceniono na wysoką ocenę (7/8 dla badania MMY2001) na podstawie skali NICE dla badań jednoramiennych.

Do ograniczeń wynikających z metodyki i jakości badania należą:

- Badanie jednoramienne, bez komparatora, prowadzone metodą otwartej próby, badanie I/II fazy;
- Stosunkowo niewielka liczba pacjentów biorących udział w badaniu (tj. poniżej 100);
- Populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów RRMM w warunkach rzeczywistych;
- Badana populacja była młodsza niż można by się spodziewać w przypadku ciężko leczonych pacjentów z opornym/nawrotowym szpiczakiem mnogim, co wprowadza pewną niepewność co do rzeczywistej wielkości efektu w praktyce klinicznej.

Istnieje niepewność związana z brakiem bezpośredniego porównania ocenianej technologii do innych opcji terapeutycznych. Brak grupy kontrolnej powoduje, że wnioskowanie o istnieniu korzyści klinicznych ocenianego leczenia jest obciążone znaczną niepewnością i uniemożliwia ich ilościowe określenie bez odniesienia do danych



historycznych lub porównania z naturalnym przebiegiem choroby, jednak metody te również nie pozwalają na uzyskanie dowodów o jakości porównywalnej z randomizowanym badaniem kontrolowanym.

## 1.5 Ocena siły interwencji

W momencie odcięcia danych (11.02.2021 r.) mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta. W dniu odcięcia danych oszacowano, że wskaźnik bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (VGPR) lub lepszej wyniósł 94,8% wśród pacjentów, którym podano lek cilta-cel. Przy medianie obserwacji wynoszącej 18,0 miesięcy, mediana czasu trwania odpowiedzi (DoR) wyniosła 21,8 miesięcy (95% CI: 21,8 miesięcy, nie oszacowano [NE]) w momencie klinicznego odcięcia. Mediana czasu do pierwszej odpowiedzi wynosiła 0,95 miesiąca (zakres: 0,9 do 10,7 miesiąca). Po dwunastu miesiącach od infuzji cilta-cel 76,3% uczestników (95% CI: 66,5% do 83,6%) pozostawało wolnych od progresji. ORR dla 113 dla osób włączonych do badania (w tym 16 uczestników, którzy nie otrzymali wlewu cilta-celu) wyniósł 84,1%, przy wskaźniku sCR wynoszącym 69,0%.

U wszystkich uczestników, który otrzymali cilta-cel, wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane. U wszystkich pacjentów wystąpiło jedno lub więcej zdarzeń niepożądanych stopnia 3. lub 4.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi produktu CARVYKTI ( $\geq 20\%$ ) były: neutropenia (91%), CRS (88%), gorączka (88%), małopłytkowość (73%), niedokrwistość (72%), leukopenia (54%), limfopenia (45%), bóle mięśniowo-szkieletowe (43%), niedociśnienie (41%), zmęczenie (40%), podwyższenie aktywności aminotransferaz (37%), zakażenie górnych dróg oddechowych (32%), biegunka (28%), hipokalcemia (27%), hipofosfatemia (26%), nudności (26%), ból głowy (25%), kaszel (25%), tachykardia (23%), dreszcze (23%), encefalopatia (22%), zmniejszenie apetytu (22%), obrzęki (22%) i hipokaliemia (20%).

Od początku badania do aktualizacji bezpieczeństwa klinicznego zmarło 21 uczestników badania (21,6%), 7 przypadków śmierci przypisano do powikłań klinicznych.

## 1.6 Ocena ekonomiczna

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

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

W obliczeniach przyjęto cenę udostępnioną na stronie drugs.com, tj. 465 000 USD.

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

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

- w wariancie optymistycznym: 4,35 LYG (górną granicę 95% CI);
- w wariancie oczekiwanym: 1,92 LYG;
- w wariancie pesymistycznym: 1,22 LYG (dolną granicę 95% CI).

Oszacowany koszt uzyskania spodziewanego efektu zdrowotnego, odpowiadającemu oszacowanej wartości oczekiwanej PFS (1,92) wyniósł ok. 2,1 mln PLN.

Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER w horyzoncie dożywotnym wyniósł ok. 2,1 mln PLN/LYG, przekraczając próg opłacalności kosztowej ponad 12,4 razy (9% ceny efektywne kosztowo).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono dla różnych wariantów inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów. ICER zależny od zmiany kosztów dla stałego oczekiwanego efektu zdrowotnego mieścił się w zakresie ok. 1,7 – 2,6 mln PLN/LYG w horyzoncie dożywotnym i przekraczał aktualny próg efektywności kosztowej o ok. 10 – 15 razy.

ICER zależny od zmiany efektów zdrowotnych przy założeniu stałego oczekiwanego kosztu mieścił się w zakresie ok. 940 tys.– 3,3 mln PLN/LYG w horyzoncie dożywotnym (próg przekroczony ok. 5 – 19 razy).

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

Dla produktu leczniczego Pepaxti, oszacowany przez AOTMiT roczny koszt terapii wyniósł [REDACTED]

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

### **Zagraniczne rekomendacje refundacyjne oraz analizy HTA**

W wyniku wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 6 postępowań refundacyjnych, które są w trakcie procedowania (Wielka Brytania, Szkocja, Irlandia, Kanada, Holandia, Szwecja). Walia odstąpiła od oceny ze względu na ocenę NICE. W pozytywnej warunkowej francuskiej rekomendacji wskazano warunkowe kryteria objęcia refundacją, tzn. lek CARVYKTI jest dopuszczony do wcześniejszego obrotu tylko dla pacjentów, u których wyczerpano wszystkie inne opcje terapeutyczne.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono analiz ekonomicznych zagranicznych agencji i organizacji HTA. Odnaleziono 5 publikacji w bazie Medline (przez PubMed). Do przeglądu systematycznego włączono jedną analizę porównawczą.

Odnaleziona analiza dotyczyła wpływu na budżet w USA. Przedmiotem analizy było porównanie dwóch terapii genowych, tj. ciltakabtagen autoleucel (cilta-cel) i idekabtagen wikleucel (ide-cel). Porównania dokonano w rocznym horyzoncie leczenia. Terapie są stosowane w takim samym wskazaniu. Po uwzględnieniu odpowiednich założeń, oszacowano, że w milionowej populacji 22 osoby chorują na RRMM i kwalifikują się do leczenia cilta-cel lub ide-cel. Po uwzględnieniu wszystkich ograniczeń oraz danych, oszacowano roczny koszt dla płatnika w USA dla leku ide-cel, który wynosi 14 256 545 \$, natomiast koszt leczenia lekiem cilta-cel 12 441 756 \$. Oszacowano, że terapia cilta-cel pozwala na zaoszczędzenie 1,8 mln dolarów amerykańskiemu płatnikowi, w porównaniu do terapii lekiem ide-cel.

## **1.7 Ocena niepewności wnioskowania**

Produkt leczniczy CARVYKTI został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści klinicznej ze stosowania tego produktu leczniczego. Zidentyfikowane niepewności dotyczyły głównie badania rejestracyjnego, w tym: braku grupy kontrolnej uniemożliwiającej porównanie ocenianej terapii do innych alternatywnych opcji leczenia, braku długoterminowych danych dotyczących skuteczności ocenianego leku, małej grupy badanej.

Dodatkowo możliwe jest niedoszacowanie populacji kwalifikujących się do leczenia produktem CARVYKTI.

## 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>	CARVYKTI 3,2 × 10 <sup>6</sup> - 1,0 × 10 <sup>8</sup> komórek, dyspersja do infuzji, EAN: 05413868121568
<b>Substancja czynna</b>	ciltakabtagen autoleucel
<b>Oceniane wskazanie</b>	Do leczenia dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej trzy metody leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38 i u których stwierdza się progresję choroby w trakcie ostatniej metody leczenia. Kod ICD-10: C90.0 – Szpiczak mnogi
<b>Kryteria diagnostyczne</b>	Potwierdzenie rozpoznania oraz weryfikacja wcześniejszych linii leczenia.
<b>Pozostałe zarejestrowane wskazania</b>	brak
<b>Dawkowanie</b>	Pojedyncza dawka do infuzji, zawierająca dyspersję CAR-dodatnich żywotnych limfocytów T w jednym worku infuzyjnym. Dawka docelowa wynosi 0,75 × 10 <sup>6</sup> CAR-dodatnich żywotnych limfocytów T na kg masy ciała (nie przekraczając 1,0 × 10 <sup>8</sup> CAR-dodatnich żywotnych limfocytów T). Pacjenci o masie ciała 100 kg i mniejszej: 0,5 - 1,0 × 10 <sup>6</sup> CAR-dodatnich żywotnych limfocytów T na kg masy ciała. Pacjenci o masie ciała powyżej 100 kg: 0,5 - 1,0 × 10 <sup>8</sup> CAR-dodatnich żywotnych limfocytów T (niezależnie od masy ciała).
<b>Droga podania</b>	infuzja dożylna
<b>Mechanizm działania</b>	CARVYKTI to ukierunkowana na BCMA, genetycznie zmodyfikowana autologiczna immunoterapia limfocytami T, która polega na przeprogramowaniu własnych limfocytów T pacjenta za pomocą transgenu kodującego chimeryczny receptor antygenowy (CAR), który identyfikuje i eliminuje komórki wykazujące ekspresję BCMA. BCMA ulega ekspresji przede wszystkim na powierzchni komórek linii B szpiczaka mnogiego, a także komórek B i komórek plazmatycznych w późnym stadium rozwoju. Białko CAR w produkcie CARVYKTI zawiera dwie pojedyncze domeny przeciwciał ukierunkowanych na BCMA, zaprojektowane tak, aby zapewnić wysoką reaktywność przeciwko ludzkiej BCMA, domenę kostymulacyjną 4-1BB i cytoplazmatyczną domenę sygnalizacji CD3-zeta (CD3ζ). Po związaniu się z komórkami wykazującymi ekspresję BCMA, CAR promuje aktywację limfocytów T, ekspansję i eliminację komórek docelowych.
<b>Grupa ATC</b>	L01XL05 - leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, przeciwnowotworowa terapia komórkowa i genowa
<b>Status leku sierocego</b>	Tak Decyzja wykonawcza KE z dnia 28.02.2020 r. na mocy rozporządzenia (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady (C(2020)1305 (final)); UE/3/20/2252
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Dopuszczony do obrotu w ramach tzw. procedury „dopuszczenia warunkowego”. Europejska Agencja Leków dokona przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym co najmniej raz w roku i w razie konieczności treść ChPL zostanie zaktualizowana. Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego lek CARVYKTI jest oznaczony symbolem czarnego trójkąta, co oznacza konieczność okresowego raportowania danych o bezpieczeństwie jego stosowania.
<b>Data dopuszczenia do obrotu</b>	25.05.2022 r. CARVYKTI 3,2 × 10 <sup>6</sup> - 1,0 × 10 <sup>8</sup> komórek, dyspersja do infuzji – EU/1/22/1648/001
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie ChPL, CARVYKTI, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/carvykti-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/carvykti-epar-product-information_pl.pdf) [data dostępu: 14.09.2022], EPAR Carvykti [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/carvykti-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/carvykti-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp 14.09.2022].

## 2.2 Szczegółowe warunki stosowania

CARVYKTI 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 u których stwierdza się progresję choroby w trakcie ostatniej metody leczenia.

### 2.2.1. Przeciwwskazania

Zgodnie z CHPL CARVYKTI przeciwwskazaniem do stosowania jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą - Kriostor CS5 (zawiera dimetylosulfotlenek). Należy wziąć również pod uwagę przeciwwskazania do stosowania chemioterapii limfodeplecyjnej i terapii wspomagającej.

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania produktu CARVYKTI u kobiet w ciąży. Z tego względu nie zaleca się produktu CARVYKTI kobietom w ciąży lub kobietom w wieku rozrodczym niestosującym antykoncepcji.

### 2.2.2. Diagnostyka

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

#### 2.2.1.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

- morfologia krwi;
- pomiar ciśnienia tętniczego krwi;
- badania pod kątem objawów niepożądanych po terapii pomostowej i chemioterapii limfodeplecyjnej (kardiotoksyczność i toksyczność płucna) stanowiących przeciwwskazanie do podania CARVYKTI;
- monitorowanie pacjentów pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia;
- badania przedmiotowe i podmiotowe stanu nowotworu;
- wykonanie testu ciążowego u kobiet w wieku rozrodczym;
- wywiad w kierunku szczepień.

*Komentarz od analityków:*

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

- *badania przesiewowe w kierunku HBV, HCV, HIV oraz innych czynników zakaźnych;*
- *wykluczenie aktywnego lub wcześniejszego zajęcia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) oraz obserwacja ewentualnych klinicznych objawów zajęcia opon mózgowo-rdzeniowych przez szpiczaka mnogiego (wg. kryteriów wykluczenia badania rejestracyjnego produktu CARVYKTI) – skuteczność i bezpieczeństwo leku nie było oceniane w tej populacji.*

#### 2.2.1.2 Monitorowanie

Monitorowanie po zakończeniu infuzji:

- pacjenci powinni być monitorowani codziennie przez 14 dni po infuzji w specjalistycznym ośrodku klinicznym, a następnie okresowo przez dodatkowe 2 tygodnie pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zespołu uwalniania cytokin, (ang. *Cytokine Release Syndrome*, CRS), zdarzeń neurologicznych i innych działań toksycznych. Pacjentów należy poinstruować, aby pozostawali w pobliżu specjalistycznego ośrodka klinicznego przez co najmniej 4 tygodnie po infuzji;
- pacjenci z nieprawidłową czynnością nerek, wątroby, płuc lub serca, są prawdopodobnie bardziej podatni na konsekwencje działań niepożądanych leku – wymagane monitorowanie pracy nerek, wątroby, płuc i serca;
- pacjenci powinni być ściśle monitorowani pod kątem objawów CRS, w tym gorączki, dreszczy, niedociśnienia, niedotlenienia i zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych;
- należy rozważyć ocenę pod kątem HLH (limfohistiocytoza hemofagocytarna ang. *haemophagocytic lymphohistiocytosis*) u pacjentów z ciężkim lub niereagującym na leczenie CRS;
- pacjenci powinni być monitorowani pod kątem objawów przedmiotowych lub podmiotowych ICANS (ang. *Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome* – zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego) przez cztery tygodnie po infuzji – pacjenci z czynną

lub występującą w przeszłości istotną chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN) wymagają szczególnej uwagi.

Dodatkowo:

- kontrola morfologii krwi;
- pomiar ciśnienia tętniczego krwi;
- kontrola stężenia immunoglobulin po zakończeniu leczenia i ewentualne leczenie zgodnie ze standardowymi wytycznymi, w tym stosowanie substytucji immunoglobulin;
- monitorowanie pod kątem objawów zakażenia, profilaktyczne leki przeciw drobnoustrojom powinny być podawane zgodnie z lokalnymi wytycznymi;
- pacjent powinien być monitorowany przez całe życie pod kątem wystąpienia wtórnych nowotworów złośliwych.

### 3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

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

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

#### 3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego

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

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

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

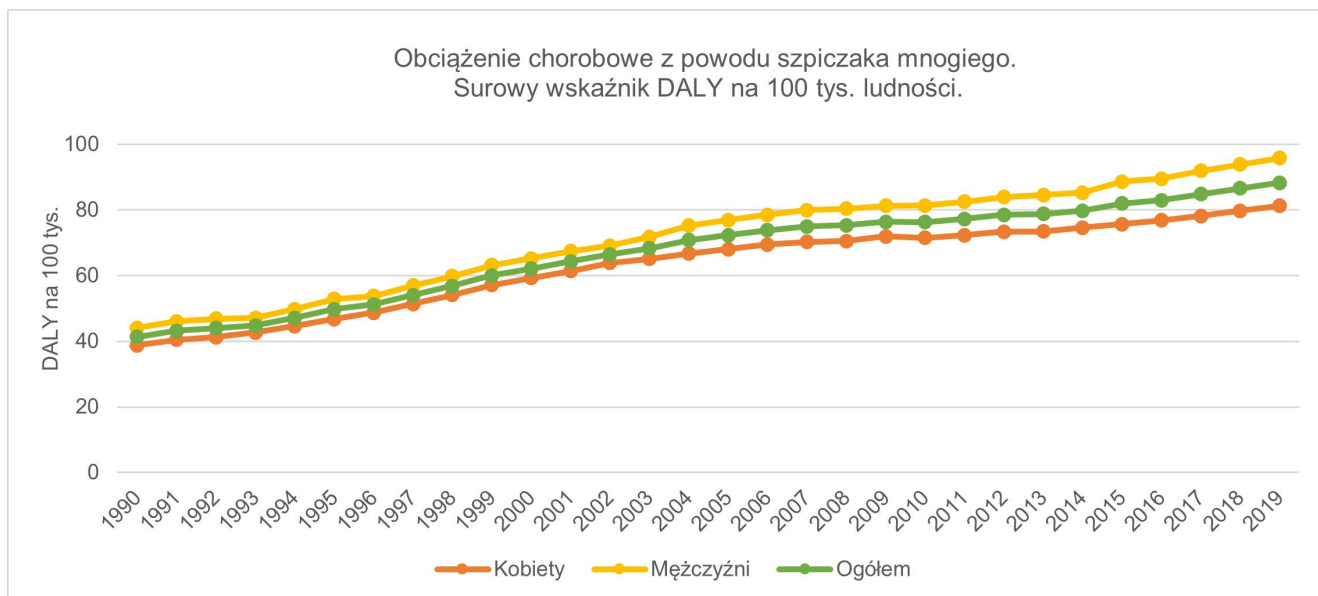
Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

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

W tym:

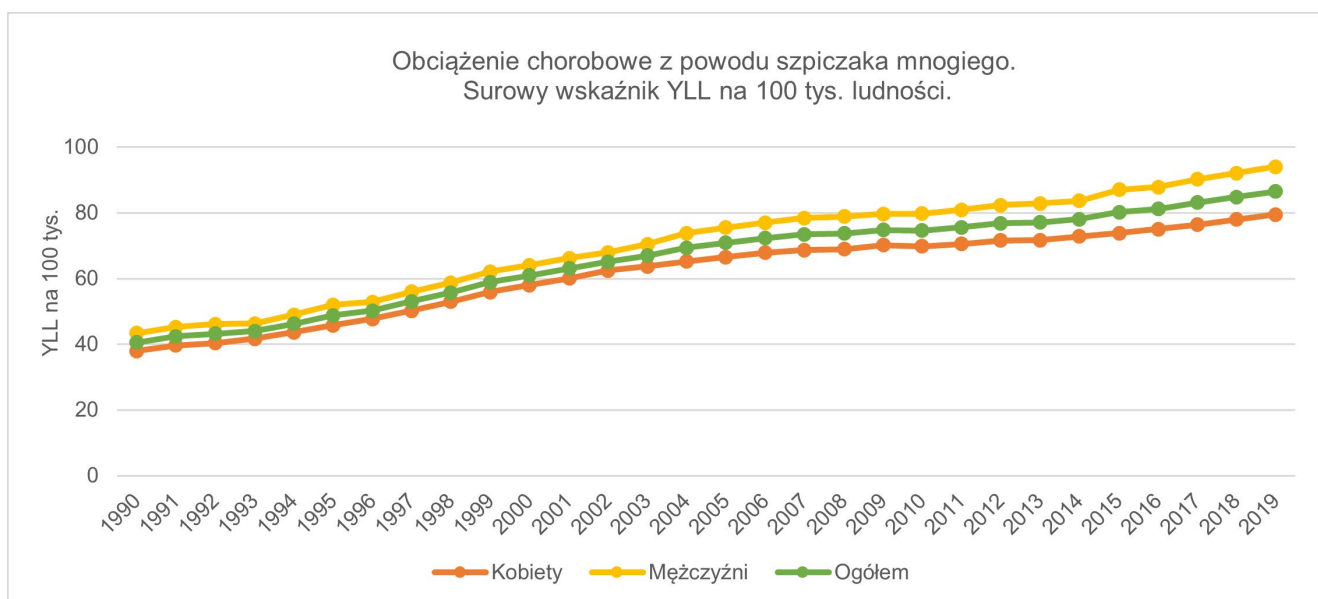
- utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (Utracone lata życia; ang. *Years of Life Lost*, YLL), współczynnik na 100 tys.:
  - ogółem: 86,5 (64,8 - 103,3)
  - kobiety: 79,5 (56,0 - 101,5)
  - mężczyźni: 94,1 (66,7 - 121,0).

Analiza trendu wskaźnika DALY w latach 1990-2019.



Rysunek 1. Surowy wskaźnik DALY na 100 tys. ludności

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



Rysunek 2. Surowy wskaźnik YLL na 100 tys. ludności

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

Tabela 2. Waga niesprawności

Rozpoznanie GBD	Stopień ciężkości choroby	Opis stanu zdrowia	Waga niesprawności
Szpiczak mnogi	Nowotwór, diagnostyka i terapia podstawowa	Pacjent odczuwa ból, nudności, zmęczenie i silny lęk oraz znacząco traci na wadze.	0,288 (0,193-0,399)
	Nowotwór, przerzuty	Pacjent odczuwa silny ból, skrajne zmęczenie i silny lęk oraz znacząco traci na wadze.	0,451 (0,307-0,6)
	Faza terminalna, leczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Pacjent znacznie traci na wadze oraz regularnie stosuje silne leki w celu	0,54 (0,377-0,687)

		uniknięcia ciągłego bólu; Pacjent nie ma apetytu, odczuwa nudności i musi spędzać większość dnia w łóżku.	
	<b>Faza terminalna, nieleczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)</b>	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)
	<b>Łagodna anemia w fazie terminalnej, nieleczonej (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)</b>	Łączone wagi	0,57 (0,391-0,727)
	<b>Umiarkowana anemia w fazie terminalnej, nieleczonej (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)</b>	Łączone wagi	0,591 (0,414-0,743)
	<b>Ostra anemia w fazie terminalnej, nieleczonej (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)</b>	Łączone wagi	0,631 (0,456-0,782)

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

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

	<b>Kobiety</b>	<b>Mężczyźni</b>	<b>Łącznie</b>
<b>YLL</b>	15 757,1	17 501,8	33 258,9
<b>DALY</b>	16 121,8	17 826,6	33 948,3

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

### 3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne

#### Definicja

Szpiczak mnogi (syn. szpiczak plazmocytowy, ang. *multiple myeloma*, MM; ICD-10: C90.0) to przebiegająca wieloetapowo choroba nowotworowa charakteryzująca się niekontrolowaną, wielogniskową proliferacją i gromadzeniem monoklonalnych plazmocytów w szpiku, wytwarzających monoklonalną immunoglobulinę lub same monoklonalne łańcuchy lekkie immunoglobulin (tzw. białko M) i powodujących uszkodzenia narządowe. Etiologia choroby jest nieznana. Mediana wieku zachorowań wynosi 70 lat<sup>1</sup>.

#### Epidemiologia

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

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

#### Rozpoznanie

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

<sup>1</sup> Interna Szczeklika, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.15>. [dostęp: 04.11.2022].

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

<sup>3</sup> Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Szpiczak plazmocytowy, 2020 [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia\\_PTOK\\_tom2\\_2.9.%20Szpiczak\\_plazmocytowy\\_200520.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.9.%20Szpiczak_plazmocytowy_200520.pdf) [dostęp: 19.09.2022].

<sup>4</sup> Opracowanie własne na podstawie danych z KRN: <http://onkologia.org.pl/> [dostęp 19.09.2022].



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

Zgodnie z ostatnią aktualizacją kryteriów IMWG (International Myeloma Working Group) definicja MM została poszerzona o kategorie chorych bez objawów narządowych, u których stwierdza się naciek szpiku powyżej 60%, zmiany ogniskowe w MRI lub stosunek sFLC (wolne lekkie łańcuchy w surowicy, ang. *serum Free Light Chains*) ponad 100 lub poniżej 0,01. Należy podkreślić, że objawy narządowe (np. niedokrwistość) muszą wynikać z rozrostu nowotworowego plazmocytów, nie zaś z innych chorób towarzyszących<sup>6</sup>.

### Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania

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

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

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

### Rokowanie

Leczenie umożliwia uzyskanie remisji i wydłużenie przeżycia. U większości choroby postępuje lub nawraca po kolejnych liniach leczenia. Wyniki leczenia każdego kolejnego nawrotu są gorsze. Najczęstszą przyczyną zgonu są zakażenia. Mediana czasu przeżycia chorych z objawową postępującą postacią choroby wynosi 5- 7 lat<sup>8</sup>.

#### 3.1.3. Kryteria populacji docelowej

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

<sup>5</sup> Interna Szczeklika, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.15>. [dostęp: 04.11.2022].

<sup>6</sup> Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Szpiczak plazmocytowy, 2020 [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia\\_PTOK\\_tom2\\_2.9.%20Szpiczak\\_plazmocytowy\\_200520.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.9.%20Szpiczak_plazmocytowy_200520.pdf) [dostęp: 19.09.2022].

<sup>7</sup> Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Szpiczak plazmocytowy, 2020 [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia\\_PTOK\\_tom2\\_2.9.%20Szpiczak\\_plazmocytowy\\_200520.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.9.%20Szpiczak_plazmocytowy_200520.pdf) [dostęp: 19.09.2022].

<sup>8</sup> Interna Szczeklika, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.15>. [dostęp: 04.11.2022].

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

Kryteria wg ChPL CARVYKTI	Kryteria kwalifikacji badania rejestracyjnego
<p><u>Wskazanie:</u> Produkt leczniczy CARVYKTI 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 u których stwierdza się progresję choroby w trakcie ostatniej metody leczenia.</p> <p><u>Przeciwwskazania:</u> Nadwrażliwość na substancję czynną lub na substancję pomocniczą – Kriostor CS5 (zawiera dimetylosulfotlenek). Należy wziąć pod uwagę przeciwwskazania do stosowania chemioterapii limfodeplecyjnej i terapii wspomagającej.</p> <p><u>Z badania wykluczono pacjentów:</u> ze stwierdzoną czynną lub występującą w przeszłości istotną chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN), w tym szpiczakiem mnogim OUN, pacjentów poddanych wcześniej działaniu innych leków anti-BCMA, pacjentów po allogenicznym przeszczepieniu komórek macierzystych w ciągu 6 miesięcy przed aferezą lub z trwającym leczeniem lekami immunosupresyjnymi, z klirensiem kreatyniny &lt;40 ml/min, bezwzględnym stężeniem limfocytów &lt;300/μl, aktywnością aminotransferaz wątrobowych &gt;3-krotnie przekraczającą górną granicę normy, frakcją wyrzutową serca &lt;45% lub z czynnym ciężkim zakażeniem.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek ≥18 lat;</li> <li>• Udokumentowane rozpoznanie szpiczaka mnogiego według kryteriów diagnostycznych IMWG;</li> <li>• Choroba mierzalna, przez co najmniej jedno z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Białko M w surowicy ≥ 1,0 g/dl;</li> <li>○ Białko M w moczu ≥ 200 mg/24h;</li> <li>○ Test wolnego łańcucha lekkiego (FLC) w surowicy: ≥ 10 mg/dl pod warunkiem, że stosunek FLC w surowicy był nieprawidłowy;</li> </ul> </li> <li>• Pacjent otrzymał ≥ 3 linie leczenia (w tym leczenie PI, środkiem immunomodulującym oraz p/ciałem anti-CD38);</li> <li>• ≥ 1 cykle leczenia dla każdego schematu, chyba, że PD była najlepszą odpowiedzią na schemat;</li> <li>• Udokumentowany postęp choroby w dniu lub w ciągu 12 miesięcy od ostatniej linii leczenia;</li> <li>• Stopień sprawności ECOG 0 lub 1.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wcześniejsze leczenie terapią CAR-T skierowaną na dowolny cel;</li> <li>• Jakakolwiek terapia ukierunkowana na BCMA;</li> <li>• Zdiagnozowany lub leczony nowotwór złośliwy inny niż szpiczak mnogi, z wyjątkiem: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Leczonego nowotworu złośliwego, który jest nieaktywny w przebiegu ostatnich ≥2 lat przed włączeniem do badania;</li> <li>○ Odpowiednio leczonego nieczerniakowego raka skóry bez dowodów choroby;</li> </ul> </li> <li>• Wcześniejsza terapia nowotworowa, przed aferezą: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Terapia celowana, epigenetyczna lub leczenie badanym lekiem lub stosowanie inwazyjnego badanego wyrobu medycznego w ciągu 14 dni lub co najmniej 5 okresów półtrwania, w zależności od tego, która z tych wartości jest mniejsza</li> <li>○ Leczenie szpiczaka mnogiego przeciwciałem monoklonalnym w ciągu 21 dni;</li> <li>○ Terapia cytotoksyczna w ciągu 14 dni;</li> <li>○ Terapia inhibitorami proteasomów w ciągu 14 dni;</li> <li>○ Terapia środkami immunomodulującymi w ciągu 7 dni;</li> <li>○ Radioterapia w ciągu 14 dni. Jeśli radioterapia objęła ≤5% rezerwy szpiku kostnego, pacjent kwalifikuje się do badania, niezależnie od daty zakończenia radioterapii;</li> </ul> </li> <li>• Toksyczność związana z wcześniejszym leczeniem przeciwnowotworowym nie ustąpiła do poziomu wyjściowego lub do stopnia 1. lub do niższego (wyjątek łysienie lub neuropatia obwodowa);</li> <li>• Poniższe stany kardiologiczne: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ stopień III lub IV zastoinowej niewydolności serca wg <i>New York Heart Association</i> (NYHA);</li> <li>○ Zawał serca lub zabieg pomostowania aorty wieńcowej (CABG) ≤6 miesięcy przed zapisem do badania;</li> <li>○ Klinicznie istotne komorowe zaburzenia rytmu serca w wywiadzie lub niewyjaśnione omdlenia, które nie są uważane za wazowagalne lub spowodowane odwodnieniem;</li> <li>○ Ciężka kardiomiopatia niedokrwienna;</li> <li>○ Upośledzona funkcja serca (LVEF &lt;45%) oceniona na podstawie echokardiogramu lub skanu MUGA (wykonanego ≤8 tygodni od aferezy);</li> </ul> </li> <li>• Otrzymanie skumulowanej dawki kortykosteroidów równoważnej ≥70 mg prednizonu w ciągu 7 dni przed aferezą;</li> <li>• Pacjent otrzymał, którekolwiek z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Allogeniczny przeszczep komórek macierzystych w ciągu 6 miesięcy przed aferezą;</li> </ul> </li> </ul>

Kryteria wg ChPL CARVYKTI	Kryteria kwalifikacji badania rejestracyjnego
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Autologiczny przeszczep komórek macierzystych ≤12 tygodni przed aferezą;</li> <li>• Znane aktywne lub wcześniejsze zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) lub wykazują kliniczne objawy zajęcia opon mózgowo-rdzeniowych przez szpiczaka mnogiego;</li> <li>• Udar lub napad w ciągu 6 miesięcy od podpisania ICF;</li> <li>• Białaczka plazmocytoza w momencie badania przesiewowego, makroglobulinemia Waldenströma, zespół POEMS lub pierwotna amyloidoza AL;</li> <li>• Wynik pozytywny w kierunku ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV) lub zapalenia wątroby typu B lub zapalenia wątroby typu C;</li> <li>• Pacjent został zaszczepiony żywą, atenuowaną szczepionką w ciągu 4 tygodni przed aferezą.</li> </ul>

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie: ChPL CARVYKTI, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/carvykti-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/carvykti-epar-product-information_en.pdf) [dostęp: 27.09.2022] i EPAR CARVYKTI [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/carvykti-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/carvykti-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 27.09.2022].

### 3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano strony internetowe następujących polskich i zagranicznych towarzystw naukowych w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 26.09.2022 oraz 21.12.2022. Odnaleziono 5 dokumentów wytycznych. Trzy odnalezione wytyczne, poza NCCN i PGSz, opublikowane zostały przed datą rejestracji ocenianego leku, tj. przed 25.05.2022 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
<p><b>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2020, Polska</b></p> <p>Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Szpiczak plazmocytowy 2020</p> <p><a href="http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.9.%20Szpiczak_plazmocytowy_200520.pdf">http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.9.%20Szpiczak_plazmocytowy_200520.pdf</a></p> <p>[dostęp 26.09.2022]</p>	<p><b><u>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego:</u></b></p> <p>Nawroty MM i oporność na chemioterapię obserwowano podczas leczenia każdym z dotychczas testowanych leków. Optymalne planowanie leczenia w kolejnych nawrotach ma więc kluczowe znaczenie dla osiągnięcia maksymalnego czasu przeżycia chorych i jego jakości. Ze względu na różnorodność sytuacji klinicznych, dużą liczbę nowo zarejestrowanych leków i schematów terapeutycznych oraz brak bezpośrednich porównań między poszczególnymi schematami chemioterapii i immunochemioterapii, a także występowanie różnic w kryteriach włączenia i wyłączenia do badań rejestracyjnych brakuje wystarczających podstaw naukowych, które pozwoliłyby na definitywny wybór optymalnej strategii leczenia nawrotu i/lub oporności MM. Przy podejmowaniu decyzji o wyborze terapii należy uwzględnić wiele różnych parametrów, w tym wiek i stan kliniczny chorego, wywiad dotyczący chorób współistniejących i powikłań związanych z poprzednio stosowanymi lekami, rodzaj wcześniej stosowanych leków i schematów chemioterapii, głębokość i długość odpowiedzi po każdym z wcześniej stosowanych schematów oraz aktualną dostępność nowoczesnych terapii.</p> <p><b><u>Rekomendowana strategia leczenia nawrotowego lub opornego MM:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• badanie kliniczne z nowym potencjalnie aktywnym lekiem lub schematem — zalecane w każdej sytuacji; obecnie należy szczególnie rozważyć badania kliniczne oceniające immunochemioterapię z zastosowaniem przeciwciała monoklonalnego anti-CD3;</li> <li>• zastosowanie innego schematu terapeutycznego lub rozszerzenie stosowanego poprzednio schematu o dodatkowy lek/leki o innym mechanizmie działania (z założenia należy wykorzystywać najbardziej aktywne nowoczesne schematy leczenia w jak najwcześniejszych liniach terapii) — zalecane zawsze, gdy odpowiedź na poprzednio stosowany schemat trwała krócej niż 6 miesięcy, i jako opcja, gdy odpowiedź utrzymywała się dłużej;</li> <li>• powtórzenie leczenia zgodnie z ostatnio stosowanym schematem — możliwe do rozważenia, gdy odpowiedź utrzymywała się co najmniej 6 miesięcy;</li> <li>• kolejne leczenie 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 cyklofosfamid z prednizonem) — zalecane po wyczerpaniu innych opcji leczenia i/lub u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem pow. kł. kł.</li> </ul> <p>W ostatnich latach opracowano wiele przełomowych terapii nawrotowego/opornego MM, opartych na:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nowych inhibitorach proteasomu (karfilzomib, iksazomib);</li> <li>• nowym leku immunomodulującym (pomalidomid);</li> <li>• przeciwciałach monoklonalnych (daratumumab, elotuzumab);</li> <li>• inhibitorze deacetylazy histonów (panobinostat).</li> </ul> <p>Należy podkreślić, że wszystkie oceniane w dużych badaniach trzeciej fazy trójlekowe skojarzenia tych preparatów, oparte na podstawie Ld lub Vd, wykazały przewagę pod kątem PFS, a w części badań również OS, nad schematami Ld lub Vd. Na podstawie tych badań należy stwierdzić, że takie schematy, jak DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon), DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon), KRd (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon), IRd (ksazomib, lenalidomid, deksametazon), ERd (elotuzumab, lenalidomid, deksametazon) i PVd (pomalidomid, bortezomib, deksa metazon), powinny być rozważane jako pierwszy wybór u chorych na nawrotowego/opornego MM.</p> <p>Na podstawie aktualnych wyników badań klinicznych zaleca się następujące schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kd – skojarzenie karfilzomibu z deksametazonem,</li> <li>• Pd – skojarzenie pomalidomidu z deksametazonem,</li> <li>• DRd – skojarzenie daratumumabu i lenalidomidu z deksametazonem</li> <li>• DVd – skojarzenie daratumumabu i bortezomibu z deksametazonem</li> </ul> <p>W kolejnych nawrotach istnieje możliwość zastosowania leczenia opartego na starszych lekach, między innymi bendamustynie. Możliwe jest skojarzenie z prednizonem (schemat BP) lub schematy trójlekowe, z których najbardziej aktywny wydaje się BVD (bendamustyna, bortezomib, deksametazon).</p> <p><b><u>Konflikt interesów: brak informacji.</u></b></p> <p><b><u>Źródło finansowania: brak informacji.</u></b></p>
<p><b>Polska Grupa Szpiczakowa (PGSz) 2022, Polska</b></p> <p><a href="https://hematoonkologia.pl/polska-grupa-szpiczakowa/zalecenia/id/5749-zalecenia-polskiej-grupy-szpiczakowej-dotyczace-rozpoznawania-i-leczenia-szpiczaka-plazmocytoowego">https://hematoonkologia.pl/polska-grupa-szpiczakowa/zalecenia/id/5749-zalecenia-polskiej-grupy-szpiczakowej-dotyczace-rozpoznawania-i-leczenia-szpiczaka-plazmocytoowego</a></p>	<p><b><u>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii pacjentów leczonych więcej niż trzema liniami leczenia:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• belantamab mafodotin;</li> <li>• terapia CAT-T: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ idekabtagen wikleucel (ide-cel);</li> <li>○ ciltakabtagen autoleucel (cilta-cel);</li> </ul> </li> <li>• teclistamab;</li> <li>• selineksor;</li> </ul>

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
<p><a href="#">oraz-innych-dyskrazji-plazmocytowych-na-rok-2022-23-dostepne-on-line</a> [dostęp 21.12.2022]</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• udział w badaniach klinicznych, w tym szczególnie obejmujących immunoterapię.</li> </ul> <p><u>Konflikt interesów: brak informacji.</u> <u>Źródło finansowania: brak informacji.</u></p>
<p><b>European Hematology Association - European Society for Medical Oncology (EHA-ESMO) 2021, Europa</b> <a href="https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(20)43169-2/fulltext#secsectitle0080">https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(20)43169-2/fulltext#secsectitle0080</a> [dostęp 26.09.2022]</p>	<p><b><u>Zalecenia postępowania terapeutycznego w leczeniu pacjentów w trzeciej i kolejnych liniach leczenia:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w przypadku wznowy lub oporności na działanie zarówno bortezomibu, jak i lenalidomidu rekomenduje się schematy takiej jak: DaraKd (I, A), IsaPd (I, A), IsaKd (I, A) i EloPd (II, B);</li> <li>• pacjenci z translokacją t(11;14), oporni na lenalidomid i wrażliwi na inhibitory proteasomu mogą być leczeni według schematu VenVd (I, A);</li> <li>• u pacjentów z opornością na 3 klasy leków (lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anti-C38) zaleca się schemat Sd (selineksor z deksametazonem) lub monoterapię belantamabem mafodotinu (II, B).</li> </ul> <p><u>Poziomy dowodów:</u> I — Dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby; dobra jakość metodologiczna (niski potencjał błędów) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności II — Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędów (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy tych badań lub badań z wykazaną heterogenicznością</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u> A — Silne dowody na skuteczność przy istotnej korzyści klinicznej, zdecydowanie zalecane B — Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonym obrazem klinicznym korzyści, ogólnie zalecane</p> <p><u>Konflikt interesów: autorzy badania zgłosili potencjalne konflikty interesów.</u> <u>Źródło finansowania: z funduszu centralnego ESMO.</u></p>
<p><b>International Myeloma Working Group (IMWG) 2021, Świat</b> <a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204520307567">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204520307567</a> [dostęp 26.09.2022]</p>	<p><b><u>Zalecenia postępowania terapeutycznego w leczeniu pacjentów po dwóch lub więcej liniach leczenia:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• opcje preferowane: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Isa-Pd (izatuksymab, pomalidomid, deksametazon) (1, A);</li> <li>○ Dkd (daratumumab, karfilzom b, deksametazon) (1, A);</li> <li>○ DPd (daratumumab, pomalidomid, deksametazon) (1, A);</li> <li>○ Isa-Kd (izatuksymab, karfilzom b, deksametazon) (1, A);</li> <li>○ Elo-Pd (elotuzumab, pomalidomid, deksametazon) (1, B);</li> <li>○ KPd (karfilzom b, pomalidomid, deksametazon) (1, B);</li> </ul> </li> <li>• jeśli opcja zastosowania daratumumabu, karfilzomibu lub elotuzumabu jest niemożliwa: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ PCd (pomalidomid, cyklofosfamid, deksametazon);</li> <li>○ Pd (pomalidomid, deksametazon);</li> </ul> </li> <li>• leczenie alternatywne (4 linia): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ selineksor;</li> <li>○ panobinostat z inh bitorem proteasomu;</li> <li>○ VdT-PACE (bortezomib, deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfatamid, etopozyd);</li> <li>○ belantamab mafodotinu;</li> <li>○ inne opcje (wciąż badane) - melflufen, czynniki celujące w BCMA (limfocyty CAR-T lub przeciwciała bispecyficzne), wetenoklaks w t(11;14) lub wysoka ekspresja BCL2</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Poziomy dowodów:</u> I — Dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby; dobra jakość metodologiczna (niski potencjał błędów) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u> A — Silne dowody na skuteczność przy istotnej korzyści klinicznej, zdecydowanie zalecane B — Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonym obrazem klinicznym korzyści, ogólnie zalecane</p> <p><u>Konflikt interesów: autorzy zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów.</u> <u>Źródło finansowania: brak informacji.</u></p>
<p><b>National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2022, USA</b> <a href="https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf">https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf</a> [dostęp 18.11.2022]</p>	<p><b><u>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii uprzednio leczonego szpiczaka mnogiego:</u></b> <u>Schemat leczenia dla wczesnego nawrotu choroby, przy 1-3 poprzednich terapiach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IRd – icksazomib, lenalidomid, deksametazon (kategoria 1);</li> <li>• RVd – lenalidomid, bortezomib, deksametazon;</li> <li>• KRd – karfilzom b, lenalidomid, deksametazon (kategoria 1);</li> <li>• DRd – daratumumab, lenalidomid, deksametazon (kategoria 1);</li> <li>• DKd – daratumumab, karfilzomib, deksametazon (kategoria 1);</li> </ul>

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DVd – daratumumab, bortezomib, deksametazon (kategoria 1);</li> <li>• PomDex – daratumumab, pomalidomid, deksametazon (kategoria 1) – połączenie wskazane u pacjentów, którzy otrzymali jedną wcześniejszą terapię, w tym lenalidomid i inh bitor proteasomu;</li> <li>• IzaPD – izatuksymab, pomalidomid, deksametazon (kategoria 1) - połączenie wskazane u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie, w tym lenalidomid i inh bitor proteasomu;</li> <li>• schematy rekomendowane u pacjentów, którzy otrzymywali co najmniej dwie inne opcje terapeutyczne, w tym z udziałem czynnika immunomodulującego i inhibitora proteasomu, u których wystąpiła progresja w ciągu ≤60 dni po zakończeniu jednej z terapii: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ PomVD – pomalidomid, bortezomib, deksametazon (kategoria 1);</li> <li>○ ksazomib, pomalidomid, deksametazon;</li> </ul> </li> <li>• daratumumab w monoterapii - po 3 liniach leczenia, w tym inhibitorem IP i IMiD lub przy podwójnej oporności na IP i IMiD.</li> </ul> <p><u>Schemat leczenia dla późnego nawrotu choroby, przy więcej niż 3 poprzednich terapiach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bendamustyna;</li> <li>• bendamustyna/bortezomib/deksametazon;</li> <li>• bendamustyna/karfilzomib/deksametazon;</li> <li>• bendamustyna/lenalidomid/deksametazon;</li> <li>• wysokie dawki cyklofosfamid;</li> <li>• po 4 liniach leczenia, w tym p/ciałem anty-CD38, inh bitorem proteasomu oraz lekiem immunomodulującym: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ belantamab mafodotin;</li> <li>○ idekabtagen wikleucel;</li> <li>○ <b>ciltakabtagen autoleucel</b>;</li> <li>○ teklistamab-cqyv;</li> </ul> </li> <li>• po 4 wcześniejszych terapiach, u których choroba jest oporna na co najmniej dwa inh bitory proteasomu, co najmniej dwa środki immunomodulujące i przeciwciała monoklonalne anty-CD38: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Selineksor/deksametazon.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Siła zaleceń:</u> Wszystkie zalecenia są kategorii 2A, chyba, że wskazano inaczej (2A — jednogłośny 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>

## Podsumowanie

Trzy z pięciu odnalezionych wytycznych klinicznych (PTOK, EHA-ESMO, IMWG) zostały opublikowane przed datą dopuszczenia do obrotu leku CARVYKTI (ciltakabtagen autoleucel) przez EMA. Dwa dokumenty opublikowano po tej dacie - wytyczne NCCN we wrześniu 2022 roku, a wytyczne PGSz w grudniu 2022 roku (data dopuszczenia leku CARVYKTI przez EMA to 25.05.2022 r.).

Wytyczne polskie (PTOK, PGSz) wskazują, że strategia leczenia nawrotowego/opornego szpiczaka plazmocytozy powinna być ustalana indywidualnie ze względu na różnorodność sytuacji klinicznych. Wytyczne PTOK nie zawierają propozycji schematów w przypadku oporności i nawrotu choroby po zastosowaniu 3 linii leczenia. Autorzy wytycznych PTOK zwracają uwagę, iż w kolejnych nawrotach choroby istnieje możliwość zastosowania leczenia opartego na starszych lekach, między innymi bendamustynie. Możliwe jest skojarzenie jej z prednizonem (schemat BP) lub schematy trójlekowe, np. BVD (bendamustyna, bortezomib, deksametazon). W wytycznych PGSz w przypadku terapii w zalecane są między innymi konstrukcje CAR-T, w tym oceniany w niniejszym opracowaniu cilta-cel.

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

Wytyczne Międzynarodowej Grupy Szpiczakowej (IMWG), jako alternatywne formy leczenia w 4 linii zalecają: selineksor w monoterapii, panobinostat z IP, schemat VdR-PACE oraz belantamab mafodotin. Zwracają również uwagę na inne, wciąż badane opcje, w tym terapię czynnikami celującymi w BCMA (limfocyty CAR-T lub przeciwciała bispecyficzne).

Rekomendacje amerykańskie (NCCN) wymieniają wiele schematów w przypadku nawrotu po 1 – 3 linii leczenia, zalecając zastosowanie daratumumabu w monoterapii w przypadku niepowodzenia po 3 liniach leczenia, w tym IP i IMiD lub podwójnej oporności na IP i IMiD. Według amerykańskich wytycznych, oceniany lek na równi z belantamab mafodotin, idekabtagen wikleucel oraz teklistamab-cqyv jest wymieniony jako opcja po 4 liniach

leczenia, w przypadku wcześniejszego leczenia p/ciałem anti-CD38, inhibitorem proteasomu oraz lekiem immunomodulującym. W przypadku niepowodzenia 4 wcześniejszych terapii u pacjentów, których choroba jest oporna na co najmniej dwa inhibitory proteasomu, co najmniej dwa środki immunomodulujące i przeciwciała monoklonalne anti-CD38 autorzy wytycznych zalecają schemat selineksor z deksametazonem.

Podsumowując, w wytycznych wskazano, że leczenie nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego wymaga indywidualnego podejścia i do zastosowania możliwe są różne schematy. Ogólnie wytyczne zalecają udział w badaniach klinicznych, w tym badaniach klinicznych z użyciem technologii CAR-T. W najbardziej aktualnych wytycznych oceniana technologia wymieniona jest jako opcja po wcześniejszych 3 liniach leczenia (PGSz – z grudnia 2022 roku) lub po wcześniejszych 4 liniach leczenia, w tym p/ciałem anti-CD38, inhibitorem proteasomu oraz lekiem immunomodulującym (NCCN z 31.10.22 roku).

### 3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

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

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

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

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

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

Tabela 6. Rekomendacje Agencji dotyczące rozpatrywanego wskazania

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

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

<sup>10</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz\\_tli/RAPORTY/2020\\_004.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2020_004.pdf) [data dostępu: 16.01.2023].

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

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

	pod kątem uwzględnienia na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności	leczenie co najmniej dwoma inhibitorami proteasomu, dwoma środkami immunomodulującymi oraz przeciwciałem monoklonalnym przeciwko CD38 i którzy wykazywali progresję choroby na ostatniej terapii		w trzeciej kolejności (kategoria B): 7. Nexpovio (selineksor) we wskazaniu: szpiczak mnogi, w skojarzeniu z deksametazonem u dorosłych, u których wcześniej zastosowano co najmniej cztery metody leczenia i u których choroba okazała się oporna na leczenie co najmniej dwoma inhibitorami proteasomu, dwoma środkami immunomodulującymi oraz przeciwciałem monoklonalnym przeciwko CD38 i którzy wykazywali progresję choroby na ostatniej terapii.
Wykaz TLI 2021	Opinia Rady Przejrzystości nr 35/2021 z dnia 22 lutego 2021 roku w sprawie technologii lekowych ocenianych pod kątem uwzględnienia na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności	szpiczak mnogi u pacjentów po co najmniej czterech liniach leczenia	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/O RP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/O RP.pdf</a>	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne uwzględnienie w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności następujących pozycji, spośród przedstawionych przez Agencję do oceny Rady:  3. Blenrep (belantamab mafodotin) we wskazaniu: szpiczak mnogi u pacjentów po co najmniej czterech liniach leczenia (ICD-10 C90.0)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: <https://bipold.aotm.gov.pl/> [dostęp 19.10.2022].

### 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.

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

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu szpiczak mnogi stanowią:

- wg EPAR dla pacjentów po wcześniejszych 3 liniach leczenia:
  - inhibitory XPO1 (selineksor) z deksametazonem (Sd);
  - koniugaty leków z przeciwciałami skierowane na BCMA (belantamab mafodotin);
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych: odnalezione wytyczne dotyczące postępowania w leczeniu nawrotowego/opornego na leczenie szpiczaka plazmocytozy nie prezentują jednolitego standardu postępowania. Wszystkie wytyczne wskazują, iż wybór sposobu leczenia uwarunkowany jest szeregiem czynników i wymaga indywidualnego podejścia do pacjenta. Większość wytycznych klinicznych zaleca udział pacjentów w badaniach klinicznych. Wśród możliwych obecnie do zastosowania schematów leczenia rekomendowanych przez wytyczne kliniczne, po wcześniejszych trzech liniach leczenia, są:
  - DaraKd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon);
  - IsaPd (izatuksymab, pomalidomid, deksametazon);
  - IsaKd (izatuksymab, karfilzomid, deksametazon);
  - EloPd (elotuzumab, pomalidomid, deksametazon);
  - VenVd (venetaclax, bortezomid, deksametazon)
  - Sd (selineksor, deksametazon);
  - belantamab mafodotin w monoterapii;
  - selineksor w monoterapii;
  - panobinostat z inhibitorem proteasomu;



- VdT-PACE (bortezomib, deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfatamid, etopozyd);
- belantamab mafodotin;
- inne opcje (wciąż badane) - melflufen, czynniki celujące w BCMA (limfocyty CAR-T lub przeciwciała bispecyficzne), wenetoklaks w t(11;14) lub wysoka ekspresja BCL2VdR-PACE (bortezomib, deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd);
- bendamustyna;
- bendamustyna, bortezomib, deksametazon;
- bendamustyna, karfilzomib, deksametazon;
- bendamustyna, lenalidomid, deksametazon;
- wysokie dawki cyklofosfamidu;
- terapia CAR-T (ide-cel, cilta-cel);
- teklistamab.
- wg badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego: w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono dodatkowych badań z zastosowaniem ciltakabtagen autoleucl. Badanie rejestracyjne produktu leczniczego CARVYKTI było badaniem jednoramiennym, w którym nie przeprowadzono porównania z komparatorem;
- W ramach oceny technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności za rok 2023, oceniany jest lek Pepaxti oraz Tecvayli. Pepaxti jest przeznaczony do stosowania w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy wcześniej otrzymali co najmniej trzy linie leczenia, u których choroba jest oporna na co najmniej jeden inhibitor proteasomów, jeden lek immunomodulujący i jedno przeciwciało monoklonalne przeciwko CD38 i u których w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu wystąpiła progresja choroby. U pacjentów z wcześniejszym autologicznym przeszczepem komórek macierzystych czas między przeszczepieniem a progresją powinien wynosić co najmniej 3 lata od momentu przeszczepienia. Lek Tecvayli jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej trzy wcześniejsze terapie, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i u których stwierdzono progresję choroby w trakcie ostatniej terapii. Pepaxti i Tecvayli mogą stanowić potencjalną technologię alternatywną do leku CARVYKTI.

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

- w ramach programu lekowego: B.54. „Leczenie chorych na szpiczaka mnogiego (ICD-10: C90.0)”:
  - Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem (schemat DVTd);
  - Pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat PVd);
  - Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat DVd);
  - Daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (schemat DRd);
  - Karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Kd);
  - Karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (schemat KRd);
  - Iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (schemat IRd);
  - Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Pd);
  - Elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (EloPd).
- w ramach chemioterapii: bendamustinum hydrochloridum, bleomycinsulphate, bortezomibum, carboplatinum, cisplatinum, cyklophosphamidum, cytarabinum, dacarbazinum, doxorubicinum,

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

doxorubicinum liposomanum pegylatum, epirubicinum, etoposidum, ifosfamidum, lenalidomidum, melphalanum, mercaptopurinum, methotrexatum, plerixaforum, vincristinum.

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

W ramach projektu oceny technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności na rok 2023, ocenie podlegają trzy leki: CARVYKTI, Pepaxti oraz Tecvayli, w analizowanym wskazaniu. Lek Pepaxti (melflufen) wspomniany jest w wytycznych IMWG 2021, jako wciąż badana alternatywna terapia po wcześniejszych 3 liniach leczenia szpiczaka mnogiego. Lek Tecvayli (teklitamab) natomiast jest rekomendowany przez polskie wytyczne PGSz 2022 jako schemat po 3 linii leczenia oraz wytyczne NCCN 2022 jako schemat po 4 liniach leczenia (w tym p/ciałem anti-CD38, inhibitorem proteasomu oraz lekiem immunomodulującym).

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

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

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

#### Podsumowanie:

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

W Polsce w ramach programu lekowego B.54. można skorzystać z 9 różnych linii leczenia, które różnią się kryteriami włączenia. Spośród możliwych schematów leczenia, jako najbardziej prawdopodobne komparatory dla leku CARVYKI można uznać schematy: KRd, Pd, EloPd.

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

## 3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

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

Mediana wieku w chwili rozpoznania szpiczaka mnogiego wynosi ok. 70 lat. Mediana czasu przeżycia chorych z objawową postępującą postacią choroby wynosi 5-7 lat.

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

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

Ogólnie odnalezione wytyczne zalecają udział w badaniach klinicznych, w tym tych z użyciem immunoterapii. Wytyczne europejskie (EHA-ESMO 2021) oraz amerykańskie (NCCN 2022) precyzują rekomendowane postępowanie w przypadku wystąpienia potrójnej oporności (na lek immunomodulujący, PI oraz p/ciało anti-CD38). Rekomendacje polskie (PGSz 2022) oraz amerykańskie (NCCN 2022), wydane zostały po dopuszczeniu leku CARVYKTI do obrotu. Według nich, oceniany lek jest wymieniany jako opcja po wcześniejszych 3 liniach

leczenia (PGSz 2022 ) lub po wcześniejszych 4 liniach leczenia, w tym p/ciałem anti-CD38, inhibitorem proteasomu oraz lekiem immunomodulującym (NCCN 2022).

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

Porównanie schematów leczenia wymienionych w wytycznych oraz dostępności refundowanych opcji terapeutycznych opornego na leczenie/nawrotowego szpiczaka mnogiego w Polsce, wykazało, że istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna większej liczby opcji terapeutycznych umożliwiających osiągnięcie trwałych odpowiedzi u pacjentów, u których zastosowano 3 linie leczenia (w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38).

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

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

Przewidywane lata życia dla populacji generalnej wyniosły 20,92. Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii wyniosłyby 19,00, a w przypadku przyjętego komparatora 19,68. Zyskane lata życia związane z zastosowaniem ocenianej interwencji wynosiłyby 1,92, co stanowi 9% zyskanych lat życia w stosunku do przewidywanego przeżycia populacji generalnej.

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

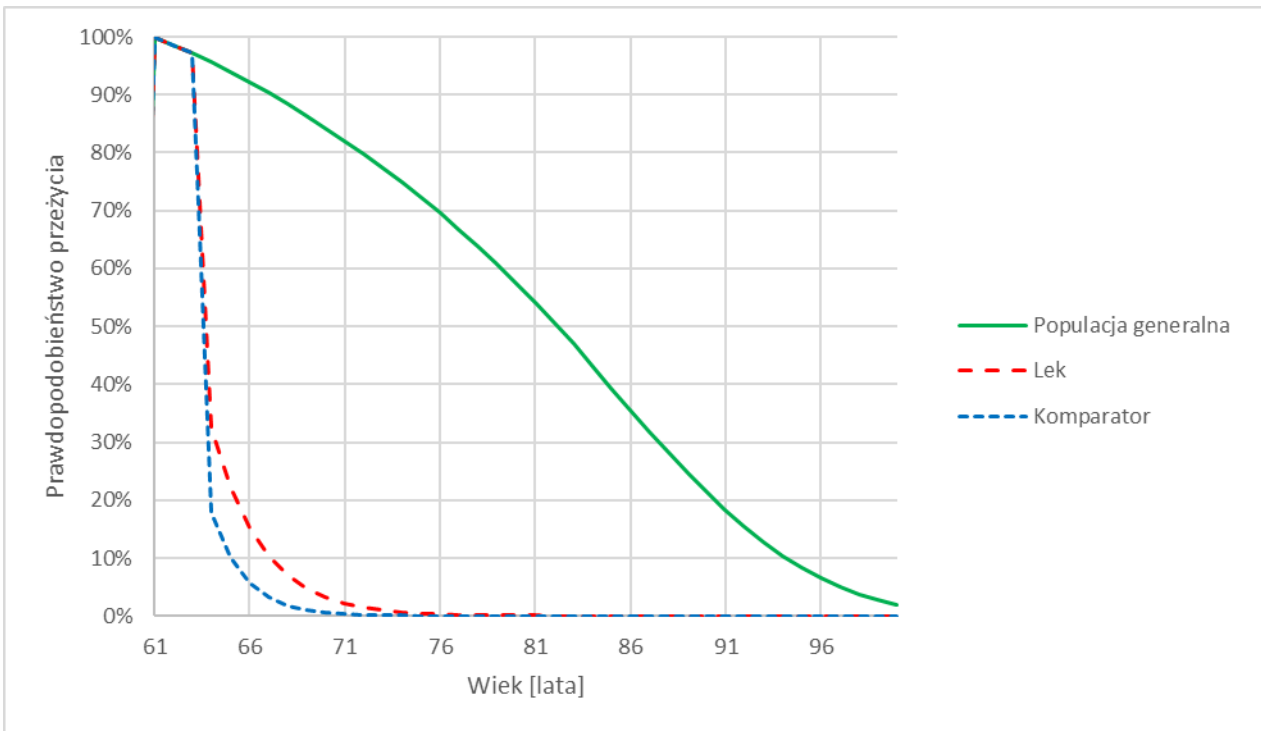
Parametr	Populacja generalna	Oceniana technologia	Komparator
Przewidywane lata życia (LY)	20,92	1,92	1,24
Utracone lata życia związane z chorobą		19,00	19,68
Zyskane lata życia związane z zastosowaniem nowej interwencji		1,92	ND*
Procent zyskanych lat życia (w stosunku do przeżycia populacji generalnej)		9%	ND*

\* Nie dotyczy

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

<sup>14</sup>

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



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

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

### 3.6 Horizon scanning

Wyszukiwanie w bazie Biomedtracker przeprowadzono w dniu 02.01.2022 r. Jako słowo kluczowe wykorzystano „Multiple myeloma”. Spośród wyników wyszukiwania wybrano leki, którym celem terapeutycznym jest antygen BCMA („B-cell maturation antigen (BCMA)”) oraz które mogą być stosowane w  $\geq 4$  liniach leczenia.

**Tabela 8. Wyniki wyszukiwania w bazie Biomedtracker we wskazaniu szpiczak mnogi z celem terapeutycznym BCMA**

Nazwa leku	Substancja czynna	Podmiot odpowiedzialny	Obszar terapeutyczny	Typ cząsteczki	Faza/ etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA)	Data zatwierdzenia / Planowana data zatwierdzenia	Droga podania	Inne informacje
CARVYKTI	ciltacabtagene autoleucel	Johnson & Johnson	Szpiczak mnogi/ antygen BCMA	Komórka	Zatwierdzony	100%	02.2022	Dożylnie	
Abecma	idecabtagene vicleucel	Bristol Myers Squibb Company	Szpiczak mnogi/ antygen BCMA	Komórka	Zatwierdzony	100%	03.2021	Dożylnie	Planowana data zakończenia: 28.02.2023
Blenrep	belantamab mafodotin-blmf	GSK plc	Szpiczak mnogi/ antygen BCMA	Przeciwciało monoklonalne	Zatwierdzony	100%	08.2020	Dożylnie	Planowana data zakończenia: 28.02.2023
Tecvayli	Teclistamab	Johnson & Johnson	Szpiczak mnogi/ antygen BCMA	Przeciwciało monoklonalne	Zatwierdzony	100%	10.2022	Dożylnie, podskórnice	Planowana data zakończenia: 31.01.2023
Elranatamab	Elranatamab	Pfizer Inc.	Szpiczak mnogi/ antygen BCMA	Przeciwciało monoklonalne	II	14%		Dożylnie, podskórnice	Planowana data zakończenia: 30.04.2023
Descartes-011	bd	Cartesian Therapeutics, Inc.	Szpiczak mnogi/ antygen BCMA	Komórka	II	11%		bd	
Descartes-08	bd	Cartesian Therapeutics, Inc.	Szpiczak mnogi/ antygen BCMA	Komórka	I/II	11%		Dożylnie	
PBCAR269A	bd	Precision BioSciences, Inc.	Szpiczak mnogi/ antygen BCMA	Komórka	I/II	11%		Dożylnie	Planowana data zakończenia: 31.03.2023
PHE885	bd	Novartis AG	Szpiczak mnogi/ antygen BCMA	Komórka	I	5%		Dożylnie	
ABBV-383	Przeciwciało monoklonalne	AbbVie Inc.	Szpiczak mnogi/ antygen BCMA	Przeciwciało monoklonalne	I	5%		Dożylnie	Planowana data zakończenia: 28.02.2023
GC012F	bd	Gracell Biotechnologies Inc.	Szpiczak mnogi/ antygen BCMA	Komórka	Rozwój poza Stanami Zjednoczonymi			bd	Planowana data zakończenia: 31.03.2023
Orvacabtagene Autoleucel	orvacabtagene autoleucel	Bristol Myers Squibb Company	Szpiczak mnogi/ antygen BCMA	Komórka	Zawieszony			Dożylnie	
Kite-585	bd	Gilead Sciences, Inc.	Szpiczak mnogi/ antygen BCMA	Komórka	Zawieszony			Dożylnie	

bd – brak danych

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie BioMedTracker <https://www.biomedtracker.com/> [dostęp: 02.01.2023].

## 4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

### 4.1 Szacowanie wielkości populacji

#### 4.1.1. Opis metodyki

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

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

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

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

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

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

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

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

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

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

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

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

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

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

<sup>17</sup> B. Ghanem, L. Shi, *The Economic Burden of CAR T Cell Therapies Ciltacabtagene Autoleucl and Idecabtagene Vicleucl for the Treatment of Adult Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma in the US*, wrzesień 2022, <https://doi.org/10.1007/s40259-022-00557-3> [dostęp 21.11.2022]

#### 4.1.2. Wyniki oszacowań

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

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

Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku: 100 (90 – 110)\*

Szacowana populacja w pierwszym roku: 100 (90 – 110)\*

Szacowana populacja w drugim roku: 100 (90 – 110)\*

\* po zaokrągleniu do pełnych dziesiątek

#### *Komentarz od Analityków:*

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

## 4.2 Podsumowanie szacowania populacji

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

Lek CARVYKTI podawany jest jednorazowo, w związku z czym nie nastąpi kumulacja pacjentów w kolejnych latach.

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

---

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

## 5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

### 5.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących ciltakabtagen autoleucel (CARVYKTI) we wskazaniu leczenia dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej trzy metody leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38 i u których stwierdza się progresję choroby w trakcie ostatniej metody leczenia, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji:

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

Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 03.01.2023 roku. Aktualizację przeprowadzono 03.01.2023. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.2. 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 ograniczano względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 11. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
<b>Populacja</b>	Dorośli pacjenci z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej trzy metody leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38 i u których stwierdza się progresję choroby w trakcie ostatniej metody leczenia.	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
<b>Interwencja</b>	ciltakabtagen autoleucel	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
<b>Komparator</b>	brak ograniczeń	
<b>Punkty końcowe</b>	brak ograniczeń	
<b>Typ badań</b>	poszukiwano doniesień o najwyższym poziomie wiarygodności	
<b>Inne</b>	publ kacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.



## 5.2 Opis badań

W wyniku przeglądu baz Medline, Embase oraz Cochrane odnaleziono 1 publikację<sup>19</sup>. Odstąpiono od analizy, ponieważ publikacja dotyczy badania rejestracyjnego kohorty japońskiej.

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badania rejestracyjnego.

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja	Punkty końcowe
<p>68284528MMY2001 (MMY2001) NCT03548207 CARTITUDE-1</p> <p><b>Typ badania:</b> <u>interwencyjne</u> (badanie kliniczne)</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> Janssen Research &amp; Development, LLC</p>	<p><b>Badanie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wieloośrodkowe (Stany Zjednoczone, Japonia),</li> <li>jednoramienne,</li> <li>otwarte,</li> <li>bez randomizacji,</li> <li>fazy 1b/2.</li> </ul> <p><b>Hipoteza:</b> Hipoteza zakłada, że leczenie cilta-cel wykaże akceptowalne bezpieczeństwo i będzie miało znaczącą aktywność przeciwszpiczakową większą niż 30% (tj. dolna granica dwustronnego 95% przedziału ufności [CI] dla ORR, ocenianego przez IRC, jest większa niż 30%) przy docelowej zalecanej dawce w fazie 2 (RP2D) u osób z zaawansowanym nawrotem lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim.</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> Data rozpoczęcia badania: 29.06.2018 Data zakończenia badania: 23.08.2022 Mediana obserwacji wyniosła 12,4 miesiąca (zakres: 1,5 – 24,9 miesiąca). Po aktualizacji mediana obserwacji wyniosła 18 miesięcy (zakres: 1,5 – 30,5 miesiąca).</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>Udokumentowane rozpoznanie szpiczaka mnogiego według kryteriów diagnostycznych IMWG;</li> <li>Choroba mierzalna, przez 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> <li>Pacjent otrzymał <math>\geq 3</math> linie leczenia (w tym leczenie PI, środkiem immunomodulującym oraz p/ciałem anti-CD38);</li> <li><math>\geq 1</math> cykle leczenia dla każdego schematu, chyba, że PD była najlepszą odpowiedzią na schemat;</li> <li>Udokumentowany postęp choroby w dniu lub w ciągu 12 miesięcy od ostatniej linii leczenia;</li> <li>Stopień sprawności ECOG 0 lub 1.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wcześniejsze leczenie terapią CAR-T skierowaną na dowolny cel;</li> <li>Jakakolwiek terapia ukierunkowana na BCMA;</li> <li>Zdiagnozowany lub leczony nowotwór złośliwy inny niż szpiczak mnogi, z wyjątkiem: <ul style="list-style-type: none"> <li>Leczonego nowotworu złośliwego. Który jest nieaktywny w przebiegu ostatnich <math>\geq 2</math> lat przed włączeniem do badania;</li> <li>Odpowiednio leczonego nieczerniakowego raka skóry bez dowodów choroby;</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Interwencja:</b> Lek składa się z autologicznych limfocytów T transdukowanych za pomocą LCAR-B38M, wektora lentiwirusowego do ekspresji chimerycznego receptora antygenowego ukierunkowanego na antygen dojrzewania ludzkich komórek B (anty-BCMA CAR).</p> <p><b>Komparator:</b> brak - badanie jednoramienne</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> afereza, terapia pomostowa oraz chemioterapia z limfodeplecją</p>	<p><b>Pierwszorzędowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Częstość występowania i nasilenie zdarzeń niepożądanych (faza 1b);</li> <li>Ogólny odsetek odpowiedzi (ORR) (faza 2).</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe (wybrane):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS);</li> <li>Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS);</li> <li>Czas do odpowiedzi na leczenie (ang. <i>time to response</i>, TTR);</li> <li>Minimalna choroba resztkowa (ang. <i>minimal residual disease</i>, MRD);</li> <li>Czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i>, DoR);</li> <li>Bardzo dobra częściowa odpowiedź (ang. <i>very good partial response</i>, VGPR).</li> </ul>

<sup>19</sup> Ri M., et al., *Ciltacabtagene autoleucl in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: CARTITUDE-1 (phase 2) Japanese cohort*, 2022 [dostęp 05.01.2023].

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wcześniejsza terapia nowotworowa, przed aferezą: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Terapia celowana, epigenetyczna lub leczenie badanym lekiem lub stosowanie inwazyjnego badanego wyrobu medycznego w ciągu 14 dni lub co najmniej 5 okresów półtrwania, w zależności od tego, która z tych wartości jest mniejsza;</li> <li>○ Leczenie szpiczaka mnogiego przeciwciałem monoklonalnym w ciągu 21 dni;</li> <li>○ Terapia cytotoksyczna w ciągu 14 dni;</li> <li>○ Terapia inhibitorami proteasomów w ciągu 14 dni;</li> <li>○ Terapia środkami immunomodulującymi w ciągu 7 dni;</li> <li>○ Radioterapia w ciągu 14 dni. Jeśli radioterapia objęła ≤5% rezerwy szp ku kostnego, pacjent kwalifikuje się do badania, niezależnie od daty zakończenia radioterapii;</li> </ul> </li> <li>• Toksyczność związana z wcześniejszym leczeniem przeciwnowotworowym nie ustąpiła do poziomu wyjściowego lub do stopnia 1. lub do niższego (wyjątek łysienie lub neuropatia obwodowa);</li> <li>• Poniższe stany kardiologiczne: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ New York Heart Association (NYHA) stopień III lub IV zastoinowej niewydolności serca;</li> <li>○ Zawał serca lub zabieg pomostowania aorty wieńcowej (CABG) ≤6 miesięcy przed zapisem do badania;</li> <li>○ Klinicznie istotne komorowe zaburzenia rytmu serca w wywiadzie lub niewyjaśnione omdlenia, które nie są uważane za wazowagalne lub spowodowane odwodnieniem;</li> <li>○ Ciężka kardiomiopatia niedokrwienna;</li> <li>○ Upośledzona funkcja serca (LVEF &lt;45%) oceniona na podstawie echokardiogramu lub skanu MUGA (wykonanego ≤8 tygodni od aferezy);</li> </ul> </li> <li>• Otrzymanie skumulowanej dawki kortykosteroidów równoważnej ≥70 mg prednizonu w ciągu 7 dni przed aferezą;</li> <li>• Pacjent otrzymał, którekolwiek z poniższych:</li> </ul>		

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Allogeniczny przeszczep komórek macierzystych w ciągu 6 miesięcy przed aferezą;</li> <li>○ Autologiczny przeszczep komórek macierzystych ≤12 tygodni przed aferezą;</li> <li>• Znane aktywne lub wcześniejsze zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) lub wykazują kliniczne objawy zajęcia opon mózgowo-rdzeniowych przez szpiczaka mnogiego;</li> <li>• Udar lub napad w ciągu 6 miesięcy od podpisania ICF;</li> <li>• Białaczka plazmocytoza w momencie badania przesiewowego, makroglobulinemia Waldenströma, zespół POEMS lub pierwotna amyloidoza AL;</li> <li>• Wynik pozytywny w kierunku ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV) lub zapalenia wątroby typu B lub zapalenia wątroby typu C;</li> <li>• Pacjent został zaszczepiony żywą, atenuowaną szczepionką w ciągu 4 tygodni przed aferezą.</li> </ul> <p><b><u>Liczba pacjentów:</u></b></p> <p>Łączna liczba uczestników włączonych do badania (ITT) N=113</p> <p>Łączna liczba uczestników poddawanych leczeniu (mITT) N=97 (29 osób – faza 1b, 68 osób – faza 2)</p> <p>Przyczyny niepodania leku 16 pacjentom:</p> <p>n = 2 – progresja choroby</p> <p>n = 5 – rezygnacja pacjenta z badania</p> <p>n = 9 – zgon</p>		

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie:

EMA, EPAR CARVYKTI [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/carvykti-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/carvykti-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 19.10.2022];

ChPL CARVYKTI [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/carvykti-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/carvykti-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 19.10.2022];

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03548207> [dostęp: 19.10.2022].

## Charakterystyka badania CARTITUDE-1

Poziom dowodów naukowych F: badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków).

Badanie MMY2001 było wieloośrodkowym, jednoramiennym badaniem prowadzonym metodą otwartej próby. Badanie oceniało skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego CARVYKTI u dorosłych pacjentów, wcześniej leczonych co najmniej trzema liniami terapeutycznymi, w tym inhibitorem proteasomu, lekiem immunomodulującym oraz przeciwciałem anty-CD38.

Grupa do analizy skuteczności składała się z 97 pacjentów, którym podano lek CARVYKTI. Lek podano 29 pacjentom w ramach fazy Ib oraz 68 w ramach fazy II.

Pierwszorzędowym punktem końcowym był ogólny odsetek odpowiedzi (ORR) wg oceny Niezależnej Komisji ds. Odpowiedzi (ICR). Jako punkty końcowe drugorzędowe zdefiniowano: przeżycie całkowite (OS), czas trwania odpowiedzi (DoR), wskaźnik ujemnego wyniku minimalnej choroby resztkowej (MRD), czas do odpowiedzi (TTR) oraz przeżycie bez progresji choroby (PFS).

Charakterystyka pacjentów była następująca: 63,9% pacjentów było w wieku <65 lat, mediana wieku wynosiła 61 lat (zakres 43-78), 41,2% stanowiły kobiety, a 71,1% stanowili pacjenci rasy białej. W przypadku większości pacjentów (95,9%) stan sprawności według skali Wschodniej Grupy Współpracy Onkologicznej (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) w punkcie początkowym wynosił 0 (40,2%) albo 1 (55,7%). Wszyscy uczestnicy (100%) otrzymali co najmniej 3 linie wcześniejszej terapii szpiczaka mnogiego, mediana 6 wcześniejszych linii (zakres: 3-18). 50,5% badanych otrzymało 5 lub więcej linii. 17,5% otrzymało dokładnie 3 linie wcześniejszej terapii. 99,0% badanych było opornych na ostatnią linię wcześniejszej terapii. 87,6% było opornych na 3 główne klasy środków terapeutycznych stosowanych w szpiczaku mnogim (PI, IMiD, i przeciwciała monoklonalne anty-CD38). 42,3% pacjentów było opornych na 5 lub więcej leków (w tym co najmniej 2 PI, co najmniej 2 IMiD i co najmniej 1 przeciwciało anty-CD38). Terapię pomostową zastosowano u 75,3% pacjentów, przed podaniem leku CARVYKTI.

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

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

Tabela 13. Dane o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ciltakabtagen autoleucel

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
bd	NCT05201781: Long-term Follow-up Study for Participants Previously Treated With Ciltacabtagene Autoleucel	IV	rekrutuje	ostatnia	09.03.2022	29.07.2037	29.07.2037	228	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT05201781?term=ciltacabtagene+autoleucel&amp;draw=2&amp;rank=1">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT05201781?term=ciltacabtagene+autoleucel&amp;draw=2&amp;rank=1</a>	brak
Nie	NCT03758417: A Phase 2, Open-Label Study of LCAR-B38M CAR-T Cells, a Chimeric Antigen Receptor T-cell (CAR-T) Therapy Directed Against BCMA in Chinese Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma	II	rekrutuje	ostania	23.01.2019	30.11.2022	30.11.2022	130	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03758417?term=ciltacabtagene+autoleucel&amp;draw=2&amp;rank=3">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03758417?term=ciltacabtagene+autoleucel&amp;draw=2&amp;rank=3</a>	brak
bd	NCT05347485: A Safety and Efficacy Study of JNJ-68284528 (Ciltacabtagene Autoleucel) Out-of-Specification (OOS) for Commercial Release in Patients With Multiple Myeloma	II	rekrutuje	ostatnia (poważna, zagrażająca życiu forma MM, inne metody leczenia celowanego niemożliwe)	13.05.2022	30.09.2025	08.05.2026	20	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT05347485?cond=ciltacabtagene+autoleucel&amp;draw=2&amp;rank=4">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT05347485?cond=ciltacabtagene+autoleucel&amp;draw=2&amp;rank=4</a>	brak
Tak	NCT03548207: A Phase 1b-2, Open-Label Study of JNJ-68284528, A Chimeric Antigen Receptor T-Cell (CAR-T) Therapy Directed Against BCMA in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma	I/II	zakończony	ostatnia	29.06.2018	23.08.2022	23.08.2022	126	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03548207?term=ciltacabtagene+autoleucel&amp;draw=1&amp;rank=8">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03548207?term=ciltacabtagene+autoleucel&amp;draw=1&amp;rank=8</a>	brak
Tak	NCT04181827 : A Phase 3 Randomized Study Comparing JNJ-68284528, a Chimeric Antigen Receptor T Cell (CAR-T) Therapy Directed Against BCMA, Versus Pomalidomide, Bortezomib and	III	aktywny, nierekrutujący	Kolejna/ostatnia	12.06.2020	10.04.2026	10.04.2026	419	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04181827?term=ciltacabtagene+autoleucel&amp;draw=1&amp;rank=9">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04181827?term=ciltacabtagene+autoleucel&amp;draw=1&amp;rank=9</a>	brak

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
	Dexamethasone (PvD) or Daratumumab, Pomalidomide and Dexamethasone (DPd) in Subjects With Relapsed and Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma									
Nie	NCT03090659: A Clinical Study of Legend Biotech BCMA-chimeric Antigen Receptor Technology in Treating Relapsed/Refractory (R/R) Multiple Myeloma Patients	I/II	aktywny, nierekrutujący	ostatnia	2.10.2015	31.12.2021	31.12.2021	100	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03090659?term=ciltacabtagene+autoleucel&amp;draw=1&amp;rank=10">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03090659?term=ciltacabtagene+autoleucel&amp;draw=1&amp;rank=10</a>	brak
bd	NCT05393804: Feasibility Trial of Autologous Anti-B Cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy Using Ide-Cel for Multiple Myeloma Patients Status Post Hematopoietic Cell Transplantation	II	rekrutuje	ostatnia	20.05.2022	Maj 2025	Maj 2025	30	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05393804?term=ciltacabtagene+autoleucel&amp;draw=3&amp;rank=13">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05393804?term=ciltacabtagene+autoleucel&amp;draw=3&amp;rank=13</a>	brak
bd	NCT03674463: LCAR-B4822M-02 Cells in Treating Relapsed/Refractory (R/R) Multiple Myeloma	I	bd	ostatnia	26.07.2018	31.12.2020	31.12.2020	10	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03674463?term=ciltacabtagene+autoleucel&amp;draw=3&amp;rank=14">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03674463?term=ciltacabtagene+autoleucel&amp;draw=3&amp;rank=14</a>	brak
bd	NCT05498545: A Clinical Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Universal BCMA-targeted LUCAR-B68 Cells Product in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma	I	jeszcze nie rekrutuje	ostatnia	Wrzesień 2022	Grudzień 2024	Marzec 2027	34	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05498545?term=ciltacabtagene+autoleucel&amp;draw=3&amp;rank=15">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05498545?term=ciltacabtagene+autoleucel&amp;draw=3&amp;rank=15</a>	brak
Nie	NCT04133636: A Study of JNJ-68284528, a Chimeric Antigen Receptor T Cell (CAR-T) Therapy Directed Against B-cell Maturation Antigen (BCMA) in Participants With Multiple Myeloma (CARTITUDE-2)	II	rekrutuje	kolejna/pierwsza (w przypadku klasyfikacji MM jako wysokiego ryzyka)	07.11.2019	01.09.2024	25.02.2026	40	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04133636?term=ciltacabtagene+autoleucel&amp;draw=2&amp;rank=6">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04133636?term=ciltacabtagene+autoleucel&amp;draw=2&amp;rank=6</a>	brak

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie <https://clinicaltrials.gov/> [dostęp: 20.09.2022] oraz <https://www.biomedtracker.com/> [dostęp 07.11.2022].

## PODSUMOWANIE

Na stronie [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) odnaleziono łącznie 10 badań klinicznych, w których jako lek zastosowano substancję czynną ciltakabtagen autoleucel we wskazaniu szpiczak mnogi, w ostatniej linii leczenia. Badanie NCT03548207 jest szerzej opisane w niniejszym raporcie. Zestawione w powyższej tabeli badania, to badania głównie fazy I i II. W Polsce odbywa się badanie fazy III (NCT04181827), którego celem jest porównanie skuteczności ciltakabtagen autoleucel ze standardową terapią pomalidomidem, bortezomibem i deksametazonem (PVd) lub daratumumabem, pomalidomidem i deksametazonem (DPd). W badaniu wzięło udział 419 pacjentów ze zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim. Badanie ma zostać zakończone 10.04.2026 r. W maju 2022 roku rozpoczęto badanie IV fazy (NCT05201781) mające na celu ocenę długotrwałego bezpieczeństwa stosowania leku. Zakończenie badania planowane jest na 2037 rok.

## 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 14. Ocena jakości badania rejestracyjnego na podstawie skali NICE dla badań jednoramiennych**

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
Podsumowanie wyników (za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8)	7/8

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Jakość badania rejestracyjnego MMY2001 oceniono według narzędzia NICE dla badań jednoramiennych na 7/8 pkt. Jeden punkt został odjęty za brak informacji o włączeniu pacjentów w sposób konsekwentny.



#### 5.4.2. Opis komparatora

Badanie rejestracyjne produktu leczniczego CARVYKTI było wielośrodowym, jednoramiennym badaniem fazy Ib oraz II. Badanie było prowadzone metodą otwartej próby – nie przeprowadzono porównania z komparatorem.

Według EPAR CARVYKTI terapia MM obejmuje glikokortykoidy, chemioterapię, leki alkilujące, ASCT poprzedzony chemioterapią wysokodawkową, inhibitory proteasomu (bortezomib, karfilzomib i icksazomib), leki immunomodulujące (talidomid, lenalidomid i pomalidomid), przeciwciała monoklonalne (daratumumab, izatuksymab i elotuzumab) oraz inhibitor deacetylazy histonowej – panobinostat. Często stosuje się schematy łączące PI lub IMiD w połączeniu z deksametazonem z lub bez przeciwciała monoklonalnego (daratumumab). Schemat VRd (bortezomib, lenalidomid, deksametazon) jest standardem w wytycznych amerykańskich (NCCN) i europejskich (ESMO). Nowsze leki, w tym selineksor (inhibitor XPO1) i terapie skierowane przeciwko antygenowi BCMA (belantamab mafodotin) zostały ostatnio zatwierdzone przez FDA, ale mają ograniczoną aktywność terapeutyczną i znaczną toksyczność.

Inną nową obiecującą technologią, która pojawiła się dla pacjentów z zaawansowanym szpiczakiem mnogim, u których wyczerpano dostępne terapie, takie jak inhibitor proteasomu, lek immunomodulujący i przeciwciała monoklonalne CD38 jest immunoterapia z wykorzystaniem technologii CAR-T ukierunkowana na receptor BCMA.

Ostatnie dane dotyczące idekabtagenu winkleucel (immunoterapii CAR-T ukierunkowanej na BCMA) wykazały ogólny odsetek odpowiedzi (ORR) na poziomie ok. 73%, odsetek całkowitej odpowiedzi (CR) na poziomie 33%, medianę przeżycia bez progresji choroby (PFS) wynoszącą 8,8 miesiąca oraz medianę OS (całkowite przeżycie) wynoszącą 19,4 miesiąca. W sierpniu 2021 roku lek ten otrzymał warunkową zgodę EMA na leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej trzy wcześniejsze terapie, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anti-CD38 i wykazali progresję choroby w trakcie ostatniej terapii.

#### Podsumowanie:

W badaniu rejestracyjnym CARVYKTI nie zastosowano komparatora, przez co ilościowe określenie korzyści klinicznych leczenia, jak i rozróżnienie efektu stosowania leku od innych opcji terapeutycznych jest niemożliwe.

#### 5.4.3. Opis punktów końcowych

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

- Śmiertelność: oceniano przeżycie całkowite (OS) zdefiniowane jako czas od podania leku CARVYKTI do śmierci z jakiegokolwiek przyczyny;
- Jakość życia: ocena objawów związanych z chorobą, funkcjonowaniem i ogólnym samopoczuciem przy użyciu 5 kwestionariuszy: EORTC QLQ-C30, pozycji z EORTC QLQ-MY20, EQ-5D5L, *Patient Global Impression of Change* (PGIC) oraz *Patient Global Impression of Severity* (PGIS);
- Wyleczenie: brak punktów końcowych związanych z wyleczeniem;
- Surogaty:
  - ogólny odsetek odpowiedzi (ORR) – odsetek pacjentów, którzy osiągnęli częściową odpowiedź lub lepszą wg oceny Niezależnej Komisji ds. Odpowiedzi (ang. *Independent Response Committee*, IRC) i zgodnie z kryteriami IMWG (pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu);
  - wskaźnik bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (VGPR) – odsetek odpowiedzi całkowitych zdefiniowany jako odsetek pacjentów, którzy osiągnęli CR lub sCR zgodnie z oceną IRC wg kryteriów odpowiedzi IMWG;
  - czas trwania odpowiedzi (DoR) zdefiniowany jako czas od daty pierwszej udokumentowanej odpowiedzi (PR lub lepszy) do pierwszego udokumentowania PD zgodnie z oceną IRC i na podstawie kryteriów IMWG;
  - wskaźnik ujemnego wyniku minimalnej choroby resztkowej (MRD) w szpiku kostnym zdefiniowana jako odsetek pacjentów, którzy osiągnęli  $\geq$  CR i MRD-ujemny status w dowolnym punkcie czasowym po podaniu dawki CARVYKTI i przed progresją choroby lub rozpoczęciem kolejnego leczenia lekiem CARVYKTI;
  - czas do odpowiedzi (TTR) zdefiniowany jako czas od podania leku CARVYKTI do pierwszej daty udokumentowanej odpowiedzi (PR lub lepszy) na podstawie wytycznych IRC;

- o przeżycie bez progresji choroby (PFS) definiowane jako czas od podania leku CARVYKTI do pierwszej daty udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w trakcie badania, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej.

#### 5.4.4. Ocena innych elementów jakości badania

Nie dotyczy.

#### 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;
- Badanie I/II fazy;
- Stosunkowo niewielka liczba pacjentów biorących udział w badaniu (tj. poniżej 100);
- Populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów RRMM w warunkach rzeczywistych;
- Badana populacja była młodsza niż można by się spodziewać w przypadku ciężko leczonych pacjentów z opornym/nawrotowym szpiczakiem mnogim, co wprowadza pewną niepewność co do rzeczywistej wielkości efektu w praktyce klinicznej.

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

Głównym ograniczeniem badania rejestracyjnego jest brak grupy kontrolnej. Uniemożliwia to obliczenie inkrementalnego efektu zdrowotnego.

### 5.5 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku CARVYKTI u dorosłych chorych na opornego i nawrotowego szpiczaka mnogiego, u który stosowano wcześniej co najmniej trzy linie leczenia, w tym inhibitor proteasomu, leki immunomodulujący i przeciwciała anti-CD38 oceniano w otwartym, jednoramiennym, wieloośrodkowym badaniu fazy Ib i II.

Pacjenci zostali poddani aferezie oraz jeśli było takie wskazanie terapii pomostowej. Przed podaniem leku CARVYKTI pacjentów poddano chemioterapii limfodeplecyjnej. Po podaniu leku, pacjenci pozostali pod obserwacją.

Spośród 113 pacjentów włączonych do badania, infuzję leku CARVYKTI podano 97 pacjentom. Pacjenci, którzy otrzymali infuzję leku CARVYKTI (populacja mITT) zostali zdefiniowani przez Wnioskodawcę, jako populacja podstawowa do oceny skuteczności.

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

Jakość badania oceniono wysoko (ocena 7/8) na podstawie skali NICE dla badań jednoramiennych. Jednakże do ograniczeń badania rejestracyjnego MMY2001 należą: brak grupy kontrolnej, metoda otwartej próby, niewielka i wysoce wyselekcjonowana populacja pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, która może nie być reprezentatywna. Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania oraz odniesienie wyników badania do praktyki klinicznej.

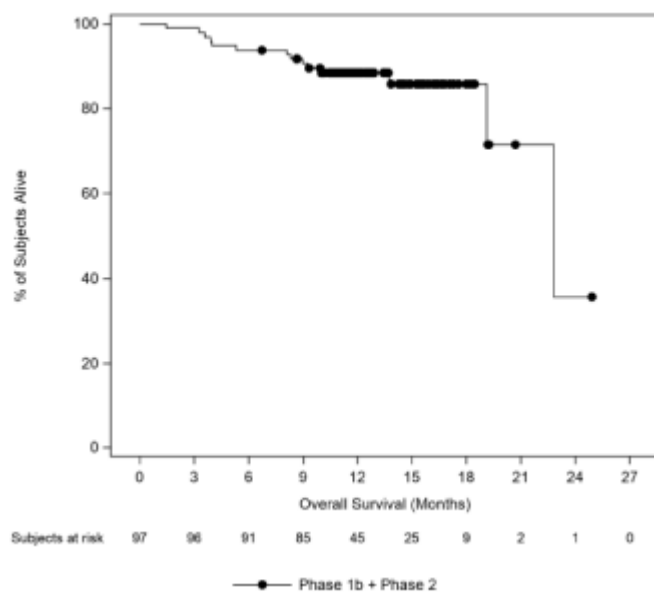
## 6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

### 6.1 Ocena skuteczności klinicznej

Poniżej przedstawiono i omówiono dane dla najważniejszych punktów końcowych.

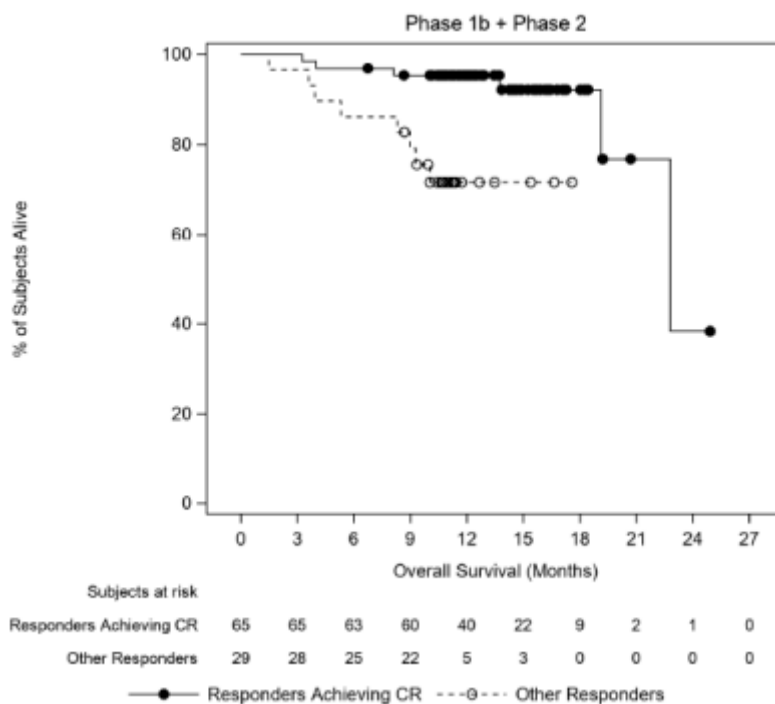
Przeżycie całkowite (OS):

W niniejszym badaniu, przeżycie całkowite stanowiło drugorzędowy punkt końcowy. W dniu odcięcia danych tj. 11 lutego 2021, przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 18,0 miesięcy, mediana OS nie została osiągnięta. Dane dotyczące całkowitego przeżycia nie są wystarczająco dojrzałe. Oszacowany dla leczonej populacji (n=97) 12 – miesięczny wskaźnik OS wyniósł 87,6% (95% CI: 79,2% - 92,8%).



**Rysunek 4. Wykres Kaplana-Meiera dla całkowitego przeżycia dla wszystkich leczonych**

Źródło: EMA Assessment report CARVYKTI str. 83 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/carvykti-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/carvykti-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 19.10.2022].



**Rysunek 5. Wykres Kaplana-Meiera dla całkowitego przeżycia dla wszystkich leczonych w zależności od odpowiedzi ocenianej przez Niezależną Komisję (IRC): Respondenci osiągnący CR vs. inni respondenci**

Źródło: EMA Assessment report CARVYKTI str. 84 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/carvykti-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/carvykti-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 19.10.2022].

**Jakość życia (HRQoL):**

Ocena jakości życia w niniejszym badaniu była drugorzędowym punktem końcowym.

Uczestnicy fazy 2 badania wypełniali kwestionariusze dotyczące jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL). Obejmowało to ocenę objawów związanych z chorobą, funkcjonowanie i ogólne samopoczucie przy użyciu 5 miar PRO: EORTC QLQ-C30, pozycji z EORTC QLQ-MY20, EQ-5D5L, Patient Global Impression of Change (PGIC) oraz Patient Global Impression of Severity (PGIS).

Zgodność z EORTC QLQ-C30 wynosiła 92,6% na początku, 83,1% w setnym dniu i zmniejszyła się w fazie kontrolnej po zakończeniu leczenia. Przyczyną niewypełnienia większości kwestionariuszy były ograniczenia związane z pandemią COVID-19. W Poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy jakości życia, zgodnej z kwestionariuszem EORTC QLQ-C30.

**Tabela 15. Znacząca zmiana w skalach EORTC QLQ-C30 dla wszystkich pacjentów leczonych w fazie 2**

	Znacząca zmiana w skalach EORTC QLQ-C30, n (%)			
	Dzień 28	Dzień 56	Dzień 78	Dzień 100
Skala funkcjonalności fizycznej, N = 56	13 (23,2%)	31 (56,4%)	28 (56,0%)	30 (57,7%)
Skala globalnego stanu zdrowia, N = 56	28 (50,0%)	35 (63,6%)	33 (66,0%)	29 (53,7%)
Skala objawów bólowych, N = 56	28 (28,0%)	22 (40,0%)	23 (46,0%)	39 (72,2%)
Skala objawów zmęczenia, N = 56	21 (37,5%)	29 (52,7%)	32 (64,0%)	28 (53,8%)

Źródło: EMA Assessment report CARVYKTI [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/carvykti-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/carvykti-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 16.11.2022].

Ocena funkcjonalności fizycznej wykazała początkowe pogorszenie punktacji między dniem 1. a dniem 7. Następnie obserwowano stały wzrost do dnia 352.

Skala globalnego stanu zdrowia (ang. *Global Health Status*, GHS) wykazała pogorszenie stanu zdrowia w dniu 7, co jest zgodne ze zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z cilta-cel. Poprawę w skali GHS obserwowano od dnia 28 z ogólną stałą poprawą w czasie.

Ogólne zmniejszenie nasilenia bólu zaobserwowano począwszy od 7. dnia (średnia LS -1,9 [95% CI: -8,5 do -54,6]) i utrzymywało się ono do 352. dnia (średnia LS -17,6 [95% CI: -32,6 – -2,6]).

Po początkowym wzroście zmęczenia w dniu 7, co jest zgodne ze zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z cilta-cel (średnia LS 10,3 [95% CI: 4,6 – 16,1]), ogólne zmniejszenie zmęczenia utrzymywało się do dnia 352 (średnia LS -15,7 [95% CI: -27,7 – -3,7]).

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy jakości życia, zgodnej z kwestionariuszem EORTC QLQ-MY20.

**Tabela 16. Znacząca zmiana w skalach EORTC QLQ-MY20 dla pacjentów leczonych w fazie 2**

	Znacząca zmiana w skali EORTC QLQ-MY20				
	Dzień 7, N = 57	Dzień 28, N = 55	Dzień 56, N = 55	Dzień 78, N = 49	Dzień 100, N = 53
Niepokój lub pobudzenie	41 (71,9%)	50 (90,9%)	45 (81,8%)	40 (81,6%)	43 (81,1%)
Myślenie o chorobie	15 (26,3%)	21 (38,2%)	26 (47,3%)	25 (51,0%)	27 (50,9%)
Martwienie się śmiercią	20 (35,1%)	19 (34,5%)	21 (38,2%)	20 (40,8%)	22 (41,5%)
Martwienie się o zdrowie w przyszłości	15 (26,3%)	23 (41,8%)	23 (41,8%)	26 (53,1%)	17 (32,1%)
Skala perspektywy przyszłości	28 (49,1%)	33 (60,0%)	33 (60,0%)	36 (73,5%)	35 (66,0%)

Źródło: EMA Assessment report CARVYKTI [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/carvykti-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/carvykti-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 16.11.2022].

Pomimo zmienności w trakcie trwania badania, badani zgłaszali poprawę w zakresie perspektywy na przyszłość poczynając od 7. dnia (średnia LS 9,7 [95% CI: 5,2 – 14,1]) i nadal wykazywali pozytywną poprawę do 380. dnia (średnia LS 23,1 [95% CI: 7,4 – 38,7]).

#### Wskaźnik bardzo dobrej częściowej odpowiedzi (VGPR):

Oceniany jako drugorzędowy punkt końcowy. Wskaźnik bardzo dobrej częściowej odpowiedzi (VGPR) lub lepszej zdefiniowano jako odsetek uczestników, którzy uzyskali sCR, CR lub VGPR zgodnie z kryteriami odpowiedzi IMWG. W dniu odcięcia danych (11.02.2021) wskaźnik bardzo dobrej częściowej odpowiedzi (VGPR) lub lepszej wynosił 94,8% (95% CI: 88,4% do 98,3%) w grupie pacjentów, którym podano lek CARVYKTI. Siedemdziesiąt osiem osób (80,4%, (95% CI: 71,1% do 87,8%)) uzyskało sCR.

#### Czas trwania odpowiedzi (DoR):

Oceniany jako drugorzędowy punkt końcowy. Przy medianie obserwacji wynoszącej 18,0 miesięcy, mediana czasu trwania odpowiedzi (DoR) wyniosła 21,8 miesięcy (95% CI: 21,8 miesięcy, nie oszacowano [NE]) w momencie klinicznego odcięcia. Prawdopodobieństwo utrzymania się odpowiedzi u badanych w 9. miesiącu i 12. miesiącu od podania leku wynosiło odpowiednio 79,7% (95% CI: 70,0%, 86,5%) i 72,9% (95% CI: 62,6%, 80,9%). Mediana DoR dla uczestników osiągniętych CR/sCR nie została osiągnięta.

#### Minimalna choroba resztkowa (MRD):

Oceniany jako drugorzędowy punkt końcowy.

Uczestnicy byli (lub będą) oceniani pod kątem negatywnej oceny minimalnej choroby resztkowej za pomocą sekwencjonowania następnej generacji (NGS) na początku, 28 dni, 6 miesięcy, 12 miesięcy, 18 miesięcy i 24 miesiące po infuzji cilta-celu, a w przypadku uczestników z podejrzeniem CR także w momencie wystąpienia CR, a następnie co roku dla uczestników pozostałych w badaniu aż do progresji choroby.

W dniu odcięcia danych 11 lutego 2021 roku 96 uczestników (99,0%) miało próbki dostępne do oceny MRD (próbka wyjściowa i próbka po osiągnięciu linii odniesienia). Spośród 61 uczestników z możliwymi do oceny próbkami (tj. uczestnicy z identyfikowalnym klonem na linii podstawowej oraz wystarczającą liczbą komórek do badania na poziomie czułości  $10^{-5}$  w próbkach po leczeniu), 56 (91,8%) uzyskało negatywny wynik MRD w szpiku kostnym przy czułości  $10^{-5}$ . Wśród 78 uczestników, którzy osiągnęli sCR/CR, 47 uczestników miało możliwe do oceny próbki. 42 z nich (89,4%) osiągnęło negatywną ocenę MRD na poziomie czułości  $10^{-5}$ . W całej populacji, której podano lek CARVYKTI, MRD wynosi 57,7% (N=56; 95% CI: (47,3 do 67,7)) przy czym uzyskano negatywną ocenę MRD u pacjentów z sCR na poziomie 43,3% (N=42; 95% CI: 33,3 do 53,7). W populacji pacjentów poddanych leukaferizie wskaźnik negatywnej oceny MRD wynosi 49,6% (N= 56; 95% CI: 40,0 do 59,1), a dla pacjentów z sCR 37,2% (N=42; 95% CI: 28,3 do 46,8).

#### Czas do odpowiedzi (TTR):

Oceniany jako drugorzędowy punkt końcowy. Mediana czasu do pierwszej odpowiedzi wynosiła 0,95 miesiąca (zakres: 0,9 do 10,7 miesiąca), mediana czasu do najlepszej odpowiedzi wynosiła 2,6 miesiąca (zakres: 0,9 do 15,2 miesiąca), a mediana czasu do CR lub lepszej wynosiła 2,63 miesiąca (zakres: 0,9 do 15,2 miesiąca).

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

Oceniany jako drugorzędowy punkt końcowy. W dniu odcięcia danych 11.02.2021 przy medianie czasu trwania obserwacji wynoszącej 18,0 miesięcy, mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) wyniosła 22,8 miesiąca (95% CI: 22,8, nie oszacowano), a mediana PFS dla uczestników, którzy osiągnęli CR/sCR nie została osiągnięta. Po dwunastu miesiącach od infuzji cilta-cel 76,3% uczestników (95% CI: 66,5% do 83,6%) pozostawało wolnych od progresji.

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące PFS dla 6, 9, 12 i 18 miesięcy.

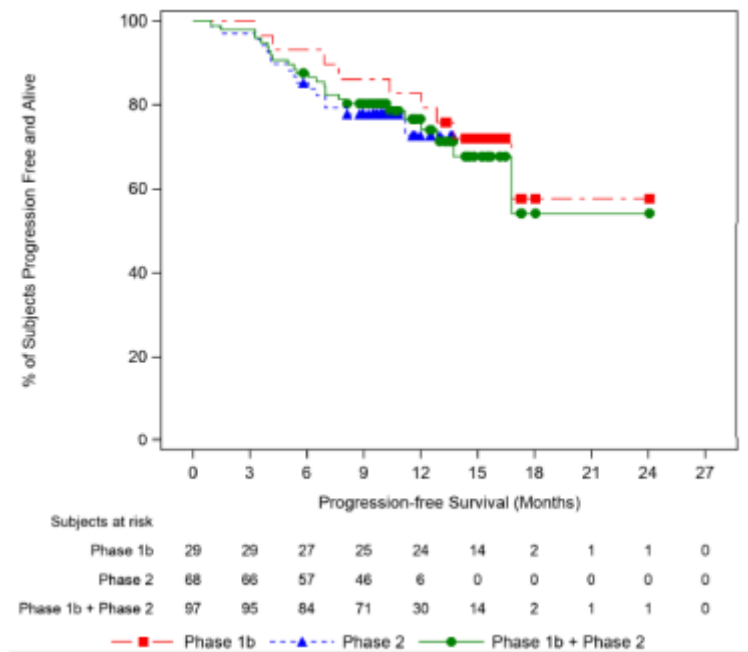
**Tabela 17. Przeżycia wolne od progresji choroby w grupie leczonej, opracowany na podstawie oceny Niezależnej Komisji (IRC)**

	Faza 1b	Faza 2	Faza 1b+2
Liczba pacjentów	29	68	97
Odsetek 6-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji % (95% CI)	93,1 (75,1 – 98,2)	85,3 (74,4 – 91,8)	87,6 (79,2 – 92,8)

	Faza 1b	Faza 2	Faza 1b+2
Odsetek 9-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji % (95% CI)	86,2 (67,3 – 94,6)	77,8 (65,9 – 86,0)	80,3 (70,9 – 87,0)
Odsetek 12-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji % (95% CI)	82,8 (63,4 – 92,4)	72,6 (56,5 – 83,6)	76,6 (66,0 – 84,3)
Odsetek 18-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji % (95% CI)	57,7 (25,9 – 79,9)	NE (NE – NE)	54,2 (26,4 – 75,4)

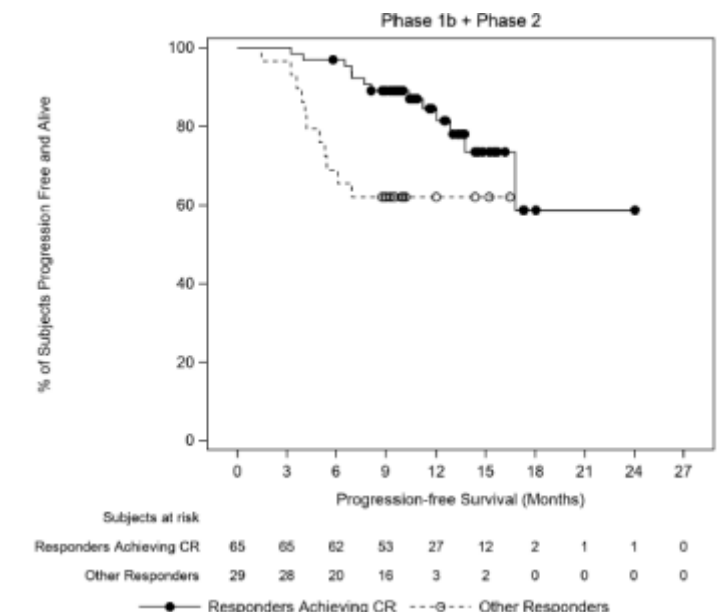
NE – nie oszacowano

Źródło: EMA Assessment report CARVYKTI [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/carvykti-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/carvykti-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 21.12.2022].



**Rysunek 6. Wykres Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie leczonej, opracowany na podstawie oceny Niezależnej Komisji (IRC)**

Źródło: EMA Assessment report CARVYKTI str. 81 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/carvykti-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/carvykti-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 19.10.2022].



## Rysunek 7. Wykres Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby, opracowany na podstawie oceny Niezależnej Komisji (IRC): respondenci uzyskujący pełną odpowiedź na leczenie (CR) w porównaniu do pozostałych respondentów

Źródło: EMA Assessment report CARVYKTI str. 82 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/carvykti-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/carvykti-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 19.10.2022].

### Ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR):

Oceniany jako pierwszorzędowy punkt końcowy. W dniu odcięcia danych 11 lutego 2021 r. leczenie uczestników badania za pomocą cilta-celu skutkowało ogólnym odsetkiem odpowiedzi (ORR) wynoszącym 97,9%, przy czym 95 z 97 uczestników, którym podano lek CARVYKTI, uzyskało częściową odpowiedź (PR) lub lepszą, zgodnie z oceną niezależnego komitetu ds. przeglądu (IRC) (na podstawie kryteriów International Myeloma Working Group [IMWG]). Warto zauważyć, że odsetek rygorystycznych odpowiedzi całkowitych (sCR) wyniósł 80,4%. ORR dla 113 osób włączonych do badania (w tym 16 uczestników, którzy nie otrzymali wlewu cilta-celu) wyniósł 84,1% (76,0% - 90,3%), przy wskaźniku sCR wynoszącym 69,0%.

### PODSUMOWANIE

Badanie zostało zaprojektowane jako jednoramienne, a wnioskodawca przedstawił porównanie z rzeczywistymi danymi pacjentów leczonych dostępnymi obecnie opcjami leczenia, które można uznać za dowód wspierający.

W momencie odcięcia danych (11.02.2021 r.) mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta. W dniu odcięcia danych oszacowano, że wskaźnik bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (VGPR) lub lepszej wyniósł 94,8% wśród pacjentów, którym podano lek cilta-cel. Przy medianie obserwacji wynoszącej 18,0 miesięcy, mediana czasu trwania odpowiedzi (DoR) wyniosła 21,8 miesięcy (95% CI: 21,8 miesięcy, nie oszacowano [NE]) w momencie klinicznego odcięcia. Mediana czasu do pierwszej odpowiedzi wynosiła 0,95 miesiąca (zakres: 0,9 do 10,7 miesiąca). Po dwunastu miesiącach od infuzji cilta-cel 76,3% uczestników (95% CI: 66,5% do 83,6%) pozostawało wolnych od progresji. ORR dla 113 dla osób włączonych do badania (w tym 16 uczestników, którzy nie otrzymali wlewu cilta-celu) wyniósł 84,1%, przy wskaźniku sCR wynoszącym 69,0%.

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

## 6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

### Na podstawie EPAR

Ocena profilu bezpieczeństwa opiera się głównie na kohorcie głównej tj. osobach poddanych leczeniu lekiem CARVYKTI (n=97). Mediana czasu obserwacji bezpieczeństwa dla 97 pacjentów wynosi 18 miesięcy.

U wszystkich uczestników, który otrzymali cilta-cel, wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane. U wszystkich pacjentów wystąpiło jedno lub więcej zdarzeń niepożądanych stopnia 3. lub 4.

Wśród zdarzeń  $\geq 3$  stopnia najczęściej zgłaszano: cytopenię (neutropenię [95,9%], niedokrwistość [81,4%], małopłytkowość [79,4%], leukopenia [61,9%] i limfopenia [52,6%]) i CRS (94,8%) wraz z hipoalbuminemią (n=27; 27,8%), wzrostem aktywności aminotransferazy alaninowej (n=24; 24,7%) i wzrostem aminotransferazy asparaginianowej (n=28; 28,9%). Zdarzenia niepożądane obserwowano najczęściej w ciągu pierwszych 4-8 tygodni od podania leku. Od początku badania do aktualizacji bezpieczeństwa klinicznego zmarło 21 uczestników badania (21,6%), siedem przypadków śmierci przypisano do powikłań klinicznych.

### Informacje z ChPL

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi produktu CARVYKTI ( $\geq 20\%$ ) były: neutropenia (91%), CRS (88%), gorączka (88%), małopłytkowość (73%), niedokrwistość (72%), leukopenia (54%), limfopenia (45%), bóle mięśniowo-szkieletowe (43%), niedociśnienie (41%), zmęczenie (40%), podwyższenie aktywności aminotransferaz (37%), zakażenie górnych dróg oddechowych (32%), biegunka (28%), hipokalcemia (27%), hipofosfatemia (26%), nudności (26%), ból głowy (25%), kaszel (25%), tachykardia (23%), dreszcze (23%), encefalopatia (22%), zmniejszenie apetytu (22%), obrzęki (22%) i hipokaliemia (20%).

Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 46% pacjentów; ciężkimi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi u  $\geq 2\%$  pacjentów były: CRS (15%), neutropenia (6%), ICANS (4%), posocznica (3%), małopłytkowość (3%), gorączka neutropeniczna (3%) i zapalenie płuc (3%).

Najczęstszymi ( $\geq 5\%$ ) niehematologicznymi działaniami niepożądanymi stopnia  $\geq 3$  było podwyższenie aktywności aminotransferaz (16%), niedociśnienie (8%), hipofosfatemia (8%), zwiększenie aktywności

Gamma-glutamylotransferazy (7%), zapalenie płuc (7%), posocznica (6%), gorączka (6%), zmęczenie (6%), hipokalcemia (5%) i niedotlenienie (5%).

Najczęstszymi ( $\geq 20\%$ ) nieprawidłowościami hematologicznymi stopnia  $\geq 3$  były: neutropenia (90%), niedokrwistość (58%), leukopenia (53%), małopłytkowość (52%) i limfopenia (43%).

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 18 zawiera podsumowanie działań niepożądanych, które wystąpiły u pacjentów otrzymujących produkt CARVYKTI.

W obrębie każdej grupy układów i narządów, działania niepożądane są uszeregowane według częstości. W obrębie każdej kategorii częstości, jeżeli jest to istotne, działania niepożądane przedstawiono w kolejności zmniejszającej się ciężkości, stosując następującą konwencję: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 18. Działania niepożądane u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych produktem CARVYKTI (n=179)**

Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości	Działanie niepożądane	Częstość występowania (%)	
			Wszystkie stopnie	Stopień $\geq 3$
Zakażenia i zarażenia	Bardzo często	Zakażenie bakteryjne <sup>#</sup>	10	4
		Zakażenie górnych dróg oddechowych <sup>*</sup>	32	2
	Często	Posocznica <sup>1#</sup>	8	6
		Zapalenie płuc <sup>#</sup>	7	7
		Zakażenie wirusowe <sup>*</sup>	6	2
		Zakażenie wirusem cytomegalii <sup>*</sup>	2	2
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	Bardzo często	Neutropenia <sup>7</sup>	91	90
		Trombocytopenia	73	52
		Niedokrwistość	72	58
		Leukopenia	54	53
		Limfopenia <sup>*</sup>	45	43
		Gorączka neutropeniczna	12	11
		Koagulopatia <sup>2</sup>	15	2
		Hipofibrynogenemia <sup>*</sup>	12	2
Zaburzenia układu odpornościowego	Bardzo często	Zespół uwalniania cytokin <sup>#</sup>	88	4
	Często	Limfohistocytoza hemafagocytarna <sup>#</sup>	3	2
		Hipogammaglobulinemia <sup>*</sup>	9	1
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Hipokalcemia	27	5
		Hipofosfatemia	26	8
		Zmniejszony apetyt	22	2
		Hipokaliemia	20	3
		Hipoalbuminemia	19	1
		Hiponatremia	17	3
		Hipomagnezemia	16	0
Zaburzenia psychiczne	Często	Delirium <sup>3</sup>	4	1
		Zmiany osobowości <sup>4</sup>	4	1
		Bezsenność	9	0
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Encefalopatia <sup>5</sup>	22	4
		Zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego	13	2
		Zaburzenia funkcji motorycznych <sup>6</sup>	15	4
		Zawroty głowy <sup>*</sup>	17	1
	Często		Ból głowy	25
		Afazja <sup>7</sup>	7	1



Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości	Działanie niepożądane	Częstość występowania (%)	
			Wszystkie stopnie	Stopień ≥3
		Niedowład <sup>8</sup>	6	1
		Ataksja <sup>9</sup>	6	1
		Neuropatia obwodowa <sup>10</sup>	9	2
		Drżenie <sup>*</sup>	7	0
		Neurotoksyczność <sup>#</sup>	2	1
Zaburzenia serca	Bardzo często	Tachykardia <sup>*</sup>	23	1
	Często	Zaburzenia rytmu serca <sup>11</sup>	6	2
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Niedociśnienie	41	8
		Nadciśnienie	15	4
	Często	Krwotok <sup>12#</sup>	7	2
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Hipoksja <sup>*</sup>	12	5
		Duszność <sup>13#</sup>	18	3
		Kaszel <sup>*</sup>	25	0
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Bardzo często	Biegunka	28	2
		Nudności	26	1
		Wymioty	18	0
		Zaparcia	17	0
		Ból brzucha <sup>*</sup>	10	0
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Hiperbilirubinemia	6	2
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból mięśniowo-szkieletowy <sup>*</sup>	43	3
Zaburzenia nerek i układu moczowego	Często	Niewydolność nerek <sup>14</sup>	7	4
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Gorączka	88	6
		Zmęczenie <sup>*</sup>	40	6
		Dreszcze	23	0
		Obrzęk <sup>15</sup>	22	2
		Ból <sup>*</sup>	12	1
Badania	Bardzo często	Podwyższenie aktywności transaminaz <sup>*</sup>	37	16
		Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy	13	7
		Zwiększenie stężenia ferrytyny w surowicy	12	3
		Zwiększenie aktywności dehydrogenazy	11	0
		Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi	10	3
	Często	Zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego	8	2

Działania niepożądane są zgłaszane przy użyciu MedDRA wersja 23.0

# W tym skutek (skutki) śmiertelne.

\* Na podstawie terminu zbiorczego.

<sup>1</sup> Posocznica w tym bakteriemia, wstrząs septyczny,

<sup>2</sup> Koagulopatia w tym wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji, koagulopatia, rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe, zwiększenie stężenia dimeru D fibryny, zwiększenie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego, zwiększenie stężenia protrombiny i wydłużenie czasu protrombinowego.

<sup>3</sup> Delirium w tym pobudzenie, delirium, omamy, drażliwość i niepokój.

<sup>4</sup> Zmiany osobowości w tym apatia, spłycenie afektu i zmniejszenie ekspresji twarzy.

<sup>5</sup> Encefalopatia w tym amnezja, bradyfrenia, zaburzenia poznawcze, stan splątania, obniżony poziom

świadomości, zaburzenia uwagi, senność, nieinfekcyjne zapalenie mózgu, spowolnienie psychoruchowe i zaburzenia snu.

<sup>6</sup> Zaburzenia ruchowe w tym bradykinezja, sztywność typu koła zębatego, dysgrafia, m. krografia, sztywność mięśni, mioklonie, parkinsonizm, nieprawidłowa postawa ciała i stereotypia.

<sup>7</sup> Afazja w tym dyzartria, powolną mowę i zaburzenia mowy.

<sup>8</sup> Niedowład obejmują porażenie nerwów czaszkowych.

<sup>9</sup> Ataksja w tym ataksja, zaburzenia równowagi i zaburzenia chodu.

<sup>10</sup> Neuropatia obwodowa w tym obwodową neuropatię ruchową/czuciową.

<sup>11</sup> Zaburzenia rytmu serca w tym częstoskurcz nadkomorowy/komorowy.

<sup>12</sup> Krwotok w tym krwotok spojówkowy, krwotok z nosa, krwiotłucie, krwotok pooperacyjny, krwotok płucny, krwotok siatkówkowy i krwotok podpajęczynówkowy.

<sup>13</sup> Duszność w tym duszność, zaburzenia oddychania i niewydolność oddechowa.

<sup>14</sup> Niewydolność nerek w tym ostre uszkodzenie nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi oraz przewlekła choroba nerek.

<sup>15</sup> Obrzęk w tym obrzęk uogólniony, obwodowy i miejscowy.

Źródło: ChPL CARVYKTI [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/carvykti-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/carvykti-epar-product-information_en.pdf) [dostęp: 16.09.2022].

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego lek CARVYKTI jest oznaczony symbolem czarnego trójkąta, co oznacza konieczność okresowego raportowania danych o bezpieczeństwie jego stosowania.

Lek wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania (ang. *Periodic Safety Update Reports*, PSURs). Wymagania do przedłożenia PSURs tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

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

### **Alerty dotyczące bezpieczeństwa**

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)<sup>20</sup>, na dzień 02.01.2023 r. nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku CARVYKTI.

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)<sup>21</sup> na dzień 02.01.2023 r. odnotowano informację na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego CARVYKTI. Zidentyfikowano 33 przypadki działań niepożądanych. 26 przypadków dotyczyło ciężkich działań niepożądanych, w tym wystąpiły 3 zgony. Zdarzenia niepożądane zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 19. Zestawienie działań niepożądanych odnotowanych w bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)**

Zdarzenie niepożądane	Liczba przypadków
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	11
Zaburzenia układu immunologicznego	11
Zaburzenia układu nerwowego	9
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych	5
Zaburzenia naczyniowe	5
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	4
Problemy związane z produktem	4
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	2
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	2
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	1
Zaburzenia kardiologiczne	1
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	1

<sup>20</sup> [https://www.urpl.gov.pl/pl/komun\\_katy-bezpiecze%C5%84stwa](https://www.urpl.gov.pl/pl/komun_katy-bezpiecze%C5%84stwa) [dostęp: 02.01.2023].

<sup>21</sup> <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp 02.01.2023].

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	1

W bazie VigiAccess<sup>22</sup> prowadzonej przez WHO, w dniu 02.01.2023 r. odnotowano 75 przypadków działań niepożądanych leku CARVYKTI. Zdarzenia niepożądane zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 20. Zestawienie działań niepożądanych odnotowanych w bazie VigiAccess**

Zdarzenie niepożądane	Liczba przypadków
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	21
Zaburzenia układu nerwowego	18
Zaburzenia układu immunologicznego	17
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	11
Problemy związane z produktem	8
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych	7
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	7
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	6
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	6
Zaburzenia naczyniowe	6
Zaburzenia kardiologiczne	4
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	3
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	3
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	2
Zaburzenia psychiatryczne	2
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	2
Zaburzenia nerek i układu moczowego	1
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	1

W bazie EudraVigilance<sup>23</sup> na dzień 02.01.2023, lek CARVYKTI nie znajdował się w rejestrze „Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków”.

#### Podsumowanie:

Niekorzystne skutki stosowania preparatu CARVYKTI odpowiadają profilowi bezpieczeństwa w tej klasie produktów.

Najczęstsze zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub wyższego to: neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość i leukopenia. U większości pacjentów wystąpił zespół uwalniania cytokin stopnia 1. lub 2. oraz neutropenia stopnia 1. i 2.

Wymienione w ChPL działania niepożądane mogą wpływać na jakość życia, jednak ocena jakości życia związanej ze zdrowiem wykazała znaczącą poprawę dla wszystkich analizowanych parametrów u pacjentów przyjmujących lek CARVYKTI.

Profil zgłaszanych w FDA i VigiAccess działań niepożądanych jest podobny do profilu zdarzeń niepożądanych przedstawionym w badaniu rejestracyjnym.

### 6.3 Podsumowanie siły interwencji

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

W dniu odcięcia danych tj. 11 lutego 2021 mediana OS nie została osiągnięta. Wykazano, że wskaźnik bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (VGPR) lub lepszej wynosił 94,8% wśród pacjentów, którym podano lek

<sup>22</sup> <https://vigiaccess.org/> [dostęp 02.01.2023].

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

CARVYKTI. Przy medianie obserwacji wynoszącej 18,0 miesięcy, mediana czasu trwania odpowiedzi (DoR) wyniosła 21,8 miesięcy (95% CI: 21,8 miesięcy, nie oszacowano [NE]) w momencie klinicznego odcięcia. Mediana czasu do pierwszej odpowiedzi wynosiła 0,95 miesiąca (zakres: 0,9 do 10,7 miesiąca), mediana czasu do najlepszej odpowiedzi wynosiła 2,6 miesiąca (zakres: 0,9 do 15,2 miesiąca). Po dwunastu miesiącach od infuzji cilta-cel 76,3% uczestników (95% CI: 66,5% do 83,6%) pozostawało wolnych od progresji. ORR dla 113 dla osób włączonych do badania (w tym 16 uczestników, którzy nie otrzymali wlewu cilta-celu) wyniósł 84,1%, przy wskaźniku sCR wynoszącym 69,0%.

U wszystkich uczestników, który otrzymali cilta-cel, wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane. U wszystkich pacjentów wystąpiło jedno lub więcej zdarzeń niepożądanych stopnia 3. lub 4. Zgłaszane były najczęściej: cytopenie (neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia i limfopenia) i CRS wraz z hipoalbuminemią, wzrostem aktywności aminotransferazy alaninowej i wzrostem aminotransferazy asparaginianowej. Od daty rozpoczęcia badania do pierwszej daty odcięcia danych odnotowano 14 zgonów w całej leczonej populacji, w tym u 6 uczestników wystąpiły zdarzenia niepożądane (TEAE) z wynikiem śmiertelnym, które uznano za związane z badanym lekiem. Od początku badania do aktualizacji bezpieczeństwa klinicznego zmarło 21 uczestników badania (21,6%), siedem przypadków śmierci przypisano do powikłań klinicznych.

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

Krótki czas obserwacji badanych pacjentów, tj. mediana czasu obserwacji wynosiła 18 miesięcy (zakres 1,5 miesiąca [pacjent zmarł] do 30,5 miesiąca), ogranicza wiarygodną ocenę profilu bezpieczeństwa ciltakabtagen autoleucel.

#### Komentarz od Analityków:

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

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

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

**Tabela 21. Porównanie wybranych wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku Tecvayli, Carvykti oraz Pepaxti**

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

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

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

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

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

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie:

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

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

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

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

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

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

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

## 7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

### 7.1 Dane wejściowe do modelu

Nie dotyczy.

### 7.2 Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

#### 7.2.1. Założenia

- Lek przyjmowany jest zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL: lek podawany jednorazowo w postaci wlewu.
- W kosztach terapii uwzględniono koszt leku CARVYKTI, nie uwzględniono kosztów dodatkowych.
- Cenę leku CARVYKTI odnaleziono na stronie drugs.com. Cena na dzień 02.02.2023 CARVYKTI to 489 654,50 USD<sup>24</sup>.
- Do przeliczenia ceny leku z waluty lokalnej, czyli dolar amerykański na złoty polski użyto średniego kursu NBP z dnia 09.02.2023.

#### 7.2.2. Dane wejściowe

Tabela 22. Dane wejściowe

Założenie	Wartość	Źródło
Średni kurs NBP za 1 USD [PLN]	4,401	Tabela nr 005/A/NBP/2023 z dnia 09.02.2023
Dawka zalecana na podanie	Dawka docelowa wynosi $0,75 \times 10^6$ CAR-dodatnich żywotnych limfocytów T na kg masy ciała (nie przekraczając $1,0 \times 10^6$ CAR-dodatnich żywotnych limfocytów T)	ChPL CARVYKTI
Okres stosowania	Jednorazowe podanie	ChPL CARVYKTI
Cena za opakowanie – hurtownia* [USD]	483 581,23	<a href="https://www.drugs.com/price-guide/carvykti">https://www.drugs.com/price-guide/carvykti</a> [dostęp 02.02.2023]

\* Obliczone na podstawie ceny aptecznej i polskiej marży detalicznej dla drogich leków.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

#### 7.2.3. Wyniki

Lek CARVYKTI jest lekiem do jednorazowego stosowania. Uwzględniając powyższe założenia oraz średni kurs za 1 USD, oszacowano, że roczny koszt terapii lekiem CARVYKTI wynosi 2 128 241,01 zł.

### 7.3. Model farmakoekonomiczny

#### 7.3.1. Założenia

##### Założenia dotyczące części klinicznej:

- W związku z brakiem komparatora przyjęto założenie, że terapia ta stanowi ostatnią linię leczenia. W grupie hipotetycznego komparatora nieleczonych choroba postępuje w sposób ciągły, czyli PFS wynosi 0. Założono, że okres PFS w grupie leku badanego oznacza czas wstrzymania postępu choroby, co stanowi wartość zysku zdrowotnego. Wobec braku danych przyjęto, że jakość życia w okresie PFS nie jest obniżona w stosunku do populacji generalnej. Przyjęto założenie, że po okresie wstrzymania choroby progresja u osób leczonych przebiega w analogiczny sposób, jak u osób nieleczonych (założenie

<sup>24</sup> <https://www.drugs.com/price-guide/carvykti> [dostęp 02.02.2023].

to jest na korzyść interwencji – stan pacjenta w kolejnych liniach leczenia pogarsza się i należy liczyć się z szybszym przebiegiem choroby).

- Założono, że w grupie hipotetycznego komparatora nie następuje zatrzymanie choroby – PFS=0 i LY=0.
- Przy takich założeniach PFS=LYG.
- Wartość oczekiwaną czasu do progresji estymowano z wykorzystaniem danych dotyczących wartości PFS w kilku punktach czasowych i przy założeniu rozkładu Weibulla.
- Parametry rozkładu Weibulla ( $\alpha$ ,  $\beta$ ) wyznaczono metodą minimalizacji sumy kwadratów błędów (przy pomocy dodatku do programu Microsoft Excel – Solver). Na ich podstawie oszacowano wartość oczekiwaną PFS w horyzoncie dożywnym, którą przyjęto za korzyść zdrowotną wyrażoną w LY.

#### Założenia dotyczące części ekonomicznej:

- Zgodnie z ChPL CARVYKTI założono, że lek będzie podany jednorazowo w postaci wlewu.
- Założono, że lek będzie przyjmowany zgodnie z zalecaną dawką, czyli pojedyncza dawka do infuzji dożylniej, zawierająca dyspersję CAR-dodatnich żywnych limfocytów T. Dawka docelowa wynosi  $0,75 \times 10^6$  CAR-dodatnich żywnych limfocytów T na kg masy ciała (nie przekraczając  $1,0 \times 10^8$  CAR-dodatnich żywnych limfocytów T). Pacjenci o masie ciała 100 kg i mniejszej:  $0,5 - 1,0 \times 10^6$  CAR-dodatnich żywnych limfocytów T na kg masy ciała. Pacjenci o masie ciała powyżej 100 kg:  $0,5 - 1,0 \times 10^8$  CAR-dodatnich żywnych limfocytów T (niezależnie od masy ciała).
- Koszty leku oszacowano zgodnie z metodologią opisaną w rozdziale „Oszacowanie kosztów terapii i komparatora”. Cena produktu leczniczego CARVYKTI pochodzi ze strony drugs.com.
- Nie uwzględniano innych kosztów dodatkowych, takich jak np. koszty leczenia działań niepożądanych terapii, koszty hospitalizacji. Ze względu na wysoką cenę leku, inne koszty dodatkowe stanowią niewielką część kosztów całkowitych, co ma niewielki wpływ na ocenę sumaryczną.

#### Założenia dla analizy wrażliwości:

- Zakres niepewności przyjęto na podstawie podanych w badaniu wartości 95% przedziału ufności dla wartości PFS w poszczególnych punktach czasowych.
- W ramach analizy wrażliwości oszacowano minimalny i maksymalny koszt terapii, z uwzględnieniem +/- 20% ceny podstawowej ocenianej technologii.

### 7.3.2. Dane wejściowe

**Tabela 23. Prawdopodobieństwo PFS w wybranych punktach czasowych**

Punkt czasowy		Prawdopodobieństwo PFS		
Miesiące	Lata	%	Dolna granica 95%CI	Górna granica 95%CI
6 miesięcy	0,5	87,6	79,2	92,8
9 miesięcy	0,75	80,3	70,9	87,0
12 miesięcy	1	76,6	66,0	84,3
18 miesięcy	1,5	54,2	26,4	75,4

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

**Tabela 24. Dane wejściowe**

Założenie	Wartość	Źródło
Dawka na podanie	Dawka docelowa wynosi $0,75 \times 10^6$ CAR-dodatnich żywnych limfocytów T na kg masy ciała (nie przekraczając $1,0 \times 10^8$ CAR-dodatnich żywnych limfocytów T)	ChPL CARVYKTI
Okres stosowania	Jednorazowe podanie	ChPL CARVYKTI
Cena za opakowanie [USD]	483 581	<a href="https://www.drugs.com/price-guide/carvykti">https://www.drugs.com/price-guide/carvykti</a>
Próg opłacalności (3 x PKB) [PLN]	175 926	GUS

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

### 7.3.3. Wyniki

W poniższej tabeli (Tabela 25) oszacowano wielkość efektu zdrowotnego uzyskanego wskutek zastosowania ocenianej technologii przy powyższych założeniach na korzyść interwencji.

**Tabela 25. Oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny**

Wariant	Lek [LY]	Hipotetyczny komparator [LY]	LYG
Optymistyczny (górną granicą 95% CI)	4,35	0,00	4,35
<b>Oczekiwany</b>	<b>1,92</b>	<b>0,00</b>	<b>1,92</b>
Pesymistyczny (dolną granicą 95% CI)	1,22	0,00	1,22

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

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

W związku z charakterystyką leku CARVYKTI roczny koszt terapii jest równy kosztom uzyskania spodziewanego efektu zdrowotnego.

**Tabela 26. Oszacowanie rocznych kosztów terapii**

Wariant	Interwencja [PLN]	Hipotetyczny komparator [PLN]	Różnica kosztów [PLN]
Minimalny (-20% podstawowej ceny leku)	1 702 593 zł	0	1 702 593 zł
<b>Średni (cena podstawowa leku)</b>	<b>2 128 241 zł</b>	<b>0</b>	<b>2 128 241 zł</b>
Maksymalny (+20% podstawowej ceny leku)	2 553 889 zł	0	2 553 889 zł

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

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

**Tabela 27. Oszacowanie inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów**

Współczynnik efektywności kosztów dla stałego efektu zdrowotnego (wartość oczekiwana PFS=LYG) przy zmianie kosztów			Współczynnik efektywności kosztów dla stałego kosztu (oczekiwany koszt) przy zmianie efektów zdrowotnych (wartość oczekiwana PFS=LYG)				
Horyzont dożywni	ICER [PLN/LYG]	ICER/próg	Horyzont dożywni	ICER [PLN/LYG]	ICER/próg	Korzyść zdrowotna za 3 PKB	% ceny leku – efektywne kosztowo
Dla minimalnego kosztu	1 702 593 zł	9,7	Dla optymistycznego LYG	939 752	5,3		
<b>Dla oczekiwanego kosztu</b>	<b>2 128 241 zł</b>	<b>12,1</b>	<b>Dla oczekiwanego LYG</b>	<b>2 128 241</b>	<b>12,1</b>	<b>0,08</b>	<b>9%</b>
Dla maksymalnego kosztu	2 553 889 zł	14,5	Dla pesymistycznego LYG	3 347 369	19,0		

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Podsumowanie:

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

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

- w wariantcie oczekiwanym: 1,92 LYG;
- w wariantcie optymistycznym: 4,35 LYG (górną granicą 95% CI);



- w wariancie pesymistycznym: 1,22 LYG (dolna granica 95% CI).

Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER w horyzoncie dożywotnim wyniósł ok. 2 128 241 PLN/LYG, przekraczając próg opłacalności kosztowej prawie 12,1 razy (9% ceny efektywne kosztowo).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono dla różnych wariantów inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów. ICER zależny od zmiany kosztów dla stałego oczekiwanego efektu zdrowotnego mieścił się w zakresie ok. 1,7 – 2,6 mln PLN/LYG w horyzoncie dożywotnim i przekraczał aktualny próg efektywności kosztowej o ok. 10 – 15 razy.

ICER zależny od zmiany efektów zdrowotnych przy założeniu stałego oczekiwanego kosztu mieścił się w zakresie ok. 940 tys.– 3,3 mln PLN/LYG w horyzoncie dożywotnim (próg przekroczony ok. 5,0 – 19,0 razy).

Oszacowane wartości ICER ok. dwunastokrotnie przekraczają próg refundacyjny, wskazując na zbyt wysoką cenę w stosunku do oferowanych, w dodatku niepewnych, korzyści zdrowotnych.

#### Komentarz od Analityków:

*W ramach oceny technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności na rok 2023, w analogicznym wskazaniu jak opisywany w niniejszym raporcie lek CARVYKTI, ocenie podlegają dwie inne technologie lekowe tj.: Tecvayli oraz Pepaxti. Ze względu na tożsame wskazanie stanowią one technologie komparatywne. Z tego względu zdecydowano się na zestawienie danych otrzymanych w ramach analiz ekonomicznych wszystkich trzech leków.*

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

**Tabela 28. Zestawienie oszacowanych kosztów dla leku Tecvayli, CARVYKTI oraz Pepaxti**

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

\* Dawka docelowa wynosi  $0,75 \times 10^6$  CAR-dodatnich żywych limfocytów T na kg masy ciała (nie przekraczając  $1,0 \times 10^8$  CAR-dodatnich żywych limfocytów T).

\*\* 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.

\*\*\* brak danych

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

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

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

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

## 7.4. Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej CARVYKTI w przedmiotowym wskazaniu, przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniach 21.09.2022 oraz 18.10.2022 r. Aktualizację przeprowadzono 03.01.2023. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.4

Dodatkowo dokonano przeszukania wolnotekstowego przy zastosowaniu słów kluczowych: CARVYKTI, ciltacabtagene autoleucel, w wyszukiwarce internetowej Google oraz stron internetowych następujących agencji HTA i organizacji:

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

W wyniku przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA nie odnaleziono analiz ekonomicznych.

W wyniku zastosowanej strategii w bazie informacji Medline (przez PubMed) odnaleziono 5 publikacji. Do przeglądu systematycznego włączono jedną analizę Ghanem B., Shi L., *The Economic Burden of CAR T Cell Therapies Ciltacabtagene Autoleucel and Idecabtagene Vicleucel for the Treatment of Adult Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma in the US.*

Zidentyfikowano analizę wpływu na budżet w USA, której przedmiotem było porównanie dwóch terapii genowych, tj. ciltakabtagen autoleucel (cilta-cel) i idekabtagen wikleucel (ide-cel). Porównania dokonano w rocznym horyzoncie leczenia. Terapie te są wskazane do leczenia osób dorosłych z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, po co najmniej czterech liniach leczenia, w tym inhibitorem proteasomu, lekiem immunomodulującym i przeciwciałem anti-CD38. Analizę oparto na kluczowych badaniach klinicznych ciltakabtagen autoleucel (NCT03548207) i idekabtagen wikleucel (NCT03361748). Opracowano dwa modele wpływu na budżet w celu obliczenia kosztów opieki zdrowotnej związanej ze stosowaniem terapii genowej w leczeniu RRMM.

### Metodyka i jej ograniczenia:

Model został przeprowadzony z perspektywy amerykańskiego płatnika i obejmował bezpośrednio koszty opieki zdrowotnej związane z przygotowaniem leku, terapią pomostową, hospitalizacją oraz zdarzeniami niepożądanymi. Zasoby medyczne zostały wycenione przy użyciu standardowych źródeł, takich jak refundacja Medicare i hurtowy koszt zakupu (ang. *wholesale acquisition cost*, WAC).

### Ograniczenia modelowania:

- Kilku pacjentów zostało wykluczonych z badań po procesie leukaferazy, co oznacza, że nie przyjęli oni leku. Nie jest jasne czy lek został przygotowany dla tych pacjentów.
- Koszty hospitalizacji nie uwzględniają konieczności przyjęcia na oddział intensywnej terapii w wyniku zdarzeń niepożądanych po leczeniu terapią komórkową CAR.
- Dane z badań pochodzą z dwóch odrębnych badań. Badania zostały przeprowadzone na dwóch różnych populacjach – inne kryteria włączenia i wykluczenia do badania.

### Populacja:

Założono, że populacja modelu składa się z 1 000 000 osób. Następnie przyjęto poniższe założenia, w celu oszacowania liczby osób dorosłych chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego,

u których stosowano wcześniej co najmniej cztery linie leczenia, w tym inhibitor proteasomu, lek immunomodulujący oraz przeciwciało anti-CD38:

- 78,0% osób w populacji to osoby dorosłe,
- 0,007% osób w populacji to osoby chore na szpiczaka mnogiego,
- 40% osób chorych na szpiczaka mnogiego, nie uzyskało odpowiedzi na wcześniejsze schematy leczenia, w tym leczenie inhibitorem proteasomu, lekiem immunomodulującym i przeciwciałem anti-CD38.

W wyniku odpowiednich obliczeń uwzględniających powyższe założenia, oszacowano, że w milionowej populacji, 22 osoby chore na RRMM kwalifikują się do leczenia cilta-cel lub ide-cel.

#### Analiza kosztów:

- Dawka leku:
  - Cilta-cel – jednorazowy wlew;
  - Ide-cel – jednorazowy wlew (u 21,9% pacjentów, przyjmujących ten lek zaistniała konieczność ponownego podania leku – w związku z tym w obliczeniach przyjęto, że dla 22 pacjentów, potrzebne jest 27 dawek);
- Przygotowanie do terapii dla obu leków:
  - Leukaferesa;
  - Terapia pomostowa (terapia ta, nie jest jednakowa dla wszystkich pacjentów):
    - Cilta-cel – 75% osób przyjmujących ten lek, wymagało terapii pomostowej;
    - Ide-cel – 87% osób przyjmujących ten lek, wymagało terapii pomostowej;
  - Limfodeplecja – dla każdego pacjenta taki sam schemat przyjmowania leków: dożylny wlew fludarabiny (30 mg/ m2 pc./dobę ) i cyklofosfamid (300 mg/ m2 /dobę) przez 3 kolejne dni;
- Hospitalizacja:
  - Dla obu leków przyjęto, że średni czas hospitalizacji wynosił 15 dni;
- Zdarzenia niepożądane:
  - Z wyjątkiem CRS i ICANS, do analizy włączono tylko zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u ponad 5% pacjentów.

#### Wyniki analizy:

W poniższej tabeli zebrano oszacowania kosztów rocznej terapii lekiem cilta-cel oraz ide-cel.

**Tabela 29. Podsumowanie kosztów leczenia lekiem cilta-cel i ide-cel w modelu płatnika w USA**

Rodzaj kosztów	Całkowity koszt na pacjenta rocznie*	
	Ciltakabtagen autoleucl	Idekabtagen w kleucl
Lek	465 000 \$	419 500 \$
Limfodeplecja	897 \$	897 \$
Leukaferesa	111,66 \$	111,66 \$
Hospitalizacja (15 dni)	52 389,19 \$	52 389,19 \$
Terapia pomostowa**	6 769 \$	7 852,10 \$
Koszty związane ze zdarzeniami niepożądanymi***	40 368 \$	47 270 \$
<b>Łączny koszt</b>	<b>565 534 \$</b>	<b>528 020 \$</b>

\* Wszystkie koszty zostały zawyżone do 2022 roku;

\*\* Koszt terapii pomostowej został obliczony poprzez pomnożenie kosztu rocznego przez współczynnik zachorowalności;

\*\*\* Koszty zdarzeń niepożądanych, CRS i ICANS obliczono po pomnożeniu rocznego kosztu przez wskaźnik ich występowania.

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

W poniższej tabeli przedstawiono obciążenie ekonomiczne płatnika w hipotetycznym rocznym planie, obejmującym 1 milion osób.

**Tabela 30. Roczny koszt dla płatnika w hipotetycznym rocznym planie leczenia nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego terapią cilta-cel lub ide-cel**

	Ciltakabtagen autoleucel	Idekabtagen wicleucel
Roczny koszt na pacjenta	565 534 \$	528 020 \$
Miesięczny koszt na pacjenta	47 128 \$	44 002 \$
Liczba pacjentów z RRMM*	22	22
Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia	22	27
Roczny koszt płatnika	12 441 756 \$	14 256 545 \$

\* W hipotetycznym planie rocznym, obejmującym milionową populację

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

#### Wnioski:

Roczny koszt leczenia jednego pacjenta lekiem cilta-cel w powyższym modelowaniu, jest wyższy niż leczenie lekiem ide-cel.

Po uwzględnieniu wszystkich założeń oraz danych, w tym przyjęcia drugiej dawki leku ide-cel w ciągu pierwszego roku przez 21,9% osób biorących udział w badaniu, roczny koszt dla płatnika w USA dla leku ide-cel wynosi 14 256 545 \$, natomiast koszt leczenia lekiem cilta-cel 12 441 756 \$. Oszacowano, że terapia cilta-cel pozwala na zaoszczędzenie 1,8 mln dolarów amerykańskiemu płatnikowi, w porównaniu do terapii lekiem ide-cel.

Autorzy powyższej analizy, wskazują na znaczące obciążenie ekonomiczne płatnika w USA, zarówno związane z terapią cilta-cel jak i ide-cel. Obciążenie to wynika z wysokich kosztów produktów leczniczych, kosztów procedur przed przyjęciem leków oraz kosztów poniesionych w wyniku zdarzeń niepożądanych. Autorzy analiza zaznaczają, że niezbędne jest przeprowadzanie dalszych badań z odpowiednio dużą próbą oraz uwzględnieniem kosztów pośrednich.

#### Komentarz od Analityków:

*Powyższa analiza, zakłada, że spośród milionowej populacji, 22 osoby z RRMM będą mogły przyjąć lek cilta-cel lub ide-cel. Autorzy nie uwzględnili alternatywnych opcji leczenia.*

## 7.5. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania CARVYKTI w leczeniu nawrotowego i opornego na leczenie szpiczaka mnogiego, u pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej trzy linie leczenia (lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38), przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 23.09.2022, 26.09.2022 oraz 18.10.2022 przy zastosowaniu słów kluczowych CARVYKTI oraz ciltacabtagene autoleucel. Aktualizację przeprowadzono 10.01.2023. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 31. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego**

Organizacja rok kraj/region/zasięg link	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
<p><b>National Institute for Health and Care Excellence, NICE, 2022, Wielka Brytania,</b>  <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10806">https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10806</a>                      [dostęp 10.01.2022]</p>	<p>W leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego u osób, u których zastosowano 3 lub więcej wcześniejszych terapii.</p>	<p>W trakcie</p>	<p>Wznowiono ocenę, nie podano terminu publikacji rekomendacji.</p>
<p><b>Scottish Medicines Consortium, SMC, 2022, Szkocja,</b>  <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ciltacabtagene-autoleucel-carvykti-full-smc2537/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ciltacabtagene-autoleucel-carvykti-full-smc2537/</a>                      [dostęp 23.09.2022]</p>	<p>W leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej trzy wcześniejsze terapie, w tym inhibitor proteasomu (PI), środek immunomodulujący (IMiD) i przeciwciało anti-CD38 i zdiagnozowano progresję choroby od ostatniej terapii.</p>	<p>W trakcie</p>	<p>Termin publikacji rekomendacji nie został podany.</p>
<p><b>All Wales Medicine Strategy Group, AWMSG, 2022 Walia,</b>  <a href="https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/ciltacabtagene-autoleucel-carvykti/">https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/ciltacabtagene-autoleucel-carvykti/</a>                      [dostęp 23.09.2022]</p>	<p>Leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym środek immunomodulujący, inhibitor proteasomów i przeciwciało anti-CD38, i stwierdzono progresję choroby od ostatniej terapii.</p>	<p>Odstąpiono od oceny</p>	<p>Odstąpiono od oceny ze względu na ocenę NICE.</p>
<p><b>National Center for Pharmacoeconomics, NCPE, 2022, Irlandia,</b>  <a href="https://www.ncpe.ie/drugs/ciltacabtagene-autoleucel-carvykti-hta-id-22021/">https://www.ncpe.ie/drugs/ciltacabtagene-autoleucel-carvykti-hta-id-22021/</a>                      [dostęp 26.09.2022]</p>	<p>W leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej trzy wcześniejsze terapie, w tym środek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38 i wykazali progresję choroby podczas ostatniej terapii.</p>	<p>W trakcie</p>	<p>Zaplanowano konsultacje przed złożeniem wniosku.</p>
<p><b>Canada's Drug and Health Technology Agency, cadth, 2022, Kanada,</b>  <a href="https://www.cadth.ca/ciltacabtagene-autoleucel">https://www.cadth.ca/ciltacabtagene-autoleucel</a>                      [dostęp 26.09.2022]</p>	<p>Do leczenia pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim (RRMM), którzy wcześniej otrzymywali co najmniej trzy wcześniejsze linie leczenia, w tym inhibitor proteasomu (PI), środek immunomodulujący (IMiD) i przeciwciało anti-CD38 (3L RRMM).</p>	<p>W trakcie</p>	<p>Termin publikacji rekomendacji nie został podany.</p>
<p><b>Haute Autorité de Santé, HAS, 2022, Francja,</b>  <a href="https://www.has-sante.fr/jcms/p_3348751/fr/carvykti-ciltacabtagene-autoleucel-multiple">https://www.has-sante.fr/jcms/p_3348751/fr/carvykti-ciltacabtagene-autoleucel-multiple</a>                      [dostęp: 18.10.2022]</p>	<p>W leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej 3 terapie, w tym środek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało CD38 i którego choroba postępowała podczas ostatniego leczenia.</p>	<p>Pozytywna warunkowa</p>	<p>Komitet zaleca dopuszczenie do wczesnego dostępu CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) w następującym wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej 3 terapie, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38 i u których choroba rozwinęła się podczas ostatniego leczenia, tylko po wyczerpaniu wszystkich możliwości terapeutycznych, za radą multidyscyplinarnego konsylium.                      Komitet ds. Przejrzystości uznał, że:                      - Zastrzeżony produkt leczniczy jest przeznaczony do leczenia poważnej, rzadkiej i powodującej</p>

Organizacja rok kraj/region/zasięg link	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
			<p>niepełnosprawność choroby. Liczbę przypadków szpiczaka mnogiego we Francji oszacowano na 5 442 pacjentów w 2018 r. Pomimo pojawienia się nowych metod leczenia, szczególnie w pierwszej linii, szpiczaka mnogiego nadal uważa się za nieuleczalnego. Pacjenci przechodzą na przemian fazy nawrotów i remisji, które z czasem stają się coraz krótsze.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Brak odpowiedniego leczenia w rozważanym wskazaniu, po wyczerpaniu wszystkich możliwości terapeutycznych.</li> <li>- O ile choroba jest poważna i wyniszczająca, a po wyczerpaniu wszystkich możliwości terapeutycznych nie ma odpowiedniego leczenia, nie można odroczyć wdrożenia tego leczenia.</li> <li>- Zakłada się, że ten produkt leczniczy jest innowacyjny po wyczerpaniu wszystkich możliwości terapeutycznych. W takich sytuacjach jest to nowy sposób leczenia choroby, który przynosi pacjentom istotną zmianę pod względem skuteczności. Lek ma odpowiedni plan rozwoju i prezentuje wyniki kliniczne wspierające domniemanie korzyści dla pacjenta w kontekście istniejącej strategii terapeutycznej. Lek zaspokaja niezaspokojoną potrzebę medyczną po wyczerpaniu wszystkich możliwości terapeutycznych.</li> </ul> <p>Niniejsze zezwolenie jest ważne przez okres 12 miesięcy od daty decyzji tj. 23.06.2022 r.</p>
<p><b>Zorginstituut Nederland, 2022, Holandia,</b>  <a href="https://www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/kanker/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-ciltacabtagene-autoleuvel-carvykti">https://www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/kanker/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-ciltacabtagene-autoleuvel-carvykti</a>  [dostęp 26.09.2022]</p>	<p>W leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej 3 wcześniejsze zabiegi, w tym inhibitor proteasomu, środek immunomodulujący i przeciwciało anti-CD38.</p>	<p>W trakcie</p>	<p>Lek CARVYKTI znajduje się na liście leków do przeglądu w ramach blokady dla drogich leków (nl. <i>sluis voor dure geneesmiddelen</i>).</p> <p>Termin publikacji rekomendacji nie został podany.</p>
<p><b>Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, 2022, Szwecja,</b>  <a href="https://www.tlv.se/lakemedel/kliniklakemedelsuppdraget/pagaendehalsoekonomiska-bedomningar.html">https://www.tlv.se/lakemedel/kliniklakemedelsuppdraget/pagaendehalsoekonomiska-bedomningar.html</a>  [dostęp 26.09.2022]</p>	<p>W leczeniu szpiczaka mnogiego.</p>	<p>W trakcie</p>	<p>Termin publikacji rekomendacji nie został podany.</p>

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie stron internetowych podanych w powyższej tabeli.

#### Wnioski:

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 postępowań refundacyjnych, które są w trakcie procedowania (Wielka Brytania, Szkocja, Irlandia, Kanada, Holandia, Szwecja). Walia odstąpiła od oceny ze względu na ocenę NICE. W pozytywnej warunkowej francuskiej rekomendacji wskazano warunkowe kryteria objęcia refundacją, tzn. lek CARVYKTI jest dopuszczony do wcześniejszego obrotu tylko dla pacjentów, u których wyczerpano wszystkie inne opcje terapeutyczne.

### 7.6. Podsumowanie oceny ekonomicznej

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

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

W obliczeniach przyjęto cenę katalogową zaproponowaną przez producenta, tj. 465 000 USD.

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

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

- w wariancie optymistycznym: 4,35 LYG (górną granicą 95% CI);
- w wariancie oczekiwanym: 1,92 LYG;
- w wariancie pesymistycznym: 1,22 LYG (dolną granicą 95% CI).

Oszacowany koszt uzyskania spodziewanego efektu zdrowotnego, odpowiadającemu oszacowanej wartości oczekiwanej PFS (1,92) wyniósł ok. 2 mln PLN.

Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER w horyzoncie dożywotnym wyniósł ok. 2 mln PLN/LYG, przekraczając próg opłacalności kosztowej ponad 11 razy (9% ceny efektywne kosztowo).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono dla różnych wariantów inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów. ICER zależny od zmiany kosztów dla stałego oczekiwanego efektu zdrowotnego mieścił się w zakresie ok. 1,6 – 2,4 mln PLN/LYG w horyzoncie dożywotnym i przekraczał aktualny próg efektywności kosztowej o ok. 9 – 14 razy.

ICER zależny od zmiany efektów zdrowotnych przy założeniu stałego oczekiwanego kosztu mieścił się w zakresie ok. 890 tys.– 3,1 mln PLN/LYG w horyzoncie dożywotnym (próg przekroczony ok. 5 – 18 razy).

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

Dla produktu leczniczego Pepaxti, oszacowany przez AOTMiT roczny koszt terapii wyniósł ok. 780 tys. PLN, a oczekiwany ICER ok. 780 tys. PLN/LYG w horyzoncie dożywotnym.

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

### **Zagraniczne rekomendacje refundacyjne oraz analizy HTA**

W wyniku wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 6 postępowań refundacyjnych, które są w trakcie procedowania (Wielka Brytania, Szkocja, Irlandia, Kanada, Holandia, Szwecja). Walia odstąpiła od oceny ze względu na ocenę NICE. W pozytywnej warunkowej francuskiej rekomendacji wskazano warunkowe kryteria objęcia refundacją, tzn. lek CARVYKTI jest dopuszczony do wcześniejszego obrotu tylko dla pacjentów, u których wyczerpano wszystkie inne opcje terapeutyczne.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono analiz ekonomicznych zagranicznych agencji i organizacji HTA. Odnaleziono 5 publikacji w bazie Medline (przez PubMed). Do przeglądu systematycznego włączono jedną analizę porównawczą.

Odnaleziona analiza dotyczyła wpływu na budżet w USA. Przedmiotem analizy było porównanie dwóch terapii genowych, tj. ciltakabtagen autoleucel (cilta-cel) i idekabtagen wikleucel (ide-cel). Porównania dokonano w rocznym horyzoncie leczenia. Terapie są stosowane w takim samym wskazaniu. Po uwzględnieniu odpowiednich założeń, oszacowano, że w milionowej populacji 22 osoby chorują na RRMM i kwalifikują się do leczenia cilta-cel lub ide-cel. Po uwzględnieniu wszystkich ograniczeń oraz danych, oszacowano roczny koszt dla płatnika w USA dla leku ide-cel, który wynosi 14 256 545 \$, natomiast koszt leczenia lekiem cilta-cel 12 441 756 \$. Oszacowano, że terapia cilta-cel pozwala na zaoszczędzenie 1,8 mln dolarów amerykańskiemu płatnikowi, w porównaniu do terapii lekiem ide-cel.

## 8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

### 8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

Na podstawie raportu EMA zidentyfikowano następujące ograniczenia jakości badania rejestracyjnego:

- badanie I/II fazy;
- brak komparatora;
- niezaślepiena próba;
- nieliczna populacja (n=97);
- krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu (mediana czasu obserwacji wynosiła 18,0 miesięcy);
- pierwszorzędnym punktem końcowym badania był całkowity ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR), natomiast przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) były drugorzędowymi punktami końcowymi;
- dane bez uwzględnienia grupy kontrolnej nie dostarczają wystarczających informacji o wpływie leczenia na jakość życia pacjentów;
- znaczna niejednorodność populacji włączonej do badania pod względem historii leczenia;
- populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów RRMM w warunkach rzeczywistych;
- mediana wieku populacji (61 lat) badania była niższa niż mediana zachorowań (70 lat).

Ze względu na braki danych w badaniu klinicznym lek otrzymał oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymagającego przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania.

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

Badanie nie było prowadzone w warunkach polskich (ośrodki badawcze znajdowały się w Stanach Zjednoczonych). Biała rasa w badaniu MMY2001 stanowiła 71,1% wszystkich badanych w analizowanej populacji.

### 8.3. Niepewność dodatkowych danych

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

### 8.4. Niepewność założeń modelu ekonomicznego

- Badanie rejestracyjne CARTITUDE-1 jest badaniem jednoramiennym, nie dostarczającym danych porównawczych do oceny korzyści wynikających z zastosowania leku.
- Koszt terapii lekiem CARVYKTI w czasie trwania PFS oszacowano na 2 128 241 PLN. Oszacowane koszty roczne na jednego pacjenta przekraczają wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ok. 12 razy.

### 8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

Nie dotyczy.

### 8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

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



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

### 9.1. Populacja docelowa

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 anti-CD38 i u których stwierdza się progresję choroby w trakcie ostatniej metody leczenia.

### 9.2. Wskaźniki oceny efektywności

- Śmiertelność: przeżycie całkowite (OS) – czas od daty rozpoczęcia leczenia do daty śmierci z jakiegokolwiek przyczyny;
- Jakość życia: jakość życia związana ze zdrowiem oceniana na podstawie stanu zdrowia pacjenta przy użyciu 5 kwestionariuszy – EORTC QLQ-C30, pozycji z EORTC QLQ-MY20, EQ-5D5L, Patient Global Impression of Change (PGIC) oraz Patient Global Impression of Severity (PGIS);
- Inne punkty końcowe:
  - Ogólny odsetek odpowiedzi (ORR) – odsetek uczestników, którzy osiągnęli częściową odpowiedź (PR) lub lepszą;
  - Przeżycie wolne od progresji (PFS) – czas od daty rozpoczęcia leczenia do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny;
  - Czas do odpowiedzi na leczenie (TTR) – czas do pierwszej odpowiedzi (PR lub lepszej), najlepszej odpowiedzi i CR lub lepszej; na podstawie oceny IRC;
  - Minimalna choroba resztkowa (MRD) – odsetek uczestników, którzy mają negatywną MRD w aspiracie szpiku kostnego w dowolnym punkcie czasowym po podaniu pierwszej dawki JNJ-68284528 i przed progresją choroby lub rozpoczęciem kolejnej terapii lub ponownego leczenia za pomocą JNJ-68284528;
  - Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) – obliczany wśród respondentów z odpowiedzią Pr lub lepszą, od daty początkowego udokumentowania odpowiedzi do daty pierwszego udokumentowanego dowodu na wystąpienie postępującej choroby;
  - Bardzo dobra częściowa odpowiedź (VGPR) – odsetek uczestników, którzy uzyskali VGPR, całkowitą odpowiedź (CR) lub rygorystyczną całkowitą odpowiedź (sCR) zgodnie z kryteriami IMWG, w trakcie lub po zakończeniu interwencji w ramach badania, ale przed rozpoczęciem kolejnej terapii przeciw szpiczakowi.

### 9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne

Oczekiwane korzyści zdrowotne dla powyższych wskaźników oceny efektywności wynoszą:

- 12-miesięczny wskaźnik OS – 87% populacji;
- Brak obniżenia jakości życia w stosunku do stanu wyjściowego lub jego polepszenie;
- Odsetek pacjentów z potwierdzoną CR/PR (ORR) – 84%;
- Mediana PFS – 22 miesiące;
- Mediana TTR – 0,95 miesiąca;
- Odsetek pacjentów z negatywną MRD – 43%;
- Mediana DoR – 21 miesięcy.

## 10. PIŚMIENNICTWO

<b>Badania pierwotne i wtórne</b>	
<b>CARTITUDE-1</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03548207">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03548207</a> [dostęp 19.10.2022]
<b>Ri, 2022</b>	M. Ri, et al., <i>Ciltacabtagene autoleucl in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: CARTITUDE-1 (phase 2) Japanese cohort</i> , 2022 [dostęp 05.01.2023]
<b>Rekomendacje kliniczne i finansowe</b>	
<b>AWMSG, 2022</b>	All Wales Medicine Strategy Group, AWMSG, 2022, Walia, <a href="https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/ciltacabtagene-autoleucl-carvykti/">https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/ciltacabtagene-autoleucl-carvykti/</a> [dostęp 23.09.2022]
<b>Cadth, 2022</b>	Canada's Drug and Health Technology Agency, Cadth, 2022, Kanada, <a href="https://www.cadth.ca/ciltacabtagene-autoleucl">https://www.cadth.ca/ciltacabtagene-autoleucl</a> [dostęp 26.09.2022]
<b>EHA-ESMO 2021</b>	M.A. Dimopoulos et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; 03.2021, <a href="https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)43169-2/fulltext#secsectitle0080">https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)43169-2/fulltext#secsectitle0080</a> [dostęp 26.09.2022]
<b>Ghanem, 2022</b>	B. Ghanem, L. Shi, <i>The Economic Burden of CAR T Cell Therapies Ciltacabtagene Autoleucl and Idecabtagene Vicleucl for the Treatment of Adult Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma in the US</i> , wrzesień 2022, <a href="https://doi.org/10.1007/s40259-022-00557-3">https://doi.org/10.1007/s40259-022-00557-3</a> [dostęp 16.11.2022]
<b>HAS, 2022</b>	Haute Autorité de Santé, HAS, 2022, Francja, <a href="https://www.has-sante.fr/jcms/p_3348751/fr/carvykti-ciltacabtagene-autoleucl-myelome-multiple">https://www.has-sante.fr/jcms/p_3348751/fr/carvykti-ciltacabtagene-autoleucl-myelome-multiple</a> [dostęp 18.10.2022]
<b>IMWG, 2021</b>	P. Moreau et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group, 03.2021, 105-118, <a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204520307567">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204520307567</a> [dostęp 26.09.2022]
<b>NCCN, 2022</b>	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Multiple myeloma, version 3.2023, 08.2022, <a href="https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf">https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf</a> [dostęp 18.11.2022]
<b>NCPE, 2022</b>	National Center for Pharmacoeconomics, 2022, <a href="https://www.ncpe.ie/drugs/ciltacabtagene-autoleucl-carvykti-hta-id-22021/">https://www.ncpe.ie/drugs/ciltacabtagene-autoleucl-carvykti-hta-id-22021/</a> [dostęp 26.09.2022]
<b>NICE, 2022</b>	National Institute for Health and Care Excellence, NICE, 2022, Wielka Brytania, <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10806">https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10806</a> [dostęp 10.01.2023]
<b>PGSz, 2021</b>	Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych na rok 2022/23, <a href="https://hematoonkologia.pl/upload/artykuly/Zalecenia-PGSz-05-2021.pdf">https://hematoonkologia.pl/upload/artykuly/Zalecenia-PGSz-05-2021.pdf</a> [dostęp 21.12.2022]
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, 2021, <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>
<b>SMC, 2022</b>	Scottish Medicines Consortium, SMC, 2022, Szkocja. <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ciltacabtagene-autoleucl-carvykti-full-smc2537/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ciltacabtagene-autoleucl-carvykti-full-smc2537/</a> [dostęp 23.09.2022]
<b>TLV, 2022</b>	Tandvärds-och läkemedelsförmånsverket, 2022, <a href="https://www.tlv.se/lakemedel/kliniklakemedelsuppdraget/pagaende-halsoekonomiska-bedomningar.html">https://www.tlv.se/lakemedel/kliniklakemedelsuppdraget/pagaende-halsoekonomiska-bedomningar.html</a> [dostęp 26.09.2022]
<b>Zorginstituut Nederland, 2022</b>	Zorginstituut Nederland, 2022, Holandia, <a href="https://www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/kanker/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-ciltacabtagene-autoleucl-carvykti">https://www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/kanker/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-ciltacabtagene-autoleucl-carvykti</a> [dostęp 26.09.2022]
<b>Pozostałe publikacje</b>	
<b>AOTMiT, 2022, AWA, Empliciti</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wniosek o objęcie refundacją leku Empliciti (elotuzumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90)”, Analiza weryfikacyjna [dostęp 14.02.2023]
<b>AOTMiT, 25/2022, ORP</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Opinia Rady Przejrzystości nr 24/2022 z dnia 21.02.2022 w sprawie technologii lekowych ocenianych pod kątem uwzględnienia na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2022/ORP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2022/ORP.pdf</a> [dostęp 05.01.2023]
<b>AOTMiT, 35/2021, ORP</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Opinia Rady Przejrzystości nr 35/2022 z dnia 22.02.2022 w sprawie technologii lekowych ocenianych pod kątem uwzględnienia na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/ORP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/ORP.pdf</a> [dostęp 12.01.2023]
<b>AOTMiT, TLI 2021, Blenrep</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Opracowanie Analityczne, Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2021, Blenrep <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2020_004.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2020_004.pdf</a> [dostęp 16.01.2023]
<b>AOTMiT, TLI 2022</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wykaz leków o wysokim poziomie innowacyjności na rok 2022, <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/">https://bipold.aotm.gov.pl/</a> [dostęp 19.10.2022]
<b>AOTMiT, TLI 2022, Abecma</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Opracowanie Analityczne, Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022, Abecma, <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2022/Abecma_1_2022_BIP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2022/Abecma_1_2022_BIP.pdf</a> [dostęp 09.02.2023]
<b>BioMedTracker</b>	<a href="https://www.biomedtracker.com/">https://www.biomedtracker.com/</a> [dostęp: 20.02.2023]
<b>Clinical Trials</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a> [dostęp: 20.09.2022]
<b>Drugs.com</b>	<a href="https://www.drugs.com/price-guide/carvykti">https://www.drugs.com/price-guide/carvykti</a> [dostęp 02.02.2023]

<b>EMA Assessment raport, Pepaxti</b>	Assesment report Pepaxti, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pepaxti-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pepaxti-epar-public-assessment-report_en.pdf</a> [dostęp 01.02.2023]
<b>EMA Assessment raport, Tecvayli</b>	Assesment report Tecvayli, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecvayli-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecvayli-epar-public-assessment-report_en.pdf</a> [dostęp 01.02.2023]
<b>EMA, Assessment raport, CARVYKTI</b>	Assesment Report Carvykti <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/carvykti-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/carvykti-epar-public-assessment-report_en.pdf</a>
<b>EMA, ChPL, CARVYKTI</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Carvykti, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/carvykti-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/carvykti-epar-product-information_pl.pdf</a>
<b>EudraVigilance</b>	Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków, <a href="https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html">https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html</a> [dostęp 02.01.2023]
<b>FDA</b>	FDA Adverse Event Reporting System, <a href="https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis">https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis</a> [dostęp 02.01.2023].
<b>GBD 2019</b>	Global Burden of Disease, <a href="http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool">http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool</a> [dostęp 21.11.2022]
<b>Globocan</b>	Global Cancer Observatory <a href="https://gco.iarc.fr/">https://gco.iarc.fr/</a> [dostęp 21.11.2022]
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów, <a href="http://onkologia.org.pl/">http://onkologia.org.pl/</a> [dostęp 19.09.2022]
<b>Medycyna Praktyczna, Interna Szczeklika</b>	Interna Szczeklika, <a href="https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.15">https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.15</a> . [dostęp 04.11.2022]
<b>Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21.12.2022</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21.12.2022 <a href="https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych">https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych</a> [dostęp 22.12.2022]
<b>Szczekliki, 2018</b>	P. Gajewski (red.), <i>Interna Szczekliki</i> , Medycyna Praktyczna, Kraków 2018, s.1843
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, <a href="https://www.urpl.gov.pl/pl/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa">https://www.urpl.gov.pl/pl/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa</a> [dostęp 02.01.2023]
<b>VigiAccess</b>	WHO VigiAccess Database, <a href="https://vigiaccess.org/">https://vigiaccess.org/</a> [dostęp 02.01.2023]

## 11. ZAŁĄCZNIKI

### 11.1. EPAR CARVYKTI – wybrane fragmenty

#### Disease or condition

Carvykti is indicated for the treatment of adult patients with relapsed and refractory multiple myeloma, who have received at least three prior therapies, including an immunomodulatory agent, a proteasome inhibitor and an anti-CD38 antibody and have demonstrated disease progression on the last therapy.

#### Epidemiology

Multiple myeloma (MM) is a rare and incurable plasma cell neoplasm which typically affects adults mostly over 60 years of age. The median age at diagnosis is 65–70 years; MM is very rare in patients younger than 40 years old (2% of cases). MM accounts for 1%-1.8% of all cancers and is the second most common haematological malignancy (after non-Hodgkin's lymphoma [NHL]) with an estimated incidence in Europe of 4.5-6/100 000/year, with approximately 176,404 new MM cases and 117,077 deaths due to MM anticipated in 2020 worldwide (The Global Cancer Observatory 2020).

#### Biologic features

Multiple Myeloma is characterised by the increased proliferation of malignant monoclonal plasma cells in the bone marrow, with the subsequent bone marrow failure due to replacement of normal bone marrow haematopoiesis, the over-production of monoclonal immunoglobulins (M-protein, either intact immunoglobulins and/or free light chains [FLC]) which could be detected in the serum or urine, and finally the presence of systemic symptoms named as CRAB (hyperCalcaemia, Renal impairment, Anaemia and Bone lesions). Increased susceptibility to infections (immunoparesis) and neurological complications are also present (Palumbo 2011). Based on karyotype, MM is classified as non-hyperdiploid and hyperdiploid, with the latter accounting for 50% to 60% of cases and characterised by trisomies in odd-numbered chromosomes. MM has a heterogeneous progression pathway, with multiple relapses over time, whereby several MM cell subclones coexist at baseline and compete for dominance over time, leading to the evolution of drugresistance clones [Laubach, 2014]. Drug resistance to prior regimens in patients with relapsed/refractory (RR) MM is due to continuous changes in the disease biology, in which a higher proportion of malignant cells are expressing a more aggressive, highly proliferative phenotype over time (Anderson, 2008).

#### Clinical presentation and diagnosis

Multiple myeloma, a malignant disorder of the plasma cells characterised by uncontrolled and progressive proliferation of a plasma cell clone, and accounts for approximately 10% of haematological malignancies (Rodriguez-Abreu 2007; Rajkumar 2011). The proliferation of the malignant clonal plasma cells leads to subsequent replacement of normal bone marrow haematopoietic precursors and overproduction of monoclonal paraproteins (M-proteins). Characteristic hallmarks of multiple myeloma include osteolytic lesions, anaemia, increased susceptibility to infections, hypercalcaemia, renal insufficiency or failure, and neurological complications (Palumbo 2011). Profound intratumoural heterogeneity is observed throughout the disease course but is especially problematic after multiple lines of treatment. The coexistence of different tumour subclones displaying different drug sensitivities contributes to both progression of disease and development of drug resistance (Barlogie 2014). The criteria for diagnosis of MM as defined by the International Myeloma Working Group (IMWG), requires 10% clonal BM plasma cells or biopsy proven bony or extra-medullary plasmacytoma and evidence of end organ damage that can be attributed to the underlying plasma cell proliferative disorder, or biomarkers of malignancy (60% clonal BM plasma cells or involved/uninvolved serum-free light chain ratio >100 or > 1 focal lesion on magnetic resonance imaging studies).

#### Management

The treatment landscape for relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM) has changed in recent years. Current treatment of MM includes glucocorticoids, chemotherapy, primarily alkylating agents, high dose chemotherapy followed by ASCT, proteasome inhibitors (PIs, such as bortezomib, carfilzomib and ixazomib), immunomodulatory agents (such as thalidomide, lenalidomide and pomalidomide), monoclonal antibodies ((mAbs), such as daratumumab, isatuximab and elotuzumab) and the histone deacetylase inhibitor panobinostat. Common standard regimens include either a PI or an IMiD in combination with dexamethasone with or without a monoclonal antibody such as daratumumab. The triplet combination of bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone (VRd) is a standard of Comprehensive Cancer Network (NCCN) and European Society of Medical Oncology (ESMO) treatment guidelines (NCCN 2020 and Moreau 2017). Newer classes of medications including XPO1 inhibitors (selinexor) and antibody drug conjugates targeting BCMA (belantamab mafodotin-blmf) have recently been approved by the US food and drug administration (FDA), but have limited therapeutic activity

and substantial toxicity. The choice of therapy in the relapse setting depends on several parameters such as age, performance status, comorbidities, the type, efficacy and tolerance of the previous treatment, the number of prior treatment lines, the available remaining treatment options, the interval since the last therapy and the type of relapse (i.e. clinical versus biochemical relapse; in the case of biochemical relapse, treatment can be delayed).

## 11.2. Strategie wyszukiwania

**Tabela 32. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku CARVYKTI w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 03.01.2023)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	ciltacabtagene autoleucel OR Carvykti	7
#2	multiple myeloma* OR plasma-cell myeloma* OR plasma cell myeloma* OR plasmacell myeloma*	6 417
#3	#1 and #2	7

Źródło: opracowanie własne AOTMiT.

**Tabela 33. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku CARVYKTI w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 03.01.2023)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized" OR "placebo" OR "clinical trials as topic" OR "randomly" OR "trial"	2 010 769
#2	ciltacabtagene autoleucel OR Carvykti	39
#3	multiple myeloma* OR plasma-cell myeloma* OR plasma cell myeloma* OR plasmacell myeloma*	60 950
#4	#1 AND #2 AND #3	12

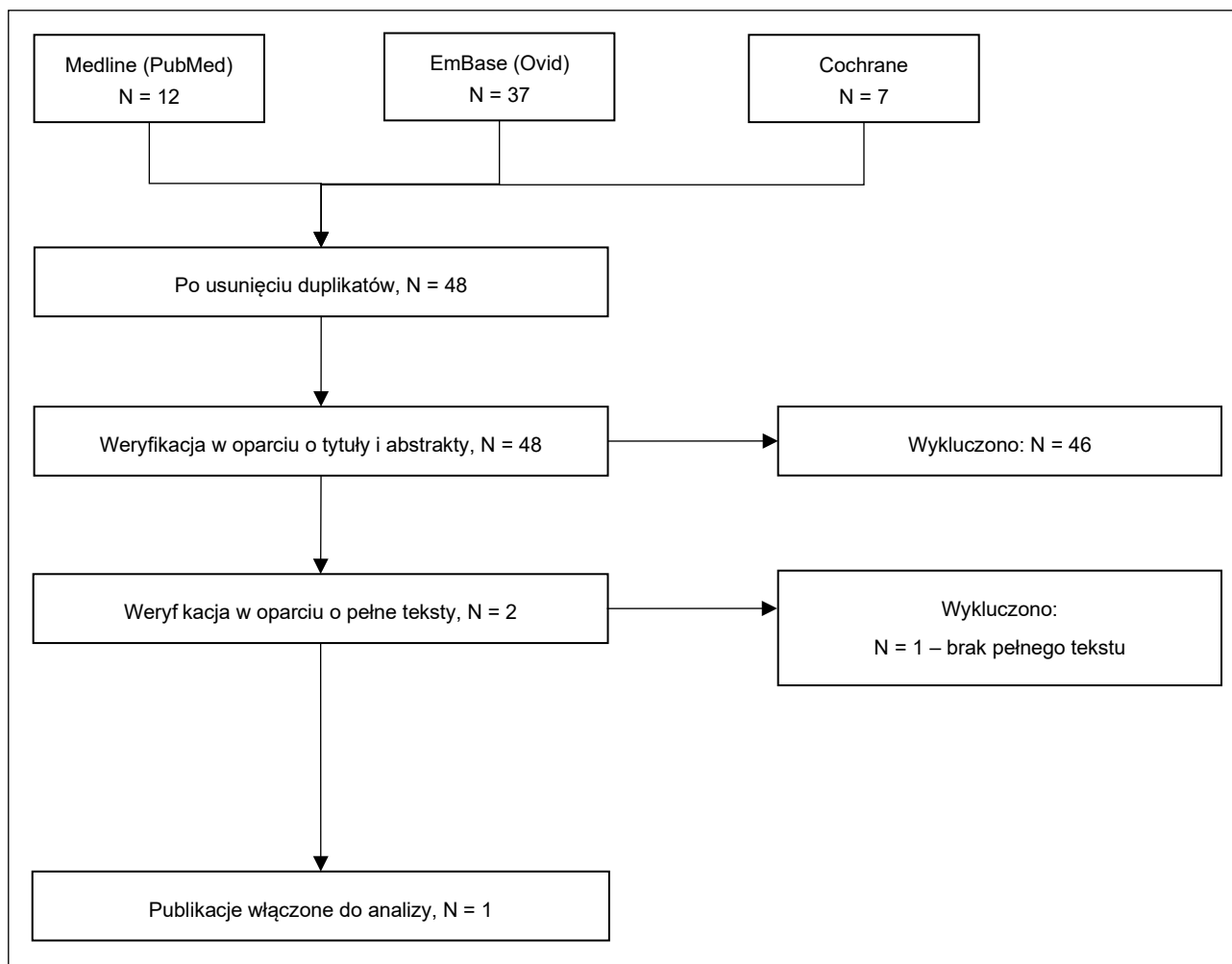
Źródło: opracowanie własne AOTMiT.

**Tabela 34. Strategia wyszukiwania doniesień dla leku CARVYKTI w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 03.01.2023)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	„random*“ .af.	2 131 470
#2	randomized controlled trial.af.	1 001 182
#3	controlled clinical trial.af.	495 976
#4	placebo.af.	509 814
#5	clinical trials.af.	487 152
#6	(ciltacabtagene autoleucel OR Carvykti).af.	188
#7	(multiple myeloma* OR plasma-cell myeloma* OR plasma cell myeloma* OR plasmacell myeloma*).af.	102 194
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	2 827 535
#9	#6 AND #7 AND #8	37

Źródło: opracowanie własne AOTMiT.

### 11.3. Diagram selekcji publikacji



Rysunek 8. Diagram selekcji publikacji dla doniesień naukowych dla leku CARVYKTI

Źródło: opracowanie własne AOTMiT.

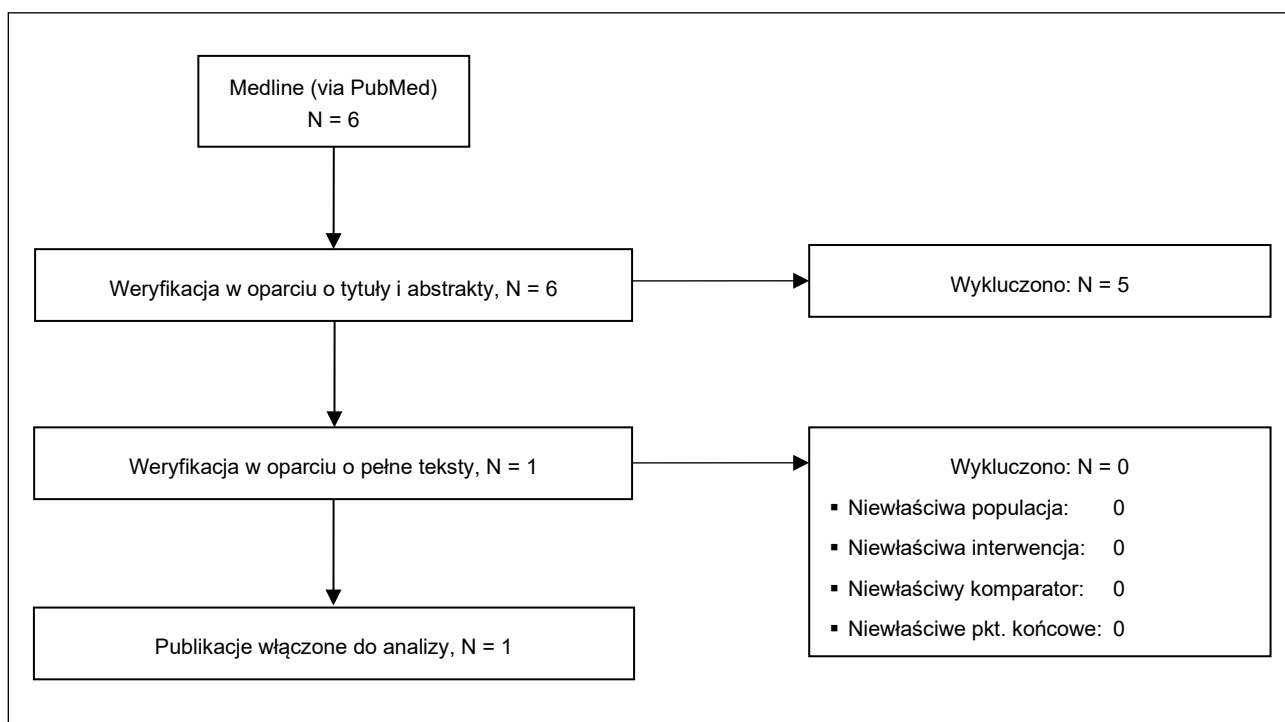
### 11.4. Strategia wyszukiwania analiz HTA

Tabela 35. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline via PubMed dla leku CARVYKTI [data ostatniego wyszukiwania 03.01.2023]

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	((carvykti) OR (ciltacabtagene autoleucl)) AND (english[Filter])	38
#2	(((((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (GEA)) AND (english[Filter])	1 529 826
#3	#1 and #2	6

Źródło: opracowanie własne AOTMiT.

## 11.5. Diagram selekcji analiz HTA



**Rysunek 9. Diagram selekcji publikacji dla analiz ekonomicznych dla leku CARVYKTI**

Źródło: opracowanie własne AOTMiT.